

Medicinrådets protokol for 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 protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. juli 2021
------------------	---------------

Dokumentnummer	122388
----------------	--------

Versionsnummer	1.1
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Dravet syndrom	4
2.2	Fenfluramin.....	5
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Effektmaal	8
3.3.1	Kritiske effektmaal	9
3.3.2	Vigtige effektmaal	10
4.	Litteratursøgning	11
5.	Den endelige ansøgning.....	12
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	15
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	16
9.	Referencer	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
11.	Versionslog	19
12.	Bilag.....	20
	Bilag 1: Søgestreng	20

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 13. juli 2021



1. Begreber og forkortelser

AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
CGI-I:	Instrument til måling af livskvalitet (<i>Clinical Global Impression Improvement Scale</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PedsQL:	Instrument til måling af livskvalitet hos børn (<i>Pediatric Quality of Life Inventory Total Score</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SUDEP:	Pludselig uventet død (<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>)



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Zogenix, som ønsker, at Medicinrådet vurderer fenfluramin (Fintepla) til Dravet syndrom. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 9. september 2020. Zogenix fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 15. oktober 2020.

2.1 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 dels *ii*) en stivhed i kroppen (tonisk fase) 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].



2.2 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. Start-døgndosis er 0,2 mg/kg og kan justeres i ugentlige intervaller.

Fenfluramin er et serotoninfrigivende stof, som kan reducere krampeanfald ved at stimulere serotoninreceptorer i hjernen. Den præcise virkningsmekanisme for fenfluramin ved Dravet syndrom kendes ikke.

Fenfluramin er substrat for en række CYP450-enzymmer, 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-enzymmer, 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 enkeltdosis 26 mg (administreret to gange dagligt). For patienter i samtidig behandling med stiripentol er den maksimale døgndosis 0,4 mg/kg og højeste enkeltdosis 17 mg (administreret to gange dagligt).

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, at det forårsagede øget risiko for forhøjet blodtryk i lungekredsløbet samt hjerteklapsygdom. De anvendte doser ved overvægt var 60-120 mg/dag. 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].

2.3 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 autismelignende adfærd og forringet fingermotorik, både med og uden lægemidler.

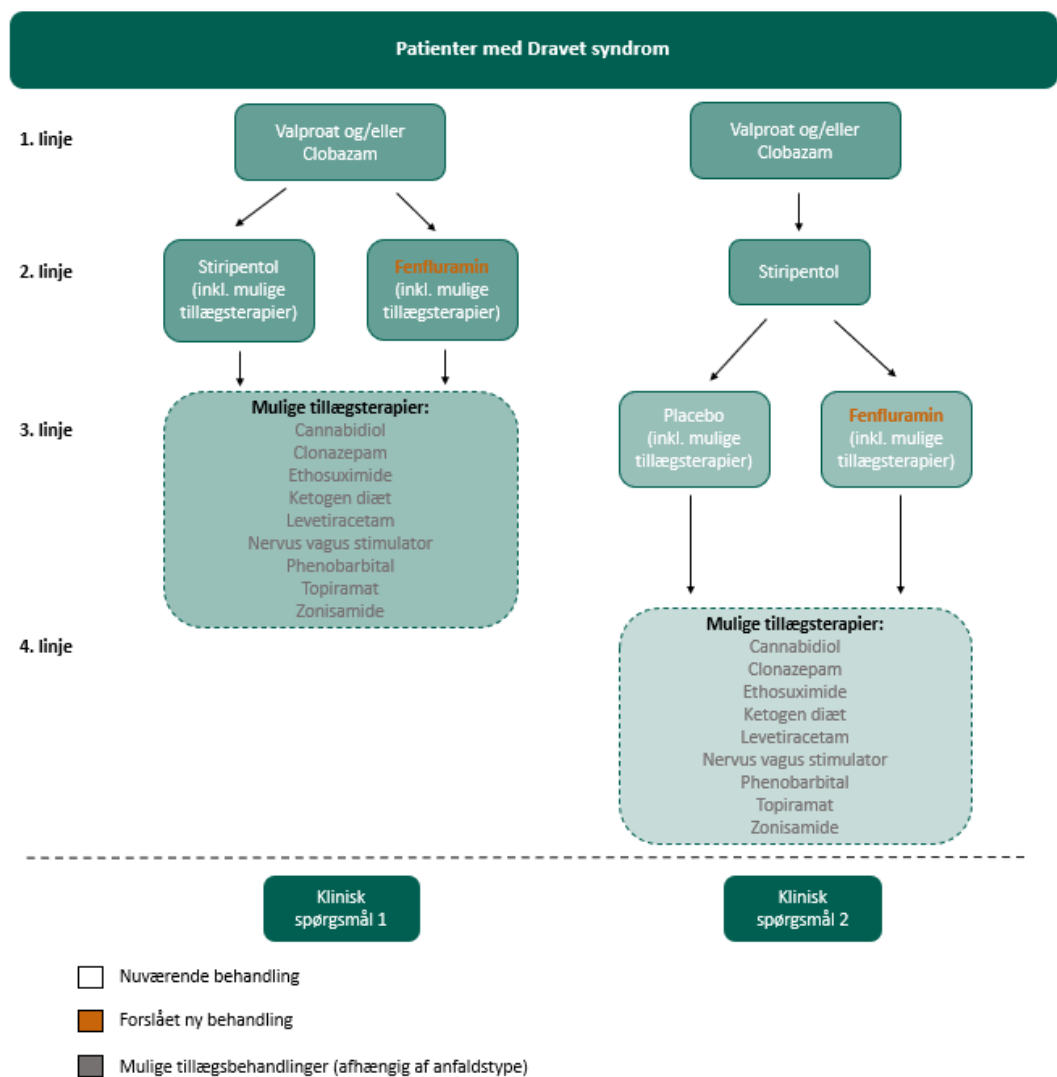
Den antiepileptiske behandling består oftest af valproat og/eller clobazam evt. med tillæg af stiripentol eller endnu en tillægsterapi såsom cannabidiol eller topiramet. Præparaterne er forbundet med bivirkninger såsom hovedpine, sedation, svimmelhed, gastrointestinale gener m.fl. samt sjældnere alvorlige bivirkninger såsom hudreaktioner



(clobazam og stiripentol) og leversvigt (valproat). 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 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 1: Mulig indplacering af fenfluramin i behandlingsrækkefølgen for patienter med Dravet syndrom. Valproat og/eller Clobazam vil altid være 1. linjebehandling. Herefter kan enten stiripentol eller fenfluramin anvendes i 2. linje, efterfulgt af en række mulige tillægsterapier i 3. linje. Hvis stiripentol anvendes i 2. linje, kan fenfluramin anvendes i 3. linje efterfulgt af en række 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.

3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 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?

Population

Patienter i alderen 2 år og op med Dravet syndrom, uden tilfredsstillende respons på behandling med clobazam og/eller valproat, og som ikke er i behandling med stiripentol.

Intervention

Fenfluramin (maksimalt 0,7 mg/kg/dag) som tillægsterapi.

Komparator

Stiripentol (40-50 mg/kg/dag) som tillægsterapi.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 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?

Population

Patienter i alderen 2 år og op med Dravet syndrom, uden tilfredsstillende respons på behandling med clobazam og/eller valproat samt stiripentol.

Intervention

Fenfluramin (maksimalt 0,4 mg/kg/dag) som tillægsterapi.



Komparator

Placebo som tillægsterapi.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Konvulsive anfald	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gns. procentuel ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage	20 %
	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald	20 %-point
Behov for anfaldsbrydende medicin (<i>rescue medication</i>)	<i>Vigtigt</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gns. antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes	1 dag
	<i>Vigtigt</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der opnår 50 % reduktion i antal dage/28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin anvendes	20 %-point
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i PedsQL	4,5 point
			Andel patienter, som scorer 1 eller 2 i CGI-I	5 %-point



Effekt mål*	Vigtighed	Effekt målgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Uønskede hændelser	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE)	5 %-point
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsdata	

*For alle effekt mål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

**Effekt målgruppe refererer til de væsentligheds kriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.3.1 Kritiske effekt mål

Konvulsive anfald

En høj forekomst af konvulsive anfald er forbundet med en høj risiko for udvikling af sygelighed og dødelighed samt forringet livskvalitet. Derfor vurderer fagudvalget, at konvulsive anfald er et kritisk effekt mål. Fagudvalget ønsker effekt målet opgjort på følgende måder:

- Den gennemsnitlige procentuelle ændring i antallet af konvulsive anfald pr. 28 dage. Der foreligger ikke en valideret MKRF for dette effekt mål, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 % er klinisk relevant.
- Andel patienter, der opnår mindst 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald. Ved behandling af Dravet syndrom er det som oftest ikke muligt at opnå anfaldsfrihed, men fagudvalget vurderer, at en 50 % reduktion i antallet af konvulsive anfald vil have stor betydning for patienten. Der foreligger ikke en valideret MKRF for dette effekt mål, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 %-point er klinisk relevant.

Da definitionen af konvulsive anfald kan variere mellem studier, skal ansøger redegøre for definitionen i hvert af de studier, der anvendes i besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

Livskvalitet

Livskvalitet er et afgørende helbredsrelateret mål for den enkelte patient. Hos børn med epilepsi kan livskvalitet måles med en række forskellige instrumenter, som omfatter både sygdomsspecifikke (f.eks. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*) og generiske værktøjer (f.eks. *Pediatric Quality of Life Inventory Total Score [PedsQL]*). I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på det generiske og velvaliderede PedsQL [7], som kan anvendes til børn og unge i alderen 2-18 år. Testen kan, afhængigt af patientens alder og mentale formåen, enten besvares af patienterne selv eller deres forældre. PedsQL består af fire funktionsskalaer med i alt 23 domæner, hvorfra der kan udregnes



dels en psykosocial livskvalitetsscore og en fysisk livskvalitetsscore samt en samlet score. Data transformeres til en scoringsskala fra 0-100. Fagudvalget har fastsat MKRF til 4,5 point, jf. litteraturen [7].

Da vurdering af livskvalitet hos børn er udfordrende og kan være forbundet med ringe sensitivitet, ønsker fagudvalget ydermere at inddrage resultater fra værktøjet *Clinical Global Impression Improvement Scale* (CGI-I) som supplement. CGI-I er en 7-punkts Likert-skala, som anvendes af behandler, forælder eller omsorgsperson. 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 vil vurdere resultater for andelen af patienter, som scorer 1 eller 2 på skalaen (dvs. *very much improved* eller *much improved*). Der foreligger ikke en valideret MKRF for dette effektmål, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der opnår 1 eller 2 på CGI-I skalaen, er klinisk relevant.

3.3.2 Vigtige effektmål

Behov for anfaldsbrydende medicin

Anfaldsbrydende medicin (*rescue medication*) vil kun være nødvendigt for en lille del af de anfald, som forekommer hos patienter med Dravet syndrom. Anvendelse af anfaldsbrydende medicin er typisk indiceret ved anfald, som varer længere end 3-5 minutter, eller hvor patienten oplever gentagne anfald med kortere intervaller end sædvanligt. Behov for anfaldsbrydende medicin er derfor et indirekte mål for sværhedsgraden/varigheden af de mest alvorlige anfald. Fagudvalget vurderer, at det er afgørende for patienten at opleve færrest mulige anfald, som kræver administration af anfaldsbrydende medicin og betragter derfor dette som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den gennemsnitlige patient vil have behov for anfaldsbrydende medicin 2-3 dage pr. 28 dage. Der foreligger ikke en valideret MKRF for dette effektmål, men opgjort som det gennemsnitlige antal dage/pr. 28 dage, hvor anfaldsbrydende medicin administreres, vurderer fagudvalget, at en forskel på 1 dag er klinisk relevant.

Uønskede hændelser

Uønskede hændelser kan være til stor gene for patienten. Som for al behandling skal belastningen fra uønskede hændelser/bivirkninger stå i rimeligt forhold til den terapeutiske effekt. Særligt for livslang behandling kan væsentlige bivirkninger resultere i behandlingsophør eller ringe adhærens. Fagudvalget vurderer derfor, at uønskede hændelser er et vigtigt effektmål.

Fagudvalget har i fastsættelsen af de mindste klinisk relevante forskelle taget hensyn til, at sygdommen er sjælden, og at studiepopulationen dermed er lille. Derudover er Dravet syndrom og behandling med øvrige antiepileptika i sig selv hyppigt forbundet med uønskede hændelser. Af samme årsag har fagudvalget valgt at fokusere på alvorlige uønskede hændelser (SAEs) frem for bivirkninger (ARs), da det ofte vil være vanskeligt at kausalitetsbestemme én given hændelse hos børn med Dravet syndrom, der allerede modtager to eller flere antiepileptiske præparater.



Fagudvalget ønsker af disse årsager effektmålet opgjort på to forskellige måder:

- Andelen af patienter med én eller flere alvorlige uønskede hændelser (SAE). Der foreligger ikke en valideret MKRF for dette effektmål, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point er klinisk relevant.
- Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for fenfluramin med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, type, hyppighed og håndterbarhed, herunder kardiovaskulære hændelser og status epilepticus. Ansøger bedes derfor bidrage med en opgørelse og narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen baseret på resultater fra kliniske studier, produktresuméet og EPAR'en.

4. Litteratursøgning

Medicinerådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Anvendelse af upublicerede data sker ift. Medicinerådets princippapir¹.

Medicinerådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes studier, hvor fenfluramin er sammenlignet direkte med placebo:

- Lagae L, Sullivan J, Knupp K, et al.; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Dec 21;394(10216):2243-2254. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0. Epub 2019 Dec 17
- Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 2. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4113.

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af de kliniske spørgsmål, da der i sammenligningen mellem fenfluramin og placebo (Nabbout et al., 2019) ikke er rapporteret data for alvorlige uønskede hændelser. Derudover er fenfluramin i disse studier ikke direkte sammenlignet med stiripentol.

Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre studier, som indeholder/beskriver de angivne mangler. Søgestrengene fremgår af bilag 1.

Finder ansøger andre studier med fenfluramin, som indeholder de angivne mangler, skal virksomheden søge efter tilsvarende studier med placebo eller stiripentol. Ansøger skal

¹ For yderligere detaljer se [Medicinerådets principper for anvendelse af upublicerede data](#)



på baggrund af studierne foretage en indirekte sammenligning for at besvare klinisk spørgsmål 1 samt de dele af klinisk spørgsmål 2, som den direkte sammenligning ikke kan besvare.

Finder ansøger ikke andre studier med fenfluramin, som indeholder de angivne mangler, skal virksamheden ikke søge efter tilsvarende studier for komparator.

I begge tilfælde skal ansøger derudover konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Virksamheden skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstraktniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstraktniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.



- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).



- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.



- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tillid til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at den kliniske effekt og sikkerhed af fenfluramin fortrinsvist er undersøgt hos børn og unge (2-18 år). Fagudvalget finder det dog relevant også at se på data for voksne. Fagudvalget ønsker derfor at blive præsenteret for kliniske data for voksne patientpopulationer, såfremt data foreligger, samt ansøgers vurdering af, hvorvidt den kliniske effekt af fenfluramin kan ekstrapoleres til voksne.

Fagudvalget er bekendt med, at den kliniske effekt af fenfluramin er undersøgt i patienter, der ved studieinklusion enten 1) modtog samtidig behandling med stiripentol eller 2) ikke havde modtaget stiripentol inden for 21 dage. Fagudvalget finder det dog også relevant at se data for stiripentol-naive patienter. Fagudvalget ønsker derfor at blive præsenteret for kliniske data for stiripentol-naive patientpopulationer, såfremt data foreligger, samt ansøgers vurdering af den kliniske effekt af fenfluramin i denne population.

I Danmark gives stiripentol som tillægsterapi til patienter, hvor behandling med clobazam og valproat er utilstrækkelig. Såfremt data foreligger, ønsker fagudvalget derfor at se 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. Til denne vurdering skal ansøger tage udgangspunkt i klinisk spørgsmål 1.

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. På



denne baggrund ønsker fagudvalget, at ansøger indsender en vurdering af risikoen for ovenstående bivirkninger, særligt hos voksne patienter (dvs. patienter > 18 år).

Fagudvalget er bekendt med, at behandling med ketogen diæt og/eller topiramate eller zonisamod kan resultere i vægttab. Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger indsender en vurdering af, hvorledes samtidig behandling af disse lægemidler og fenfluramin kan påvirke patientens vægt.

Dravet syndrom er forbundet med potentielt livstruende anfald og en væsentlig overdødelighed. Fagudvalget finder det derfor relevant at se på overlevelsesdata ved behandling med fenfluramin, såfremt data er tilgængeligt.

Fagudvalget er derudover 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 ønsker derfor at blive præsenteret for ansøgers overvejelser vedr. behandlingsvarighed og eventuel dosisjustering før potentiel seponering af lægemidlet.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. 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. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQLTM 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329–41.



10. 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>Ledende 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 Philadelphia)
Berit Andersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lotte Hillebrandt <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. juli 2021	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	31. august 2021	I afsnit 4 fremgår det nu korrekt, at ansøger på baggrund af studierne skal foretage en indirekte sammenligning for at besvare klinisk spørgsmål 1 samt de dele af klinisk spørgsmål 2, som den direkte sammenligning ikke kan besvare.



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed:

#	Søgestreng	Kommentar
1	Dravet*[tiab] OR severe myoclonic epilepsy of infancy[tiab] OR severe myoclonic epilepsy in infancy[tiab] OR SMEI[tiab]	Population
2	Fenfluramine[tw] OR Fintepla*[tiab]	
3	stiripentol[tw] OR Diacomit*[tiab]	Intervention og komparatorer
4	placebo*[tw] OR sham[tiab] OR dummy[tiab]	
5	#2 OR #3 OR #4	
6	#1 AND #5	
7	english[la] AND hasabstract	Afgræsning til referencer på engelsk, der har abstract
8	#6 AND #7	
9	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusions-kriterier
10	#8 NOT #9	Endelig søgning for begge kliniske spørgsmål



Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	(Dravet* or "severe myoclonic epilepsy of infancy" or "severe myoclonic epilepsy in infancy"):ti,ab,kw	Population
#2	(fenfluramine or Fintepla*):ti,ab,kw	
#3	(stiripentol or Diacomit*):ti,ab,kw	
#4	(placebo* OR sham or dummy):ti,ab,kw	Intervention og komparator
#5	#2 or #3 or #4	
#6	#1 and #5	
#7	("conference abstract" or review):ti,pt	
#8	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
#9	(meeting or conference or proceedings):so	Eksklusions-kriterier
#10	nct*:au	
#11	#7 or #8 or #9 or #10	
#12	#6 not #11	
#13	#12 not pubmed:an	Endelig søgning til begge kliniske spørgsmål med eksklusion af referencer, der kommer fra Pubmed. Afgrænses til Trials.