

Medicinrådets vurdering af fenfluramin som tillæg til behandling af Lennox-Gastaut syndrom

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. oktober 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. oktober 2025

Dokumentnummer 212358

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Fenfluramin (Fintepla)

Indikation Fenfluramin er indikeret til behandling af epileptiske anfald forbundet med Lennox- Gastaut syndrom som tillægsterapi til andre antiepileptiske lægemidler hos patienter i alderen 2 år og derover.

Lægemiddelfirma UCB Nordic

ATC-kode N03AX26

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 23. september 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 3. februar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 6. maj 2025

Rådets anbefaling 29. oktober 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 17 uger og 3 dage (88 arbejdsdage)
Der har været to clock-stop i sagen

- Fra den 18. juni til den 3. september 2025
- Fra den 3. september til den 29. oktober 2025

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende epilepsi



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. oktober 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet fenfluramin til behandling af patienter med Lennox-Gastaut syndrom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden UCB Nordic A/S.

Lennox-Gastaut syndrom

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er et sjældent og alvorligt epilepsisyndrom, der tilhører gruppen af de udviklingsmæssige og epileptiske encefalopater. LGS debuterer hyppigst i 3-5 års alderen og udgør 1-2 % af alle patienter med epilepsi og 1-10 % af alle tilfælde af epilepsi hos børn [1-3].

Den kliniske præsentation af LGS karakteriseres ved behandlingsresistente epileptiske anfald, EEG-fund med forandringer, der er forenelige med LGS, samt kognitive og adfærdsmæssige forstyrrelser, som kan udvikles progressivt [1,2]:

Patienterne har epileptiske anfald i form af toniske anfald samt derudover minimum én af de underliggende anfaldstyper: Atypiske absencer, atoniske anfald, myoklone anfald, fokale anfald med påvirket bevidsthed, generaliserede tonisk-kloniske anfald, non-convulsiv status epilepticus og epileptiske spasmer.

Både toniske, atoniske og tonisk-kloniske anfald kan lede til dropanfald, hvor patienten pludseligt og uforudsigeligt falder til jorden uden at kunne beskytte sig selv på grund af tab af muskeltonus eller stivning af muskler. Dropanfald ledsages af en høj sandsynlighed for skader, herunder hjernerystelser, frakturer eller tandbrud. Patienter med LGS har risiko for pludselig uventet død som følge af epilepsi (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP), som er den hyppigste dødsårsag blandt patienter med LGS. Risikoen for SUDEP er størst for patienter med behandlingsrefraktær LGS med toniske-kloniske anfald [5]. Patienter med LGS har en 14 gange højere mortalitetsrate end den øvrige befolkning og i internationale studier har personer med LGS en gennemsnitlige levealder på mellem 26 og 47 år [1,4].

Medicinrådet estimerer, at der er ca. 180 patienter med LGS i Danmark og ca. 27-28 nye patienter årligt.

Fenfluramin

Fenfluramin (Fintepla) er et serotoninfrigivende stof, hvis formodede virkningsmekanisme er en agonistisk effekt på serotoninreceptorer i hjernen.

Fenfluramin er indikeret til behandling af epileptiske anfald forbundet med LGS som tillægsterapi til andre antiepileptiske lægemidler hos patienter i alderen 2 år og derover [5].



Fenfluramin administreres ved en oral suspension. Startdosis er 0,2 mg/kg/dag - vedligeholdelsesdosis er 0,7 mg/kg/dag, dog maksimalt 26 mg/dag (17 mg/dag hvis det gives med stiripentol).

Nuværende behandling i Danmark

LGS behandles i dag med en række lægemidler, og ofte anvendes flere lægemidler samtidig for at opnå tilstrækkelig anfaldskontrol. Valproat er førstevalg til behandling af LGS, hvorefter lamotrigin, rufinamid, topiramat, clobazam eller cannabidiol afprøves enten ved udskiftning af andet præparat eller i kombination. Der opnås meget sjældent fuld anfaldskontrol ved medicinsk behandling af LGS, og mange patienter afprøver alle medikamenterne. Patienter får desuden ofte adskillige medikamenter samtidig. Hos patienter med LGS, som er medicinsk behandlingsrefraktære (dvs. at de ikke kan gøres anfaldsfri med medicin), er behandlingsmålet når der påbegyndes ny medicin at reducere antallet af anfald. Hvis fenfluramin anbefales, vil behandlingen indgå som endnu et behandlingstrin.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på et direkte sammenlignende studie (ZX008-1601) af fenfluramin sammenlignet med placebo givet i tillæg til standardbehandling. Studiet var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, som inkluderede patienter mellem 2 og 35 år med LGS, som var i stabil behandling med 1-4 anfaldsforebyggende præparater uden tilstrækkelig anfaldskontrol (det mediane antal dropanfald ved baseline var mellem 53 og 85 pr. 28 dage). Studiet forløb over 14 uger og patienterne kunne efterfølgende indtræde i et ublindt forlængelsesstudie på op til 15 måneder. Hos patienter i behandling med fenfluramin faldt antallet af dropanfald pr. 28 dage med 27 % sammenlignet med 7 % ved behandling med placebo. 31 % af de patienter, som blev behandlet med fenfluramin, opnåede mindst 50 % reduktion i antallet af anfald pr. 28 dage sammenlignet med 13 %, som modtog placebo. For 34 % af de patienter, som modtog fenfluramin, vurderede forældre/omsorgsperson at deres samlede helbredstilstand var "*very much improved*" eller "*much improved*" målt på *Clinical Global Impression – Improvement*-skalaen. Til sammenligning opnåede 5 % af de patienter, som modtog placebo, en tilsvarende forbedring.

Der var numerisk flere alvorlige uønskede hændelser ved behandling med fenfluramin sammenlignet med placebo (11,5 % vs. 4,6 %). De hyppigst indberettede bivirkninger ved behandling med fenfluramin til patienter med LGS er nedsat appetit (28,8 %), træthed (16,2 %), somnolens (sygelig søvnighed, 16,2 %), diarré (13,1 %) og opkastning (10,8 %) [5]. Bivirkningerne kendes også fra andre antiepileptika, men fordelingen er ikke ens, og særligt nedsat appetit og somnolens forekommer hyppigere end man ser ved de fleste andre antiepileptika.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en Markov model til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med brugen af fenfluramin til behandling af LGS.

Analysen er baseret på ZX008-1601-studiet, mens der er anvendt et vignette-studie som kilde til helbredsrelateret livskvalitet. Grundet usikkerheden relateret til ansøgers tilgang



til estimering af den helbredsrelaterede livskvalitet, har Medicinrådet i stedet for én hovedanalyse udført to scenarieanalyser, der baserer sig på forskellige antagelser vedrørende nytteværdierne i de forskellige helbredsstadier.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse, er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets to scenarieanalyser viser, at de inkrementelle omkostninger ved fenfluramin sammenlignet med nuværende standardbehandling er ca. [REDACTED] DKK pr. patient, mens QALY-gevinsten er mellem 0,18 og 0,35 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) som spænder mellem ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Udover usikkerheden vedr. ansøgers tilgang til estimering af livskvalitet, er Medicinrådet også kritisk overfor ansøgers valg af behandlinger i komparator-armen samt tilgangen til estimering af effekten heraf. Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til cannabidiol, men ikke inkluderet den effekt der forventes at være forbundet med behandlingen. Samtidig er det vanskeligt at vurdere hvordan anvendelsen af cannabidiol vil være ved en anbefaling af fenfluramin, da anvendelsen af cannabidiol ikke entydigt er afhængig af hvorvidt fenfluramin anbefales og i hvilket omfang det anvendes. Derfor har Medicinrådet ekskluderet omkostninger for cannabidiol fra egne analyser.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyser (2 scenarier), diskonterede tal

	Fenfluramin	Standardbehandling	Forskel
Totale omkostninger			
Totale leveår	20,81	20,67	0,14
Totale QALY			
Scenarie 1	0,92	0,57	0,35
Scenarie 2	0,65	0,48	0,18
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
		Beregnet med AIP: 3,3 mio. DKK	
		Beregnet med SAIP: DKK	
Scenarie 1			
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1,3 mio. DKK	
		Beregnet med SAIP: DKK	
Scenarie 2			
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 2,6 mio. DKK	
		Beregnet med SAIP: DKK	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Lennox-Gastaut syndrom	10
1.3	Fenfluramin	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	16
2.3.1	Population	17
2.3.2	Intervention	19
2.3.3	Komparator	20
2.3.4	Effektmål	20
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	22
2.4.2	Resultater for effekt	22
2.5	Sammenligning af sikkerhed	25
2.5.1	Forekomst af uønskede hændelser i studiet	26
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	28
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	28
3.1	Analyseperspektiv	28
3.2	Model	29
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	33
3.4	Omkostninger	35
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	35
3.4.2	Monitoreringsomkostninger	37
3.4.3	Omkostninger i forbindelse med anfald	39
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	41
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	41
3.4.6	Patientomkostninger	42
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	42
3.6	Resultater	43
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	43
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	44
4.	Budgetkonsekvenser	47
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	47
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	47



5.	Referencer	49
6.	Sammensætning af fagudvalg	51
7.	Versionslog	52
8.	Bilag.....	53
8.1	Samtidig og tidligere antiepileptika for patienter i studiet.....	53
8.2	Patientophør	55
8.3	Resultater for effekt.....	55
8.3.1	Andel patienter, som opnår ≥ 50 % reduktion i anfaldshyppighed og øvrige tærskelværdier	56
8.3.2	Effekt stratificeret efter antal anfald ved baseline	57
8.3.3	Effekt stratificeret efter alder	57
8.4	Alvorlige uønskede hændelser i studiet.....	58



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 51.



Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i>
AIP:	Apotekets indkøbspris
CGI-I:	<i>Clinical Global Impression - Improvement</i>
EEG:	Elektroencefalogramundersøgelse
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GTK-	Generaliserede tonisk-kloniske anfald
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
HS:	Helbredsstadie
ITT:	<i>Intention to treat</i>
KI:	Konfidensinterval
LGS:	Lennox-Gastaut syndrom
mITT:	<i>Modified intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RR:	Relativ risiko
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SoC:	<i>Standard of care</i>
SUDEP:	<i>Sudden unexpected death in epilepsy</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QOLCE:	<i>Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire</i>
TTO:	<i>Time trade-off</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet fenfluramin til behandling af patienter med Lennox-Gastaut syndrom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden UCB Nordic A/S, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 24. januar 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende epilepsi og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Lennox-Gastaut syndrom

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er et sjældent og alvorligt epilepsisyndrom, der tilhører gruppen af de udviklingsmæssige og epileptiske encefalopatis. LGS debuterer hyppigst i 3-5 års alderen [1] og udgør 1-2 % af alle patienter med epilepsi og mellem 1-10 % af alle tilfælde af epilepsi hos børn [1-3].

Den kliniske præsentation af LGS karakteriseres ved behandlingsresistente epileptiske anfald, karakteristiske EEG fund samt kognitive og adfærdsmæssige forstyrrelser, som kan udvikles progressivt [1,2]:

De diagnostiske kriterier for LGS omfatter [2]:

- Debut før 18 års alderen
- Medicinsk behandlingsrefraktær epilepsi:
 - Defineres ved fortsatte anfald trods behandling med to passende præparater i tilstrækkelige doser og uden uacceptable bivirkninger i monoterapi eller i kombination.
- Mild til svær udviklingshæmning
- EEG fund (aktuelle eller tidligere) med forandringer, der er forenelige med LGS i form af generaliserede langsomme spike-and-wave-komplekser samt generaliseret hurtig paroxystisk aktivitet under søvn.
- Epileptiske anfald i form af toniske anfald samt derudover minimum én af de underliggende anfaldstyper:
 - Atypiske absencer, atoniske anfald, myoklone anfald, fokale anfald med påvirket bevidsthed, generaliserede tonisk-kloniske anfald, non-convulsiv status epilepticus og epileptiske spasmer.



Toniske anfald er anfald, hvor musklerne i hele eller dele af kroppen spændes og kroppen bliver helt stiv (tonisk), og patienten kan kortvarigt miste bevidstheden. Mange toniske anfald kommer om natten. For dem, der har toniske anfald om dagen, kan den pludselige opspænding af musklerne medføre, at personen falder brat til jorden (dropanfald) [2]. Toniske anfald forekommer hos næsten alle med LGS, oftest symmetriske (i begge sider af kroppen), kortvarige (2-10 sekunder) og varierer i sværhedsgrad fra næsten umærkelige til meget voldsomme. Hvis LGS er en videreudvikling af tidligere infantile spasmer (West syndrom), kan de toniske anfald komme i længerevarende serier og minde om epileptiske spasmer [2].

Atoniske anfald er kortvarige anfald, hvor personen mister spændingen i musklerne uden varsel. Det kan ses som tab af hovedet/nik, og i mere udtalte tilfælde falder patienten oftest forover med risiko for skader [2]. Atoniske anfald kan forekomme hyppigt (flere gange dagligt) og forekommer hos omkring halvdelen af patienterne med LGS [2].

Absencer er kortvarige bevidsthedstab, som kommer pludseligt og varer fra under 10 sekunder ved typiske absencer til over 30 sekunder ved atypiske absencer. Herefter genvindes bevidstheden umiddelbart, og særligt børn opdager som regel ikke selv disse anfald [2,6]. Atypiske absencer forekommer hos omkring 2/3 af personerne med LGS, især hos de børn/voksne, der har LGS på baggrund af strukturelle hjernemisdannelser [7].

En mindre del med LGS (omkring 1/3) kan opleve myoklone ryk, som er symmetriske eller asymmetriske meget kortvarige ryk i en eller flere muskelgrupper. Det fremtræder ofte som ryk i hoved, arme og overkrop. Myoklonier kan komme enkeltvis eller i serier, og patienten har ofte bevaret bevidsthed under anfaldene [2,6,7].

Epileptiske anfald kan være fokale, som udgår fra den ene hjernehalvdel eller generaliserede, hvor anfaldene udgår fra begge hjernehalvdele [2].

Dropanfald defineres som generaliserede tonisk kloniske krampeanfald, fokale krampeanfald, der udvikler sig til bilaterale tonisk kloniske krampeanfald, toniske anfald, atoniske anfald og tonisk/atoniske anfald (hvor de to former optræder samtidig eller ikke kan skelnes). Dropanfald er forbundet med en høj sandsynlighed for skader, herunder hjernerystelser, frakturer eller tandbrud.

Årsager til sygdommen

Omkring 70 % af tilfældene med LGS har en kendt årsag, som kan være hjerneskader (fx på grund af iltmangel under fødslen eller hovedskader), infektioner i centralnervesystemet, misdannelser af hjernen eller metaboliske syndromer [3]. Nogle tidligt indsættende epilepsisyndromer som West syndrom kan udvikles til LGS over tid. For 25-40 % af patienterne findes der ingen identificeret årsag [8].



Udvikling

Stort set alle patienter med LGS har betydelige kognitive og adfærdsmæssige udviklingsforstyrrelser. Udviklingsforstyrrelserne bliver ofte mere udtalte over tid, og i løbet af fem år efter anfaldsdebut har størstedelen af patienterne (75-99 %) alvorlige udviklingsforstyrrelser [3]. Der kan ses svære forstyrrelser af sprog og opmærksomhed, og en del udvikler autistiske træk [2,7].

Børn med LGS er generelt meget påvirkede af de mange anfald, og det er ofte nødvendigt at overvåge dem konstant.

Op mod 90 % fortsætter med at have anfald i voksenalderen og de fleste vil have et livslangt behov for omfattende social- og specialpædagogisk bistand [7].

Mortalitet

Patienter med LGS har risiko for pludselig uventet død som følge af epilepsi (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP), som er den hyppigste dødsårsag blandt patienter med LGS. Risikoen for dette fænomen er størst hos patienter med behandlingsrefraktær epilepsi med toniske-kloniske anfald [9].

Individer med LGS har en 14 gange højere mortalitetsrate end den øvrige befolkning og internationale studier viser en gennemsnitslevealder på 26 år [1,2]. Data fra det svenske Socialstyrelsen viser at medianalderen ved død blandt LGS-patienter er 46,5 år [4].

Antal patienter i Danmark

I internationale studier er incidensen af LGS estimeret til mellem 1,9 til 2,1 tilfælde pr. 100.000 individer om året, mens prævalensen er 5,8 til 60,8 pr. 100.000 individer [1].

Virksomheden har anvendt data fra danske registre til at estimere prævalensen af LGS i Danmark. I 2023 var prævalensen 176 patienter. Virksomheden estimerer, at antallet af nye tilfælde af LGS i Danmark er 27-28 patienter årligt.

Tabel 1: Incidens og prævalens i de sidste 5 år

År	2020	2021	2022	2023	2024
Incidens i Danmark	27	28	28	28	28
Prævalens i Danmark	172	173	175	176	87*

* Prævalensen blev hentet fra de danske registre den 31. oktober 2024 og dækker derfor ikke et helt år. Kilder: Epilepsiforeningen; Danmarks Statistik, 2024; UCB, 2024.

1.3 Fenfluramin

Fenfluramin er et serotoninfrigivende stof og stimulerer dermed flere 5-HT-receptor-undertyper gennem frigivelse af serotonin. Den præcise virkningsmekanisme for fenfluramin ved LGS kendes ikke, men det formodes, at fenfluramin reducerer epileptiske anfald ved agonistisk effekt på specifikke serotoninreceptorer i hjernen, herunder 5-HT1D-, 5-HT2A- og 5-HT2C-receptorerne og også ved at virke på sigma-1-receptoren [5].



Fenfluramin er indikeret som tillægsterapi til andre lægemidler til behandling af epileptiske anfald forbundet med LGS hos patienter i alderen 2 år og derover [5].

Fenfluramin administreres ved en oral suspension. Den anbefalede dosis til børn over 2 år og voksne patienter med LGS er [5]:

Startdosis – første uge	0,1 mg/kg to gange dagligt (0,2 mg/kg/dag)
Dag 7 – anden uge*	0,2 mg/kg to gange dagligt (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 – vedligeholdelsesdosis*	0,35 mg/kg to gange dagligt (0,7 mg/kg/dag)
Maksimal anbefalet dosis	26 mg (13 mg to gange dagligt, dvs. 6,0 ml to gange dagligt)

*Dosis bør øges i henhold til tolerance til den anbefalede vedligeholdelsesdosis (dvs. dag 14). Til patienter, der kræver hurtigere titrering, kan dosen øges hver 4. dag.

Maksimal dosis ved kombination med stiripentol er 17 mg/dag.

Fenfluramin har orphan drug-status hos EMA, men har ikke været igennem *accelerated assessment*.

Fenfluramin har også indikation til behandling af epileptiske anfald forbundet med Dravets syndrom som tillægsterapi til andre antiepileptiske lægemidler hos patienter i alderen 2 år og derover [5]. I marts 2022 anbefalede Medicinrådet fenfluramin som tillægsbehandling til patienter med Dravet syndrom, som var mellem 2 og 18 år, når behandlingen blev igangsat [10].

Dosis skal reduceres ved samtidig anvendelse af stiripentol (maksimal daglig dosis: 17 mg/dag). Stiripentol anvendes normalt ikke til behandling af LGS, men i dansk klinisk praksis kan nogle patienter være opstartet i stiripentol inden diagnosen LGS er endelig fastslået.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingsalgoritmen fremgår af Figur 1. Valproat bruges som førstevalg til patienter diagnosticeret med LGS. Hvis valproat alene ikke giver tilstrækkelig anfaldskontrol, hvilket sjældent er tilfældet, tillægges lamotrigin. Hvis der fortsat ikke er tilstrækkelig anfaldskontrol tillægges rufinamid.

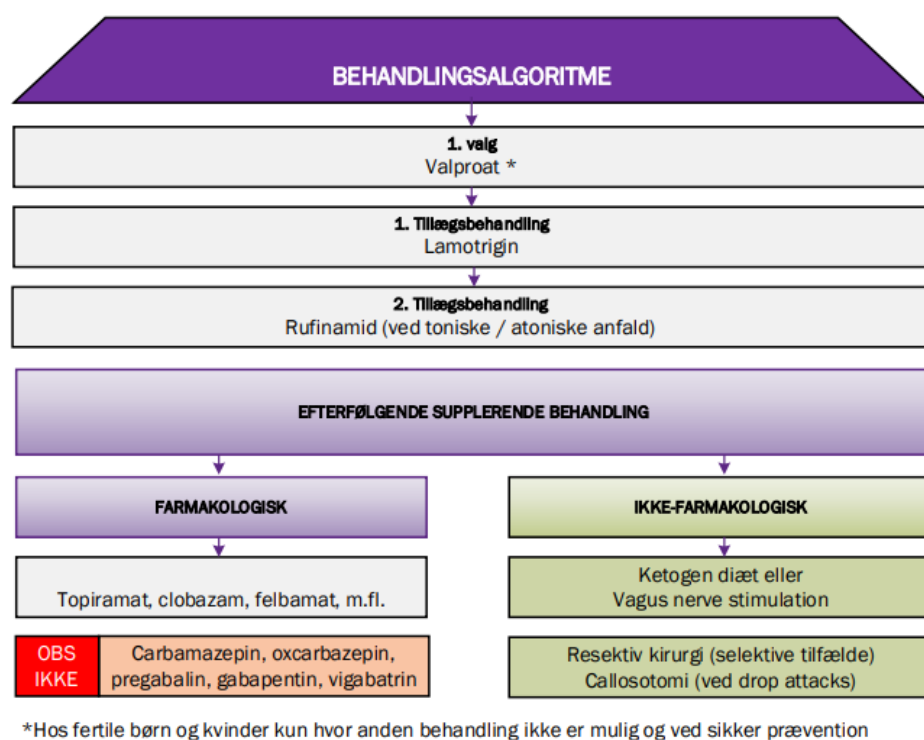
Hvis der fortsat ikke er tilstrækkelig effekt af behandlingen tillægges topiramat, clobazam eller cannabidiol (fremgår ikke af figuren) [11]. Felbamat anvendes sjældent på grund af bivirkninger. Levetiracetam anvendes i nogle tilfælde til LGS. Ofte får patienter adskillige medikamenter samtidig.



Der opnås sjældent fuld anfaldskontrol ved medicinsk behandling af LGS, og mange patienter kommer gennem alle de anbefalede præparater.

Anfaldene ved LGS er meget vanskelige at behandle medicinsk og mange patienter bliver samtidig behandlet via andre behandlingsformer som for eksempel diætbehandling (ketogen diæt) og vagusnervestimulation. Resektiv epilepsikirurgi anvendes som hovedregel ikke hos denne patientgruppe.

Hvis fenfluramin anbefales, vil behandlingen indgå som et alternativ på linje med topiramat, clobazam og cannabidiol. I praksis vil fenfluramin først forsøges efter topiramat og clobazam, fordi der er mere erfaring med disse to lægemidler.



Figur 1. Behandlingsalgoritme for behandling af LGS [9].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Vurderingen er baseret på et direkte sammenlignende studie (ZX008-1601) af fenfluramin sammenlignet med placebo i tillæg til standardbehandling. Virksomheden har derfor ikke foretaget en litteratursøgning, i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed af fenfluramin på studiet ZX008-1601 [12,13], som var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie.

Studiet inkluderede patienter mellem 2 og 35 år med LGS, som var i stabil behandling med 1-4 typer af antiepileptika. Patienternes LGS-diagnose blev bekræftet af en uafhængig ekspertgruppe. Patienter, som opfyldte følgende kriterier, kunne deltage i studiet:

- Anfaldsdebut inden patienten var fyldt 11 år
- Flere forskellige typer af anfald, heriblandt atoniske og toniske anfald
- Stabilt antal anfald i en 4-ugers baselineperiode, og hvor patienten havde 2 eller flere ugentlige drop-anfald af typen GTK-anfald, sekundære GTK-anfald (fx fokale til bilaterale tonisk-kloniske anfald), toniske, atoniske eller toniske/atoniske anfald.
- Anormal kognitiv udvikling
- EEG, som viste anormal baggrundsaktivitet i overensstemmelse med LGS.

Det dobbeltblindede, randomiserede studie bestod af en baselineperiode på 4 uger, hvorefter patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage fenfluramin (oral suspension) (0,7 eller 0,2 mg/kg/dag) eller placebo. Randomiseringen blev stratificeret efter patienternes vægt (<37,5 kg / ≥37,5 kg). Patienter, med hjerte-kar-sygdom blev ekskluderet fra studiet.

Efter randomiseringen bestod studiet af en blindet periode på 14 dage, hvor patienter, som skulle modtage fenfluramin (0,7 mg/kg/dag), fik optitreret deres dosis. Patienter, som skulle modtage 0,2 mg/kg/dag startede på denne dosis. Herefter fulgte 12 ugers vedligeholdelsesperiode. Patienternes øvrige anfaldsforebyggende medicin, anfaldsforebyggende diæt og vagusnervestimulation måtte ikke ændres i løbet af studieperioden.

Ved afslutningen af det randomiserede, dobbeltblindede studie (efter 14 uger) kunne patienterne kunne overgå til et ikke-blindet forlængelsesstudie, som var planlagt til at vare yderligere 12 måneder. I en overgangsperiode på 14 dage blev alle patienter, som fortsatte i forlængelsesstudiet, nedtitreret til 0,2 mg/kg/dag fenfluramin og forblev på denne dosis i én måned. Herefter blev patienter individuelt optitreret baseret på effekt og tolerance op til maksimalt 0,7 mg/kg/dag fenfluramin (maksimal daglig dosis: 26 mg). Effekt og sikkerhed blev vurderet efter 1, 2, 3, 6, 9 og 12 måneder. Sikkerhed blev desuden vurderet 3 og 6 måneder efter den sidste dosis.

Patienter kunne ikke forsætte i forlængelsesstudiet, hvis de havde oplevet en klinisk betydende forværring af anfald i løbet af første del af studiet, havde betydende ændringer i blodprøver (fx forhøjede alanin transaminaseniveauer) eller havde haft vægttab over 15 %, som ikke blev stabiliseret.

Forlængelsesstudiet var oprindeligt planlagt til at vare 12 måneder, men på grund af covid-19-pandemien, blev studiet forlænget for nogle patienter (op til 15 måneder), for at muliggøre de sidste opfølgingsbesøg.



Det primære effektmål var den procentvise ændring fra baseline i antallet af dropanfald. Sekundære effektmål omfattede andelen af patienter, der opnåede mindst 50 % reduktion i antallet af anfald, andelen af patienter, der opnåede forbedring på Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)-skalaen, subgruppeanalyse på anfaldstype, ændring i frekvens af målte *motor seizures*, og antal dage, patienten ikke oplevede dropanfald. Anfaldstype og frekvens blev registreret i en elektronisk journal af patientens forældre eller omsorgsperson.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter mellem 2 og 35 år med LGS, som ikke har tilstrækkelig effekt af anfaldsforebyggende behandling, defineret ved at de fortsat har mindst to dropanfald om ugen.	I dansk klinisk praksis vil en større andel af patienterne være voksne (over 18 år) end i studiet. Patientpopulationen er i øvrigt overensstemmelse med den relevante danske patientpopulation.	Patienter fra 3 år med LGS, som ikke har tilstrækkelig effekt af anfaldsforebyggende behandling, defineret ved at de fortsat har mindst to dropanfald om ugen.
Intervention	Fenfluramin (0,7 mg/kg/dag) i tillæg til standardbehandling.	Doseringen er i overensstemmelse med EMAs produktresumé. I forlængelsesstudiet var gennemsnitsdosis 0,4 mg/kg/dag og Medicinrådet forventer, at denne dosis vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes doseringen på 0,4 mg/kg/dag og maksimalt 26 mg/dag i tillæg til standardbehandling.
Komparator	Placebo i tillæg til standardbehandling.	Ved en anbefaling vil fenfluramin indgå som en yderligere behandlingsmulighed i behandlingsalgoritmen. Placebo i tillæg til standardbehandling er den rette komparator.	Nuværende standardbehandling svarende til beskrivelsen i afsnit 1.4 er komparator i den sundhedsøkonomiske analyse.
Effektmål	Ændring fra baseline i antal dropanfald pr. 28 dage Reduktion i antallet af generaliserede tonisk-kloniske anfald	Effektmålene vedr. anfaldshyppighed og livskvalitet målt ved CGI-I er relevante til at vurdere effekten af fenfluramin til behandling af LGS.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes effektmålet "ændring fra baseline i hyppighed af dropanfald".



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Andelen af patienter, som opnår $\geq 50\%$ reduktion fra baseline i antal dropanfald pr. 28 dage	For effektmålet livskvalitet inddrager Medicinrådet kun andelen med forbedring svarende til score 1 eller 2 på CGI-I.	
Livskvalitet målt som andelen af patienter, som opnår en hvilken som helst forbedring og en forbedring med score 1 eller 2 målt på CGI-I skalaen vurderet af forældre/omsorgsperson og af investigator	Medicinrådet inddrager ikke livskvalitet målt ved QOLCE, fordi QOLCE ikke er velegnet til at vurdere ændringer i livskvalitet hos børn med LGS.	
Livskvalitet målt ved <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire</i> (QOLCE)		

2.3.1 Population

Studiepopulationen er patienter mellem 2 og 35 år med LGS, som ikke har tilstrækkelig effekt af deres anfaldsforebyggende behandling, defineret ved at de fortsat har mindst to dropanfald om ugen. Patienternes baselinekarakteristika fremgår af Tabel 2.

Tabel 2. Baselinekarakteristika for patienterne i studiet

	ZX008-1601			ZX008-1601 - forlængelsesfase
	Placebo (N=87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dag (N=89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N=87)	Fenfluramin op til 0,7 mg/kg/dag (N=247)
Alder, gennemsnit (SD)	14,4 (7,7)	13,4 (7,8)	13,4 (7,3)	14,3 (7,6)
Aldersgruppe, n (%)				
2 - <6 år	9 (10)	17 (19)	12 (14)	
6 - <12 år	23 (26)	24 (27)	25 (29)	168 (68)
12 - <18 år	29 (33)	23 (26)	25 (29)	
18 - 35 år	26 (30)	25 (28)	25 (29)	79 (32)
Køn, n (%)				
Mand/dreng	46 (52,9)	46 (51,7)	54 (62,1)	136 (55,1)
Kvinde/pige	41 (47,1)	43 (48,3)	33 (37,9)	111 (44,9)
Etnicitet, n (%)				
Kaukasiske	71 (81,6)	67 (75,3)	70 (80,5)	199 (80,6)
Baseline vægt i kg, gennemsnit (SD)	43,9 (20,7)	42,4 (21,0)	42,2 (21,4)	43,0 (20,8)
Baseline vægtgruppe, n (%)				
<37,5 kg	42 (48,3)	42 (47,2)	40 (46,0)	111 (44,9)



ZX008-1601				ZX008-1601 - forlængelsesfase
	Placebo (N=87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/ dag (N=89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/ dag (N=87)	Fenfluramin op til 0,7 mg/kg/dag (N=247)
≥37.5 kg	45 (51,7)	47 (52,8)	47 (54,0)	136 (55,1)
Baseline BMI (kg/m ²), gennemsnit (SD)	19,7 (5,0)	19,6 (5,3)	19,7 (5,1)	19,5 (5,2)
Anfaldsfrekvens per 28 dage i baselineperioden, median (min, max)				
Dropanfald	53 (2, 1761)	85 (4, 2943)	83 (7, 1803)	75 (4, 2943)α
Alle registrerede anfald √				
Motor	68 (14-1761)	106 (4-2943)	111 (10-1897)	
Motor og ikke-motor	120 (14- 1761)	138 (14- 2967)	152 (10-5472)	
Antal af tidligere anfaldsforebyggende lægemidler, median (min- max)	6 (1-19)	7 (1-18)	7 (1-20)	N/A
≥1 anfaldsforebyggende lægemidler, n (%)	86 (98,9)	89 (100)	86 (98,9)	245 (99,2)
Antal samtidige anfaldsforebyggende lægemidler, n (%)				
1	12 (13,8)	11 (12,4)	4 (4,6)	15 (6,1)
2	19 (21,8)	24 (27,0)	24 (27,6)	59 (23,9)
3	34 (39,1)	30 (33,7)	32 (36,8)	84 (34,0)
4	21 (24,1)	23 (25,8)	26 (29,9)	75 (30,4)
5 eller flere	0	1 (1,1)	0	12 (4,8)
Samtidige anfaldsforebyggende lægemidler§				
Valproat	49 (56)	52 (58)	46 (53)	141 (57.1)
Clobazam	38 (44)	36 (40)	45 (52)	112 (45.3)
Lamotrigin	29 (33)	30 (34)	29 (33)	87 (35)
Levetiracetam	20 (23)	17 (19)	23 (26)	57 (23)
Rufinamid	18 (21)	17 (19)	18 (21)	52 (21)
Cannabidiol ^α	0	0	0	12 (5)
Årsag til sygdommen				
Ukendt	22 (25)	24 (27)	17 (20)	
Strukturel	13 (15)	11 (12)	9 (10)	
Genetisk	15 (17)	19 (21)	21 (24)	
Metabolisk	1 (1)	3 (3)	2 (2)	
Immunologisk	0	0	1 (1)	



‡ Tællelige anfald inkluderede generaliseret tonisk-klonisk anfald, tonisk anfald, klonisk anfald, atonisk anfald, tonisk eller atonisk anfald, og klart genkendelige fokale anfald.

§ For del 1 af studiet er kun angivet lægemidler, som mindst 20 % af patienterne blev behandlet med. I Bilag fremgår en komplet liste over lægemidler, som patienterne blev behandlet med.

^a Cannabidiol var ikke tilladt i studieperioden. I forlængelsesfase af studiet (det udblindede forlængelsesstudie) var der dog 12 patienter (4,9 %), der blev behandlet med cannabidiol.

‡Målt i baselineperioden inden randomiseringen i ZX008-1601

Medicinrådets vurdering af population

Patienterne i studierne har svær sygdom, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved den behandling, patienterne får op til, at de indtræder i studiet. Dette fremgår af det høje antal af epileptiske anfald i baselineperioden hvor det mediane antal dropanfald i hver studiearm var 53-83 pr. 28 dage svarende til knap 2-3 dropanfald om dagen (Tabel 2). Der er stor variation i antallet af anfald patienterne imellem, det laveste antal i løbet af 28 dage er således 2 anfald og det højeste 2943 anfald. Medicinrådet bemærker, at der er forskel i medianen af dropanfald imellem studiearmene (placebo 53 anfald (spænd: 2-1761), lavdosis fenfluramin 85 anfald (spænd: 4-2943) og højdosis fenfluramin 83 anfald (spænd: 7-1803). Da effekten imidlertid vurderes som procentvis reduktion i antallet af anfald, vurderer Medicinrådet ikke, at forskellen i det mediane antal anfald i baselineperioden har væsentlig betydning for vurderingen af lægemidlets effekt.

At der er tale om patienter med behandlingsresistent LGS fremgår af det store antal forskellige anfaldsforebyggende medikamenter, patienterne har prøvet inden indtrædelse i studiet (median: 7 lægemidler), og mere end halvdelen af patienterne modtog tre eller fire lægemidler samtidig ved indtrædelse i studiet. Herudover modtog 31 % af patienterne vagusnervestimulation og 4 % fulgte en ketogen diæt [12].

I dansk klinisk praksis vil en større andel af patienterne være voksne (over 18 år) end i studiet. Patientpopulationen er i øvrigt i overensstemmelse med den relevante danske patientpopulation.

2.3.2 Intervention

Fenfluramin anvendes i tillæg til anden anfaldsforebyggende epileptisk behandling.

Fenfluramin administreres ved en oral suspension. Den anbefalede dosis til pædiatriske (børn i alderen 2 år og derover) og voksne patienter med LGS [5]:

Startdosis – første uge	0,1 mg/kg to gange dagligt (0,2 mg/kg/dag)
Dag 7 – anden uge*	0,2 mg/kg to gange dagligt (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 – vedligeholdelsesdosis*	0,35 mg/kg to gange dagligt (0,7 mg/kg/dag)
Maksimal anbefalet dosis	26 mg (13 mg to gange dagligt, dvs. 6,0 ml to gange dagligt)



*Dosis bør øges i henhold til tolerance til den anbefalede vedligeholdelsesdosis (dvs. dag 14). Til patienter, der kræver hurtigere titrering, kan dosen øges hver 4. dag.

Medicinrådets vurdering af intervention

I studiet er to doseringer undersøgt (hhv. 0,2 mg/kg/dag og 0,7 mg/kg/dag). Vurderingen af effekt er baseret på doseringen på 0,7 mg/kg/dag.

I studiets forlængelsesfase nedtrappedes patienter, som havde modtaget fuld dosis til 0,2 mg/kg/dag. Herefter blev dosis for alle patienter justeret til den dosis som gav bedst effekt uden af give intolerable bivirkninger for patienten. Den gennemsnitlige dosis i del 2 af studiet var 0,4 mg/kg/dag. I dansk praksis forventer man at anvende samme dosis som i forlængelsesstudiet på 0,4 mg/kg/dag. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes 0,4 mg/kg/dag efter titreringsfasen.

2.3.3 Komparator

Patienter behandles i dag med en lang række lægemidler efter den behandlingsalgoritme, som er beskrevet i afsnit 1.4.

Komparator i vurderingen er placebo i tillæg til standardbehandling.

Medicinrådets vurdering af komparator

LGS er svært behandleligt, og langt de fleste patienter når igennem den nuværende behandlingsalgoritme uden at opnå tilstrækkelig anfaldskontrol. Medicinrådet vurderer derfor, at fenfluramin vil indgå som endnu et trin i behandlingsalgoritmen, når øvrige behandlingsmuligheder er udtømte, og placebo i tillæg til standardbehandling er dermed den relevante komparator. Den standardbehandling, som patienterne får i studiet, er i overensstemmelse med den behandling, som danske patienter modtager i dag.

Cannabidiol har indikation til behandling af LGS, og anvendes som tillægsbehandling til nogle patienter i Danmark. I studiet har 27 % af patienterne afprøvet behandling med cannabidiol inden de indgik i studierne. Medicinrådet vurderer, at dette er i overensstemmelse med, hvordan behandlingerne vil indgå i behandlingsalgoritmen i dansk klinisk praksis, hvor nogle patienter vil forsøges behandlet med cannabidiol først og andre med fenfluramin, og patienter som ikke har tilstrækkelig anfaldsreduktion kan efterfølgende skifte til den anden behandling.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål:

Effektmål vedr. anfaldshyppighed:

- Ændring fra baseline i antallet af dropanfald pr. 28 dage
- Andelen af patienter, som opnår ≥ 50 % reduktion fra baseline i antallet af dropanfald pr. 28 dage
- Reduktion i antallet af generaliserede tonisk-kloniske anfald.



Dropanfald er anfald, hvor patienten pludselig og uforudsigeligt falder til jorden uden at kunne beskytte sig selv på grund af tab af muskeltonus eller opspændt muskulatur. Dropanfald kunne i studiet være af typen GTK-anfald, sekundære GTK-anfald (fx fokale til bilaterale tonisk-kloniske anfald), toniske, atoniske eller toniske/atoniske anfald. Dropanfald er invaliderende for patienten og medfører risiko for skader. Dropanfald kan forårsages af både toniske og atoniske anfald.

Generaliserede tonisk-kloniske anfald (GTK-anfald) er anfald med kramper, som starter med en tonisk fase, hvor patienten bliver stiv i hele kroppen og mister bevidstheden. Efter nogle sekunder udvikler det sig til en klonisk fase, hvor der kommer rytmiske trækninger (kramper) i hele kroppen.

Antallet af anfald blev registreret af forældre/omsorgsperson, som førte dagbog over anfald. Hyppigheden af anfald blev opgjort som anfald pr. 28 dage hen over hele vedligeholdelsesfasen (uge 2-14), og reduktionen blev målt som en ændring fra baseline.

Effektmål vedr. livskvalitet:

- Livskvalitet målt som andelen af patienter, som oplever en forbedring og scorer 1 eller 2 på målt på *Clinical Global Impression – Improvement* (CGI-I) skalaen vurderet af forældre/omsorgsperson og af investigator
- Livskvalitet målt som andelen af patienter, som opnår en hvilken som helst forbedring (score 1, 2 eller 3) målt på CGI-I skalaen vurderet af forældre/omsorgsperson og af investigator
- Livskvalitet målt ved *Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire* (QOLCE)

CGI-I er en skala, som anvendes til at vurdere patientens generelle helbredseffekt af en given behandling ved at vurdere ændringen i patientens samlede helbredstilstand under behandlingen sammenlignet med før behandlingens start. CGI-I spænder fra 1: '*very much improved*', til 7: '*very much worse*', mens 4 svarer til ingen ændring.

Studiet opgør andelen af patienter, som opnår en score på 1 eller 2 svarende til "*very much improved*" eller "*much improved*" på skalaen. Virksomheden har også opgjort andelen af patienter, som har en hvilken som helst forbedring, defineret ved at de scorer 1, 2 eller 3, som svarer til "*minimally improved*". Studiet medtaget både CGI-I vurderet af investigator og af forældre/omsorgsperson.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene vedr. reduktionen i antallet af anfald pr. 28 dage og livskvalitet målt ved CGI-I er relevante til at vurdere effekten af fenfluramin til behandling af LGS. For CGI-I inddrager Medicinrådet kun andelen af patienter, som opnår CGI-I-score 1 eller 2.

Medicinrådet inddrager ikke livskvalitet målt ved QOLCE, fordi QOLCE ikke er velegnet til at vurdere ændringer i livskvalitet hos patienter med LGS.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Vurderingen af effekt er baseret på det direkte sammenlignende studie suppleret med data fra forlængelsesstudiet. Effekt er opgjort for en modificeret *intent to treat* (mITT) population, som i det direkte sammenlignende studie er defineret som alle randomiserede patienter, der modtog mindst én dosis studieintervention, og som havde udfyldt en studiedagbog over anfald i mindst en uge. I forlængelsesstudiet er mITT-populationen defineret som alle randomiserede patienter, som modtog mindst en dosis fenfluramin og havde valide estimater for hyppigheden af dropanfald i studiedel 1 og mindst 30 dages data for anfald i forlængelsesstudiet.

Data er ikke imputeret ved missing data.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Analysemetoden er i overensstemmelse med Medicinrådets metode.

2.4.2 Resultater for effekt

Tabel 3. Oversigt over effektestimater i ZX008-1601

Effektmål	ZX008-1601			Forskel fenfluramin 0,2 mg/kg/dag vs. placebo	Forskel fenfluramin 0,7 mg/kg/dag vs. placebo
	Placebo (N=87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dag (N=89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N=87)		
Anfald: antal dropanfald pr. 28 dage i vedligeholdelsesperioden (uge 2-14) sammenlignet med baselineperioden.				Hodges-Lehmann-estimat for median-differencen (95 % KI)	Hodges-Lehmann-estimat for median-differencen (95 % KI)
	n=87	n=88	n=86		
Antal dropanfald pr. 28 dage i baselineperioden					
Gennemsnit (SD)	164 (310)	225 (438)	191 (308)		
Median (min, max)	53 (2; 1761)	87 (4; 2943)	82 (7; 1803)		
Antal dropanfald pr. 28 dage i vedligeholdelsesperioden					
Gennemsnit (SD)	142 (253)	203 (342)	158 (280)		
Median (min, max)	47 (0; 1588)	59 (0; 1844)	56 (0; 1527)		



Effekt mål	ZX008-1601			Forskel fenfluramin 0,2 mg/kg/dag vs. placebo	Forskel fenfluramin 0,7 mg/kg/dag vs. placebo
	Placebo (N=87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dag (N=89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N=87)		
Ændring fra baseline i procent, median (min, max)	-7,3 (-100; 517)	-19 (-100; 964)	-27 (-100; 643)	-11,5 (-26; 3)	-20,3 (-32; -9)
Anfald: andelen af patienter, som opnår 50 % reduktion i antallet af dropanfald pr. 28 dage i vedligeholdelsesperioden (uge 2-14) sammenlignet med baselineperioden.				OR for forskel (95 % KI)	OR for forskel (95 % KI)
	n=87	n=88	n=86		
Andelen af patienter, som opnåede mindst 50 % reduktion i antallet af dropanfald, n (%)	11 (12,6)	28 (31,8)	27 (31,4)	3,13 (1,44; 6,82)	3,12 (1,43; 6,84)
Anfald: antal GTK-anfald pr. 28 dage i vedligeholdelsesperioden (uge 2-14) sammenlignet med baselineperioden				Hodges-Lehmann-estimat for median-differencen (95 % KI)	Hodges-Lehmann-estimat for median-differencen (95 % KI)
	n=41*	n=40*	n=39*		
Antal GTK-anfald pr. 28 dage i baselineperioden					
Gennemsnit (SD)	24 (25)	19 (23)	37 (51)		
Median (min, max)	16 (0; 132)	10 (0; 91)	18 (0; 198)		
Antal GTK-anfald pr. 28 dage i vedligeholdelsesperioden					
Gennemsnit (SD)	23 (24)	28 (119)	20 (26)		
Median (min, max)	17 (1; 132)	5,5 (0; 756)	11 (0; 112)		
	n=38	n=38	n=38		
Ændring fra baseline i procent, median (min, max)	2,6 (-95; 2200)	-61,7 (100; 2507)	-53 (100; 1004)	-61,0 (-85,5; 36,5)	-52,8 (-80,3; 25,3)
Livskvalitet: Forbedring svarende til score 1 eller 2 på CGI-I ved besøg 12 (ved afslutning af vedligeholdelsesperioden, dvs. udgangen af uge 14)				OR for forskel (95 % KI)	OR for forskel (95 % KI)
	n=81	n=85	n=80		
Patienter med score 1 eller 2, n (%), vurderet af forældre/omsorgsperson	4 (4,9)	23 (27,1)	27 (33,8)	7,26 (2,39; 22,03)	9,96 (3,29; 30,17)



Effektmål	ZX008-1601			Forskel fenfluramin 0,2 mg/kg/dag vs. placebo	Forskel fenfluramin 0,7 mg/kg/dag vs. placebo
	Placebo (N=87)	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dag (N=89)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N=87)		
	n=80	n=85	n=80		
Patienter med score 1 eller 2, n (%), vurderet af investigator	5 (6,3)	17 (20,0)	21 (26,3)	3,73 (1,31; 10,65)	5,30 (1,89; 14,87)

CGI-I: *Clinical Global Impression – Improvement*. SD: standardafvigelse. KI: konfidensinterval. OR: Odds ratio. N: andelen af patienter, som var randomiseret til hver arm. n: andelen af patienter, for hvem, der er tilgængeligt data for det enkelte effektmål og tidspunkt.

*Ændringen i hyppighed af GTK-anfald er opgjort for den andel af patienter, som har GTK-anfald i baselineperioden (n).

Tabel 4. Oversigt over effektestimater i forlængelsesstudiet

Effektmål	n	Alle doser af fenfluramin i forlængelsesstudiet (N=241)
Anfald: hyppighed af dropanfald pr. 28 dage i forlængelsesstudiet sammenlignet med baselineperioden i det randomiserede studie.		
Ændring fra baseline i procent ved måned 1, median, p-værdi	241	27,78; p<0,0001
Ændring fra baseline i procent ved måned 2, median, p-værdi	239	32,50; p<0,0001
Ændring fra baseline i procent ved måned 3, median, p-værdi	227	39,42; p<0,0001
Ændring fra baseline i procent ved måned 4-6, median, p-værdi	218	37,12; p<0,0001
Ændring fra baseline i procent ved måned 7-9, median, p-værdi	187	42,69; p<0,0001
Ændring fra baseline i procent ved måned 10-12, median, p-værdi	170	51,77; p<0,0001
Ændring fra baseline i procent ved måned 13-15, median, p-værdi	142	50,53; p<0,0001
Anfald: andelen af patienter, som opnår mindst 50 % reduktion i antallet af dropanfald i forlængelsesstudiet		
≥ 50 % reduktion fra måned 2 i forlængelsesstudiet til afslutningen af studiet, n (%) (95% CI)	240	76 (31,7 %) (25,8; 38,0)
≥ 50 % reduktion fra baseline i det randomiserede studie til måned 10-12 i forlængelsesstudiet, n (%) (95% CI)	170	87 (51,2 %) (43,4; 58,9)
Livskvalitet: Andelen af patienter, som har en klinisk betydende forbedring på CGI-I (score 1 eller 2) ved det sidste studiebesøg i forlængelsesstudiet		
Klinisk betydende forbedring vurderet af investigator, n (%) (95 % KI)	237	89 (37,6%) (31,4; 44,1)
Klinisk betydende forbedring vurderet af forældre/omsorgsperson, n (%) (95 % KI)	230	81 (35,2%) (29,1; 41,8)

CGI-I: *Clinical Global Impression – Improvement*. SD: standardafvigelse. KI: konfidensinterval. N: andelen af patienter, som fortsatte i forlængelsesstudiet. n: andelen af patienter, for hvem, der er tilgængeligt data for det enkelte effektmål og tidspunkt.



Virksomheden har foretaget en subgruppeanalyse af effekten på hyppigheden af dropanfald i forlængelsesstudiet stratificeret efter alder. Analysen kan ses i bilag 8.3.

Medicinrådets vurdering af reduktion i forekomsten af anfald

Medicinrådet vurderer, at fenfluramin kan reducere antallet af anfald hos patienter, som ikke har haft tilstrækkelig effekt af anden behandling. I placebogruppen faldt antallet af dropanfald med 7,3 % (-100; 517), i lavdosis gruppen faldt antallet af drop anfald med 19 % (-100; 964) og i højdosis gruppen faldt antallet af anfald med 27 % (-100; 643). Medicinrådet vurderer, at dette er betydelig forskel i anfaldshyppighed set i lyset af dropanfaldenes alvorlige konsekvenser for personer med LGS. Effekten er opgjort som procentvis reduktion i forhold til baselineperioden. Medianen for antallet af anfald i baselineperioden var lavere i placeboarmen end i fenfluramin-armene. Medicinrådet bemærker, at medianen for antallet af anfald fortsat er lavere i placeboarmen end i fenfluraminarmene i vedligeholdelsesperioden, selvom den procentvise reduktion i antallet af anfald er mindre i placeboarmen.

I vedligeholdelsesfasen (uge 2-14) opnåede 31 % af patienter, som blev behandlet med fenfluramin, mindst 50 % reduktion i antallet af anfald sammenlignet med 13 % af de patienter, som modtog placebo. Fenfluramin reducerede også antallet af GTK-anfald med 62 % og 53 % i hhv. 0,2 mg/kg/dag og 0,7 mg/kg/dag-armene sammenlignet med en numerisk stigning på 3 % i placeboarmen.

I forlængelsesstudiet er der kun resultater for en andel af det samlede antal patienter, fordi studiet ikke var afsluttet på det tidspunkt, hvor analysen blev foretaget. Samtidig var der et stort frafald af patienter i forlængelsesstudiet. 22 % af patienterne ophørte behandlingen på grund af manglende effekt, og i alt 32 % trådte ud af studiet i forlængelsesperioden. Resultaterne er derfor ikke retvisende for den samlede population. Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at antage, at de patienter, som opnår effekt og som fortsætter behandlingen, har vedvarende effekt i mindst et år. Subgruppeanalysen viser derudover, at fenfluramin var effektivt til at reducere antallet af anfald på tværs af aldersgrupper.

Medicinrådets vurdering af forbedring målt på CGI-I

Resultaterne viser, at en stor andel af patienterne oplever en forbedring i deres samlede helbredstidstand ved behandlingen. Dette er i overensstemmelse med den reduktion i anfaldshyppighed, som studiet viste.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationer

I det randomiserede studie var sikkerhedspopulationen defineret som alle patienter, der havde modtaget mindst en dosis af studieinterventionen (fenfluramin eller placebo). I forlængelsesstudiet var sikkerhedspopulationen defineret som alle patienter, der havde modtaget mindst én dosis fenfluramin. Uønskede hændelser, som var blevet registreret i det randomiserede studie og fortsatte i forlængelsesstudiet blev ikke talt som en uønsket hændelse i forlængelsesfase.



2.5.1 Forekomst af uønskede hændelser i studiet

I Tabel 5 fremgår en oversigt over forekomsten af uønskede hændelser i studiets to dele.

I den randomiserede del af studiet var forekomsten af alvorlige uønskede hændelser højere i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-armen end i de to andre studiearme. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser i den randomiserede del af studiet var gastrointestinale sygdomme (forstoppelse, diarre, gastritis og opkast: i alt fire tilfælde i de to fenfluraminarme og ingen i placeboarmen), lungebetændelse (tre tilfælde i de to fenfluraminarme og ingen i placeboarmen) og status epilepticus (tre tilfælde i fenfluraminarmene og et i placeboarmen). I forlængelsesstudiet var der otte tilfælde af status epilepticus og fem tilfælde af pneumoni. En komplet oversigt over alvorlige uønskede hændelser i studiet fremgår i Tabel 25 og Tabel 26 i bilag.

Andelen af patienter, som udtrådte af i løbet af studiet, var større i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-armen end i placeboarmen, og over halvdelen af disse patienter ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser (hhv. 4,5 % og 6,9 % af patienterne i de to fenfluramin-arme). I forlængelsesstudiet ophørte ligeledes omkring 5 % af patienterne på grund af uønskede hændelser (Tabel 5).

Tabel 5 Forekomst af uønskede hændelser i det randomiserede studie (ZX008-1601) og i forlængelsesstudiet.

	Placebo (N=87)	Fenfluramine 0,2 mg/kg/dag (N=89)	Fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (N=87)	Fenflurami ne (alle doseringer) (N=247) Forlængels esstudiet
Antal uønskede hændelser, n	224	233	325	800
Antal patienter med mindst én uønsket hændelse, n (%)	70 (80,5)	70 (78,7)	78 (89,7)	203 (82,2)
Antal alvorlige uønskede hændelser, n	5	6	16	63
Antal patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse, n (%)	4 (4,6)	4 (4,5)	10 (11,5)	40 (16,2)
Antal patienter, som ophørte behandlingen uanset årsag, n (%)	4 (4,6)	7 (7,9)	10 (11,5)	83 (33,6)
Antal patienter, som ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	0	4 (4,5)	6 (6,9)	13 (5,3)

Gennemgang af bivirkningsprofilen for fenfluramin

Den kvalitative gennemgang af fenfluramins sikkerhedsprofil tager udgangspunkt i EMAs produktresumé, hvor bivirkninger er rapporteret på tværs af indikationer (LGS og Dravets syndrom).



Fenfluramin har tidligere været markedsført som et appetitnedsættende stof til voksne patienter med overvægt. Dosis hos disse patienter var 60-120 mg/dag, svarende til 2,3-4,6 gange den dosis, som anvendes ved behandling af LGS. Hos disse patienter blev rapporteret om hjerteklapanomalier, som kan være forårsaget af fenfluramin. Hjerteklapanomalier og vægttab er derfor bivirkninger, som man skal være særlig opmærksom på, ved behandling med fenfluramin.

Lidelser i mave-tarm-kanalen, nedsat appetit og vægttab

De hyppigst indberettede bivirkninger ved behandling med fenfluramin til patienter med LGS er nedsat appetit (28,8 %), træthed (16,2 %), somnolens (16,2 %), diarré (13,1 %) og opkastning (10,8 %) [5]. I de kontrollerede kliniske studier med børn og voksne med LGS oplevede 48,1 % af de fenfluraminbehandlede patienter et vægttab på ≥ 7 % i forhold til deres baseline-vægt sammenholdt med 3,1 % af de placebobehandlede patienter. De fleste patienter tog på igen over tid, mens behandlingen med fenfluramin fortsatte, men patienter som behandles med fenfluramin bør vægtmonitoreres [5].

Epileptiske anfald

I studiet af LGS var den observerede hyppighed af status epilepticus 1,0 % i placebogruppen og 1,5 % i fenfluramingruppen. I de kliniske fase 3-studier med Dravets syndrom var den observerede hyppighed af status epilepticus 1,5 % i placebogruppen og 5,1 % i den samlede fenfluramingruppe.

Ekkokardiografiske sikkerhedsvurderinger

Ingen af patienterne udviklede hjerteklapsygdom eller pulmonal arteriel hypertension i de placebokontrollerede studier eller under de åbne forlængelsesstudier med eksponering på op til 3 år. Der blev observeret meget let mitral- eller aortainsufficiens, dog ofte forbigående. Meget let og let mitralinsufficiens samt meget let aortainsufficiens betragtes normalt som ikke-patologiske fund i henhold til kliniske retningslinjer [5], men ved behandling med fenfluramin skal hjertefunktionen overvåges ved hjælp af ekkokardiografi [5].

Letargi, somnolens og træthed

I det randomiserede studie blev letargi (træthed/sløvhed) rapporteret med hyppigheden "almindelig" hos 4,5 % af forsøgspersonerne i behandlingsgruppen med fenfluramin. Træthed/asteni og somnolens (sygelig søvnighed) blev rapporteret hos henholdsvis 16,2 % af forsøgspersonerne. I de fleste tilfælde rapporterede disse bivirkninger i starten af forsøgsperioden og forsvandt eller forbedredes ved fortsat behandling.

Andre forhold

Interaktioner

Samtidig administration af stærke CYP1A2- eller CYP2B6-inducere vil reducere plasmakoncentrationen af fenfluramin, hvilket kan reducere virkningen. Påbegyndelse af samtidig behandling samtidig med en stærk CYP1A2- eller 2D6CYP2D6-hæmmer kan resultere i højere eksponering, og derfor bør bivirkninger overvåges, og dosisreduktion kan være nødvendig hos nogle patienter [5].



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med fenfluramin er forbundet med bivirkninger. Bivirkningerne er anderledes end for andre epilepsibehandlinger, men bivirkningsprofilen er ikke umiddelbart mere alvorlig eller belastende end for andre epilepsilægemidler.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Data for antallet af anfald blev indsamlet ved hjælp af elektroniske anfalds dagbøger af patientens forældre eller omsorgsperson. Det er muligt, at der er tilfælde, hvor antallet af anfald ikke er registreret korrekt, særligt hos patienter med mange daglige anfald. Dette bidrager med usikkerhed vedr. effekten.

Reduktion i anfaldshyppighed har stor betydning for patienternes velbefindende og dagligdag, fordi det er udmattende for patienten at have anfald, ligesom det er forbundet med stor risiko for at komme til skade. Hos denne patientgruppe er selv en meget lille positiv ændring i livskvalitet meget værdifuld for både patienten og de pårørende. Dog kan livskvaliteten kun i ringe grad måles ved generiske livskvalitetsredskaber. Vurdering af forbedring af livskvalitet hos denne patientgruppe er derfor forbundet med usikkerhed.

Anfald hos personer med epilepsi er generelt forbundet med øget dødelighed og dødeligheden blandt personer med LGS er kraftigt forhøjet sammenlignet med personer uden epilepsi. Studiet er dog ikke lang nok til at opfange en mulig reduktion i dødelighed.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med fenfluramin + Standard of Care (SoC) sammenlignet med SoC alene.

Analysen er baseret på ZX008-1601-studiet [12].

3.1 Analyseperspektiv

Ansøgers indsendte analyse har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont, der er livslang, hvilket i analysen svarer til 97 år. Ansøger antager, at en patient i gennemsnit er 3 år ved opstart af behandling. Sundhedseffekterne og omkostningerne er diskonteret med 3,5 % pr. år efter første år. I modellen er der udført halvcykluskorrektion (half-cycle correction).

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at alderen for opstart af behandling med fenfluramin + SoC vil være 3 - 5 år i dansk klinisk praksis. Ved en anbefaling vurderer Medicinrådet, at gennemsnitsalderen i den prævalente population er 13,4 år svarende til gennemsnitsalderen fra ZX008-1601-studiet. Medicinrådet baserer hovedanalysen på en gennemsnitsalder på 3 år, mens en følsomhedsanalyse udføres, hvor patienternes alder antages at være 13,4 år.

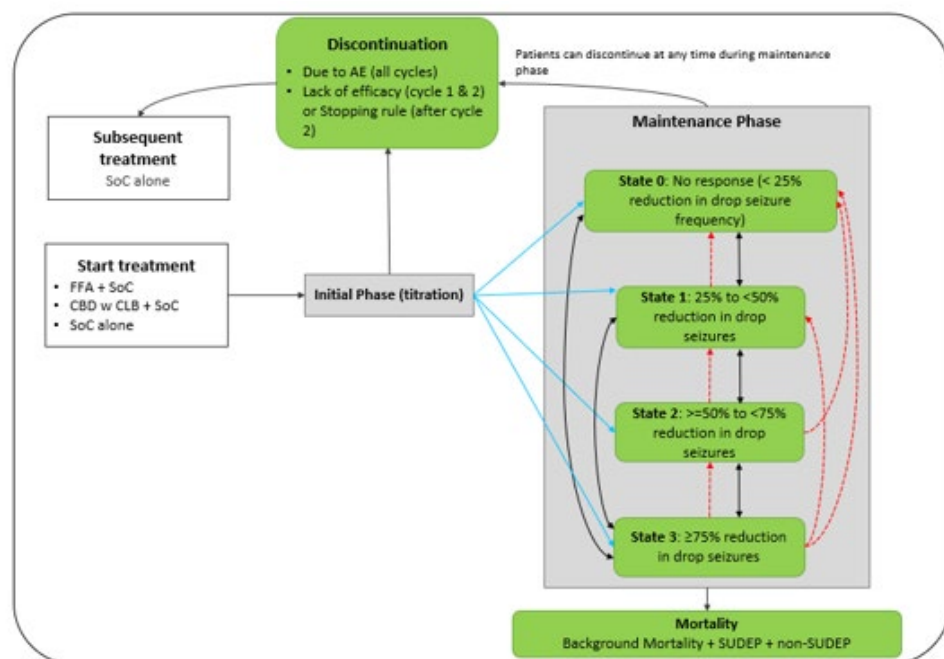


Medicinerådet anvender ansøgers tidshorisont, begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate.

3.2 Model

Den sundhedsøkonomiske model er en Markov model med seks gensidigt ekskluderende helbredsstadier, se Figur 2. Stadierne afhænger af patientens behandlingsstatus samt forekomsten af dropanfald sammenlignet perioden før opstart af behandling. I modellen skal patienterne først igennem titreringsfasen, som er to uger. Under titreringsfasen kan patienterne ophøre behandlingen. Efter de to uger fordeles patienterne mellem modellens seks stadier som er følgende:

- Stadie 0: < 25 % reduktion
- Stadie 1: 25 % til < 50 % reduktion
- Stadie 2: 50 % til 75% reduktion
- Stadie 3: > 75 % reduktion
- Ophørt behandling
- Død.



Figur 2. Illustration af modellen og de forskellige stadier, samt mulige transitioner mellem modelstadierne



Bevægelse mellem modellens stadier tager udgangspunkt i transitionssandsynligheder der er baseret på data fra ZX008-1601-studiet. Når patienterne ophører med behandlingen, forbliver de i stadiet "ophørt behandling" frem til deres død. Fra stadiet 0 – 3 kan patienterne bevæge sig til alle modellens øvrige stadier, mens død er et absorberende stadium.

Modellens cykluslængde er 3 måneder, da ansøger vurderer, at det er passende for at opfange ændringer i sygdomsprogression.

Ansøger antager, på baggrund af ZX008-1601-studiet, at patienterne ved baseline, efter titreringsfasen, fordeler sig som følgende mellem modellens helbredsstadier: 54 % i stadium 0, 31 % i stadium 1, 10 % i stadium 2 og 5 % i stadium 3.

Transitionssandsynligheder

Transitionssandsynlighederne er baseret på ZX008-1601-studiet. For SoC-gruppen antages patienterne at blive i samme helbredsstadie fra 3 måneder og fremefter. Det er kun muligt for patienterne at bevæge sig videre til stadiet død.

For fenfluramin + SoC-gruppen tager ansøger udgangspunkt i data fra ZX008-1601-studiets opfølgninger efter 3, 6, 9 og 12 mdr. Efter 12 mdr. antages patienterne at forblive i samme helbredsstadie, kun med mulighed for at bevæge sig til stadiet behandlingsophør eller stadiet død.

Efter første cyklus kan patienterne overgå fra en af de fire helbredsstadier til stadiet behandlingsophør. Transitionssandsynlighederne for ophør af behandling er baseret på data fra ZX008-1601-studiet. Ansøger har opdelt årsagerne til behandlingsophør i tre grupper: uønskede hændelser indtræffer (AE), manglende effekt af lægemidlet (kun i cyklus 1-2) og som følge af en stopregel (efter cyklus 2). Stopreglen omfatter patienter der ikke opnår tilstrækkeligt respons på behandlingen, hvilket vil sige en reduktion af dropanfald på mindre end 25 %. Stopreglen anvendes hver 3. måned efter cyklus 2.

Mortalitet

I den sundhedsøkonomiske model er der inkluderet mortalitetsrater for den generelle danske befolkning fra 2023. Tallene er justeret, så de stemmer overens med studiepopulationens kønsfordeling.

Udover at inkludere baggrunds dødelighed, inkluderer ansøger også død relateret til pludselig uventet død ved epilepsi (SUDEP) samt død ved ikke-SUDEP.

Ansøger antager, at risikoen for SUDEP afhænger af helbredsstadiet og frekvensen af anfald over 28 dage. I mangel af sygdomsspecifikke SUDEP-rater, anvendes et australsk kohortestudie af Cooper et al. (2016), der undersøger SUDEP ved Dravet Syndrom [14].

I studiet af Cooper et al. (2016) følges 100 patienter med Dravet syndrom med en median opfølgningstid på 17 år. Studiet finder en SUDEP rate på 9,32 pr. 1000 person år, som ansøger omregner til en mortalitetsrate på 0,00233 pr. cyklus. Ansøger beregner på baggrund af metoder beskrevet af Neuberger et al. (2020) [15] SUDEP rater for hvert af de forskellige helbredsstadier for at afspejle, at patienter med en højere frekvens af dropanfald, har en øget risiko for SUDEP relateret død. De beregnede SUDEP-rater er vist i Tabel 6.



Tabel 6. Anvendte mortalitetsrater i ansøgers model for SUDEP

Helbredsstadie	SUDEP rater pr. cyklus	Ratio
Baseline	0,00233	1
State 0	0,00335	1,44
State 1	0,00146	0,63
State 2	0,00087	0,38
State 3	0,00037	0,16

Sandsynligheden for død ved ikke-SUDEP, er udregnet på baggrund af fund fra Cooper et al. (2016) [14]. Her udregner ansøger at sandsynligheden for at dø af status epilepticus (SE) pr. cyklus er 0,093% ved at tage udgangspunkt i, at den overordnede mortalitetsrate var 15,8 pr. 1000 person år og at 4 ud af 17 dødsfald var SE-relateret. Ansøger beskriver, at non-SUDEP-mortaliteten er beregnet som en andel af SUDEP og SE-relateret mortalitet, hvor den anvendte andel er 21,4%.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet accepterer ansøgers opbygning og valg af model. Dog bemærkes det, at de inkluderede patienter i studiet, har en stor variation i antallet af dropanfald ved baseline (mellem 2 og 2.943). I de forskellige stadier kan der derfor være store interne forskelle i grupperne, da fx en 50 % reduktion i anfald både kan lede til 1 anfald om måneden eller 1.472 anfald om måneden. Dette bidrager med en væsentlig usikkerhed, fx når der tilskrives livskvalitet til de forskellige stadier.

Transitionssandsynlighederne

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til beregning af transitionssandsynligheder. Dog bemærker Medicinerådet at ved behandling af anfald ved andre sygdomme vil der være et ønske om at anfald reduceres med 50 %, hvilket også er beskrevet i EMAs guideline[16], men i sammenhold med alvorligheden af LGS, vurderes stopreglen på 30 % at være klinisk betydende, specielt hvis det er dropanfald, der forebygges. Medicinerådet har dog foretaget en følsomhedsanalyse med en stop-regel, som kræver en reduktion på mere end 50 %, for at undersøge, hvor stor betydning det har for analysens resultat.

Mortalitet

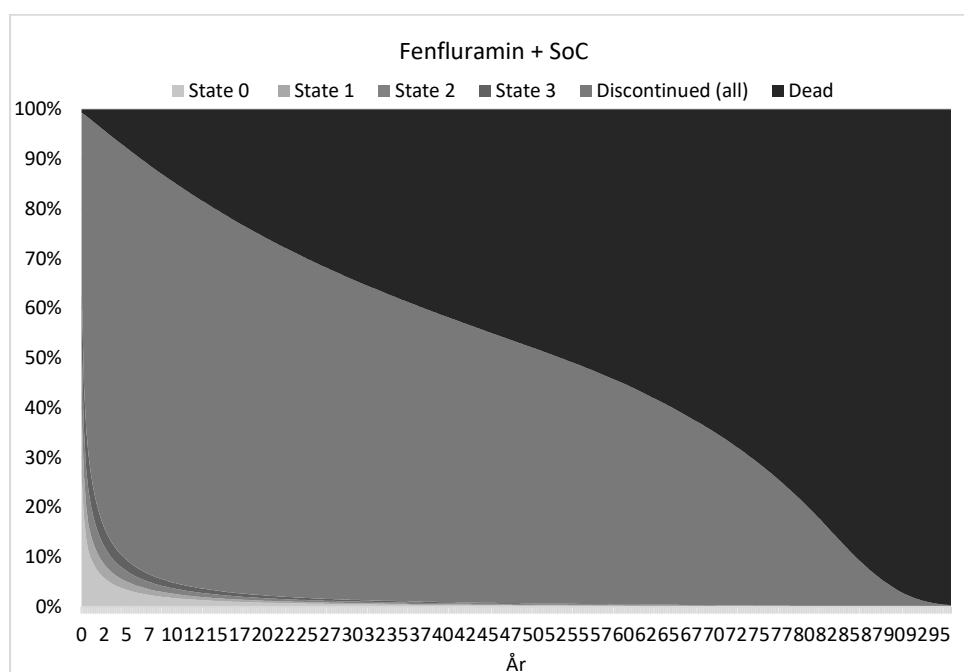
Medicinerådet vurderer, at der er en usikkerhed forbundet med ansøgers antagelser vedrørende mortalitet, da mortalitetsraterne bygger på data for patienter med Dravet Syndrom. Medicinerådet vurderer, at dødeligheden for LGS-patienter generelt er lavere end for Dravet patienter, hvilket kan medføre, at mortaliteten kan være overestimeret i analyserne. Dog anvender Medicinerådet ansøgers tilgang, men tester betydningen af en lavere mortalitet i en følsomhedsanalyse. Ansøgers model inkluderer tre muligheder for modellering af mortalitet: kun baggrundsmortalitet, baggrundsmortalitet og SUDEP og



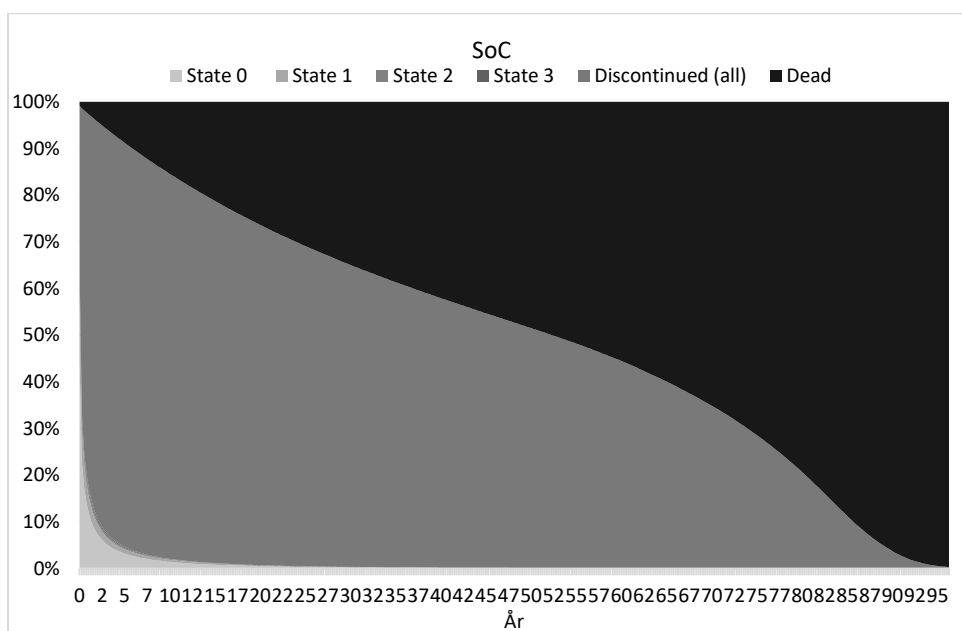
baggrundsmortalitet, SUDEP og non-SUDEP. For at teste betydningen af en lavere dødelighed udføres en følsomhedsanalyse, hvor kun baggrundsdødelighed tilskrives.

Medicinrådet har efterspurgt en redegørelse fra ansøger på, hvordan non-SUDEP er estimeret, da dette ikke er tydeligt. På baggrund af de redegørelser ansøger er kommet med, er det dog stadig uklart hvordan de når frem til de specifikke estimater. Medicinrådet vælger ikke at gøre yderligere, da ændring af estimaterne for non-SUDEP har begrænset indflydelse på analysens resultater.

Figur 3 og Figur 4 viser patienternes fordeling mellem helbredsstadierne i den sundhedsøkonomiske model, i løbet af modellens tidshorisont for hhv. patienter behandlet med fenfluramin + SoC og SoC.



Figur 3 – Fordelingen af patienterne i de forskellige stadier gennem tidshorisonten for patienter behandlet med fenfluramin + SoC



Figur 4 - Fordelingen af patienterne i de forskellige stadier gennem tidshorisonten for patienter behandlet med SoC

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger anvender data fra et vignette-studie af Verdian et al. (2008) [17] som kilde til helbredsrelateret livskvalitet i forskellige helbredsstadier af LGS. Verdian et al. (2008) definerer fire helbredsstadier (HS) af LGS:

- HS-1: Anker-stadie: 21-28 anfald pr. uge (svarende til 84-112 anfald pr. 28 dage).
- HS-2: 50 % reduktion i anfaldshyppighed i forhold til anker-stadie
- HS-3: 50-75 % reduktion i forhold til anker-stadie
- HS-4: 75 % reduktion i forhold til anker-stadie.

Her har 119 personer fra den generelle befolkning i Storbritannien vurderet hvert helbredsstadie ved hjælp af EQ-5D-3L og Dolan 1997 tariff. Resultaterne for hvert helbredsstadie er præsenteret i Tabel 7.

Tabel 7. Nytteværdier anvendt i ansøgers analyse

	Nytteværdier	Instrument	Præferencevægt	Kilde
Stadie 0: < 25 % reduktion	0,020	EQ-5D-3L	UK	Verdian et al. (2008)
Stadie 1: 25 % to <50 % reduktion	0,100	EQ-5D-3L	UK	Verdian et al. (2008)



	Nytteværdier	Instrument	Præferencevægt	Kilde
Stadie 2: 50 % to <75 % reduktion	0,500	EQ-5D-3L	UK	Verdian et al. (2008)
Stadie 3: >=75 % reduktion	0,596	EQ-5D-3L	UK	Verdian et al. (2008)
Fald i nytte ved træthed (fatigue)	-0,060	TTO	UK	Matza et al. (2019)

I modellen antager ansøger, at alle patienter i ophørt behandlings-stadiet har samme nytteværdier som patienter i stadie 0.

For at tage højde for bivirkningernes indflydelse på livskvalitet, benytter ansøger et studie af Matza et al. (2019) [18]. Studiet baserer sig på den generelle population i UK og tager udgangspunkt i time trade-off TTO.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at de estimerede nytteværdier ikke er retvisende for, hvilken forbedring i livskvalitet patienter med LGS kan forvente ved reduceret antal dropanfald. Anvendelse af et vignette-studie som kilde til helbredsrelateret livskvalitet er forbundet med betydelig usikkerhed, fordi livskvaliteten er vurderet af borgere, som ikke har kendskab til sygdommen. Dertil afviger HS i vignette-studiet en smule fra de anvendte helbredsstadier. Dette ses fx ved at helbredsstadie 1 dækker over en 25-50% reduktion i den sundhedsøkonomiske model, men anvender værdien fra vignette-studiet, som udelukkende baserer sig på en 50% reduktion. I vignette-studiet er udgangspunktet at patienterne har 84-112 anfald pr. 28 dage, mens data fra de kliniske studier viser, at udgangspunktet for antal anfald pr. 28 dage spænder meget bredere. Sidst vurderer Medicinrådet, at LGS-patienter ikke kan forbedre deres livskvalitet så markant grundet deres generelle helbredstilstand på trods af et markant fald i antallet af dropanfald.

Grundet usikkerheden relateret til ansøgers tilgang til estimering af den helbredsrelaterede livskvalitet, har Medicinrådet i stedet for én hovedanalyse valgt at udføre to scenarieanalyser, der baserer sig på forskellige antagelser vedrørende nytteværdierne i de forskellige helbredsstadier. I scenarie 1 anvendes ansøgers tilgang til målingen af livskvalitet, mens forskellen mellem nytteværdien i hver af helbredsstadierne i scenarie 2 er halveret ift. ansøgers tilgang, hvor stadie 0 bruges som udgangspunkt. Denne tilgang er anvendt, da Medicinrådet vurderer, at studiets nytteværdier er urealistiske, men at der ikke findes bedre studier, som belyser livskvalitet. Nytteværdierne i de to scenarier er vist i Tabel 8.



Tabel 8. Nytteværdier anvendt i Medicinrådets to scenarieanalyser

	Stadie 0	Stadie 1	Stadie 2	Stadie 3
Scenarie 1	0,020	0,100	0,500	0,596
Scenarie 2	0,020	0,060	0,260	0,308

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger forbundet med administration af lægemidler i analysen, da alle lægemidlerne administreres oralt.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger anvender doser for lægemidlerne baseret på patienternes vægt, og anvender gennemsnitsvægte for de forskellige aldersgrupper baseret på ZX008-1601- studiet. Ansøgers estimerede gennemsnitsvægt for de forskellige aldersgrupper er vist i Tabel 9.

Tabel 9. Anvendte gennemsnitsvægte for aldersgrupperne benyttet til udregning af dosis

Aldersgruppe	Anvendte gennemsnitsvægte
2-5-årige	17,63 kg
6-11-årige	30,11 kg
12-17-årige	48,07 kg
18-37-årige	62,11 kg
36+ årige	78,00 kg

Prisen for lægemidlerne er herefter udregnet ved at benytte gennemsnitsvægten for aldersgrupperne og prisen pr. mg. I begge behandlingsarme er der også inkluderet omkostninger til antiepileptika, mens 17 % i SoC-armen antages også at modtage behandling med cannabidiol. Fordelingen af de forskellige lægemidler anvendt i SoC-armen er vist i Tabel 10, hvor dosis for hver af lægemidlerne ligeledes er beskrevet.



Den anbefalede dosis for fenfluramin er 0,7 mg/kg/dag ved vedligeholdelsesbehandling, men ansøger har valgt at anvende en dosis på 0,423 mg/kg/dag, da dette var den gennemsnitlige dosis i OLE-studiet. Medicinrådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring med fenfluramin, at det er sandsynligt at dosis vil være 0,413 mg/kg/dag i vedligeholdelsesfasen. Dog udføres der en følsomhedsanalyse, hvor den anbefalede dosis på 0,7 mg/kg/dag anvendes.

Tabel 10. Fordelingen mellem behandlingsalternativerne for fenfluramin + SoC og SoC og dosis for de anvendte lægemidler

Behandling	Andel, der modtager behandling (både fenfluramin + SoC- og SoC-armen)	Dosis
Clobazam	44 %	Alder < 18 år: 0,65 mg/kg/dag Alder > 18 år: 25 mg/dag
Levetiracetam	23 %	Alder < 18 år: 1000 mg/dag Alder > 18 år: 2000 mg/dag
Valproat	56 %	Alder < 5 år: 20 mg/kg/dag Alder > 5 år: 25 mg/dag
Lamotrigin	33 %	Alder < 11 år: 3 mg/kg/dag Alder > 11 år: 150 mg/dag
Topiramet	14 %	Alder < 18 år: 7 mg/kg/dag Alder > 18 år: 300 mg/dag
Rufinamid	21 %	Alder < 6 år: 37,5 mg/kg/dag Alder > 6 år: 400 mg/dag

Behandling	Andel, der modtager behandling i SoC-armen)	Dosis
Cannabidiol	17 %	20 mg/kg/dag

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger i forbindelse med antiepileptika. Dog vurderer Medicinrådet, at anvendelsen af fenfluramin ikke udelukker anvendelsen af cannabidiol, hvorfor det ikke er retvisende kun at inkludere omkostninger til cannabidiol i komparator-armen. Samtidig har ansøger kun inkluderet omkostninger til cannabidiol og ikke den effekt der forventes at være ved behandlingen. Medicinrådet har efterspurgt fra ansøger, at effekten af cannabidiol inkluderes i analysen, såfremt omkostningerne medregnes, hvilket ansøger ikke har imødekommet. Derfor ekskluderer Medicinrådet omkostninger til cannabidiol.



Ansøger estimerer omkostningerne til lægemidler ved at beregne pris pr. mg og antager derved ikke, at der vil være spild forbundet med behandlingen. Medicinrådet vælger at inkludere spild i egne hovedanalyser.

Doseringen af fenfluramin er baseret på OLE-studiet, hvor den gennemsnitlige dosis var 0,413 mg/kg/dag.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se tabel [REDACTED].

Tabel 11. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyser (marts 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Fenfluramin	2,2 mg/ml	360 ml	[REDACTED]	Amgros
Fenfluramin	2,2 mg/ml	120 ml	[REDACTED]	Amgros
Clobazam	10 mg	50 stk.	[REDACTED]	Amgros
Levetiracetam	500 mg	100 stk.	[REDACTED]	Amgros
Valproat	500 mg	100 stk.	[REDACTED]	Amgros
Lamotrigin	200 mg	100 stk.	[REDACTED]	Amgros
Topiramat	200 mg	60 stk.	[REDACTED]	Amgros
Rufinamid	200 mg	60 stk.	[REDACTED]	Amgros
Cannabidiol	100 mg/ml	100 ml.	[REDACTED]	Amgros

3.4.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer både omkostninger til behandlingsmonitorering samt omkostninger til generel sygdomsmonitorering.

I forbindelse med monitorering af behandlingen med fenfluramin + SoC inkluderer ansøger omkostninger til ekkokardiografi. Her antager ansøger, at patienterne får foretaget en ekkokardiografi hvert halve år, i løbet af de første to år efter behandlingen er påbegyndt. Efterfølgende antages der at være en ekkokardiografi årligt, så længe behandlingen fortsætter, samt en ekkokardiografi ved ophør af behandling. Som enhedsomkostning for en ekkokardiografi anvender ansøger en DRG-2025-takst på 2.110 DKK.

Ansøger inkluderer også omkostninger relateret til generel monitorering af sygdommen, som de deler op i rutinebesøg og anfaldsrelaterede besøg. For begge typer omkostninger adskiller udgifterne sig på tværs af de fire behandlingsgrupper, da ansøger antager, at omkostningerne ændrer sig efter hyppigheden af anfald.



For hver af de fire stadier har ansøger taget udgangspunkt i det mediane antal anfald oplevet af patienterne i ZX008-1601- studiet, se Tabel 12.

Tabel 12. Median frekvens af anfald i hver af sygdomsstadierne

Stadie	Median antal af anfald per 28 dag.
Stadie 0: <25 % reduktion	101,40
Stadie 1: 25 % til <50 % reduktion	44,06
Stadie 2: 50 % til <75 % reduktion	26,44
Stadie 3: ≥75 % reduktion	11,20

Antallet af årlige besøg er baseret på NICE vurdering af cannabidiol (*CBD NICE LGS submission (TA615)*) [19] og afhænger af, om patienterne er over eller under 12 år gammel og stadie, se Tabel 13.

Tabel 13. Estimeret antal hospitalskontakter over et år, anvendt i ansøgers analyse

Aktivitet	Anfalds frekvens pr. 28 dage	Antallet af årlige besøg	Antallet af årlige besøg
		<12 år	>12 år
Sygeplejerske besøg	Anfaldsfri	2,0	2,0
	≤ 45	4,0	4,0
	> 45 to ≤ 110	8,0	4,8
	> 110	12,0	12,0
Specialist besøg	Anfaldsfri	1,0	0,5
	≤ 45	2,0	1,0
	> 45 to ≤ 110	4,0	1,2
	> 110	6,0	3,0
Almen praksis eller børnelæge besøg	Anfaldsfri	2,0	0
	≤ 45	4,0	0
	> 45 to ≤ 110	8,0	0
	> 110	12,0	0
Telefonisk opfølgning	Anfaldsfri	0	0
	≤ 45	2,0	1,0
	> 45 to ≤ 110	5,0	2,5



Aktivitet	Anfalds frekvens pr. 28 dage	Antallet af årlige besøg	Antallet af årlige besøg
		<12 år	>12 år
	> 110	12,0	6,0
Redningsmedicin bestående af Diazepam og Midazolam	Anfaldsfri	0	0
	≤ 45	2,0	2,0
	> 45 to ≤ 110	5,0	5,0
	> 110	8,0	8,0

Til at estimere omkostninger relateret til de forskellige hospitalskontakter, anvender ansøger enhedsomkostninger fra Medicinrådets enhedsomkostningskatalog og Medicinpriser.dk, se Tabel 14.

Tabel 14. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers analyse

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Sygeplejerske besøg	462,00	Medicinrådets Enhedsomkostninger
Specialist besøg	816,35	Medicinrådets Enhedsomkostninger
Almen praksis eller børnelæge	156,39	Medicinrådets Enhedsomkostninger
Telefonisk opfølgning	30,51	Medicinrådets Enhedsomkostninger
Redningsmedicin bestående af Diazepam og Midazolam	58,1	Medicinpriser.dk, gennemsnitlige dosis pr. mg/d og fordelingen ved baseline.

3.4.3 Omkostninger i forbindelse med anfald

I beregningen af omkostninger relateret til anfald, tager ansøger udgangspunkt i omkostninger til hospitalsindlæggelser, besøg på akutmodtagelsen og behovet for intensiv behandling.

Estimeret antal tager udgangspunkt i følgende fire studier; Chin et al. (2021) [20], Kurth et al. (2010) [21], Strzelczyk (2024) [22] og Tobochnik et al. (2015) [23].

I det registerbaserede kohorte-studie af Chin et al. (2021) undersøges ressourceforbrug på hospitalet i forbindelse med behandling af patienter med LGS i England. Resultaterne er justeret for alder målt efter om patienterne var over eller under 12 år. Ansøger inddrager studierne af Kurth et al. (2010) og Strzelczyk et al. (2024) for yderligere at opdele ressourceforbrug efter om anfaldene var GTK- eller non-GTK-anfald.



Ansøger har taget udgangspunkt i et studie fra Tobochnik et al. (2015) til at estimere andelen af patienter, som kræver intensiv behandling. Studiet er et observationelt studie baseret på data fra patienter som ankommer til amerikanske akutmodtagelser med epileptiske anfald. Her undersøger forfatterne, hvor stor en andel af patienterne, som kræver intensiv behandling.

På baggrund af disse studier estimerer ansøger ressourceforbruget ved GTK- og andre anfaldstyper, se Tabel 15.

Tabel 15. Sundhedsydelser relateret til anfald hos LGS-patienter pr. patient. pr. år fordelt på anfaldstype

Sundhedsydelse	GTK-anfald	Andre anfaldstyper	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde til priser
Antal hospitalsindlæggelser (PPY)	1,54	0,51	25.083	DRG 2025 Takst
Antal besøg på akutmodtagelsen (PPY)	1,52	0,78	2.012	DRG 2025 Takst

Baseret på enhedsomkostninger og estimeret ressourceforbrug beregner ansøger, at et GTK-anfald er forbundet med omkostninger på 10.449,53 DKK pr. cyklus og andre anfaldstyper er forbundet med omkostninger på 3.610,50 DKK.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at omkostningerne i forbindelse med generel monitorering af sygdommen ikke afhænger af antallet af dropanfald hos LGS-patienter. Derfor anvendes i stedet DRG-takster for et ambulant besøg i gruppe 01 – Sygdomme i nervesystemet på 2.012 DKK (01MA98), hvor det antages at alle kommer til kontrol én gang i kvartalet. Antallet af monitoreringsbesøg kan variere for patienterne, og derfor udføres der to følsomhedsanalyse, en hvor antallet af besøg øges og en hvor antallet reduceres.

Ansøger har anvendt mediane antal anfald pr. 28 dage baseret på egne *data-on-file*.

Medicinerådet mener at dette bør baseres på gennemsnitlige antal i stedet for medianer, som alt andet i den sundhedsøkonomiske model, men dette har ansøger ikke imødekommet. I ansøgers tilgang er der en risiko for, at antallet af anfald underestimeres for både intervention og komparator, da der er patienter, der har en meget høj forekomst af anfald. Derfor udfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor antallet af anfald øges til 110 anfald pr. 28 dage.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med håndtering af anfald. Medicinerådet har dog fundet en fejl i ansøgningen, hvor ansøger ikke har taget højde for, hvor stor en andel af patienterne, der er



døde. Herved overestimeres omkostninger til håndtering af anfald. Denne fejl er rettet i Medicinrådets hovedanalyse.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med fenfluramin og SoC. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger fra ZX008-1601-studiet, som er vist i Tabel 16.

Ansøger har inkluderet bivirkningerne som en engangsomkostning ved første cyklus, hvor patienterne starter behandling. Ansøger estimerer bivirkningsomkostningerne på baggrund af DRG-takster.

Tabel 16. Bivirkningsfrekvenser og omkostninger anvendt i ansøgers analyse

	Fenfluramin + SoC [%]	SoC [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Diarré	0,13	0,05	2.012	DRG 2025: 01MA98
Døsighed	0,17	0,1	2.012	DRG 2025: 01MA98
Feber	0,08	0,11	2.012	DRG 2025: 01MA98
Nedsat appetit	0,36	0,11	2.012	DRG 2025: 01MA98
Opkast	0,08	0,06	2.012	DRG 2025: 01MA98

Medicinrådets vurdering af omkostninger ifm. bivirkninger

Medicinrådet vurderer, at størstedelen af de uønskede hændelser vil blive håndteret ved en telefonisk kontakt eller ved allerede planlagt monitorering. Ændring af dette vil have minimal indflydelse på analysens resultater, og Medicinrådet vælger derfor at anvende ansøgers tilgang.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Efter tab af respons antager ansøger, at 100 % af patienterne modtager antiepileptika som deres efterfølgende behandling. Fordelingen og omkostningerne forbundet med antiepileptika er som beskrevet i afsnit 3.4.1.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.



3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger i forbindelse med transport til aftaler hos almen praksis, sygeplejersker, specialistbesøg, hospitalet og håndtering af bivirkninger. Dette er en omkostning på 75,8 DKK pr. besøg baseret på en distance på 20 km med en værdi på 3,79 DKK/km.

Samtidig har ansøger medtaget omkostninger relateret til primær omsorgspersons tid, hvor de har medregnet tid brugt i forbindelse med besøg hos sygeplejerske, specialister og børnelæger. De har regnet med en omkostning på 188 DKK pr. time og en time til hvert besøg.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger, hvor Medicinerådet dog fordobler omkostningerne til transport, da de i ansøgers analyse kun dækker transporten til hospitalet og ikke turen tilbage. Frekvensen af hospitalsbesøg vil blive justeret som beskrevet i afsnit 3.4.2. Medicinerådet bemærker dog, at en distance på 20 km til hospitalet, vil være en underestimering af afstanden, da en del af patienterne tilses på Filadelfia. Dog ændres der ikke på dette i analysen, da det har minimal indflydelse på resultatet.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af tabel 26.

Tabel 17. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvi sning
Brug af AIP	AIP	SAIP	Afsnit 3.4.1
Stop-kriterier	25%	30%	Afsnit 3.2
Fald i nytte, bivirkninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.3
Transportomkostninger	20 km pr. behandling	40 km pr. behandling.	Afsnit 3.4.6
Cannabidiol som del af komparatorarmen	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.1
Frekvens af rutinemæssig sygdomsmonitorering	Afhængig af antal oplevede anfald	Ens uafhængigt af anfald (varierer ikke mellem helbredsstadier)	Afsnit 3.4.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Nytteværdier for de forskellige stadier	Brug af vignette-studie af Verdian et al.	Opstillet to scenarier	Afsnit 3.3

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem fenfluramin + SoC og SoC er ca. [REDACTED] DKK pr. patient, mens QALY-gevinsten afhænger af scenarierne, hvor forskellige estimater for nytteværdier er anvendt. I scenarie 1 er QALY-gevinsten 0,35 sammenlignet med 0,18 i scenarie 2.

Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY i scenarie 1 og en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY i scenarie 2. Hvis analysen er udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 462.000 DKK, hvilket resulterer i omkostningseffektivitetsratioer på ca. 1,3 mio. DKK og 2,6 mio. DKK i henholdsvis scenarie 1 og 2.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret Tabel 18. Der er ingen forskel mellem omkostninger og vundne leveår i de to scenarier, mens QALY-gevinsten varierer. Som det fremgår af Tabel 18**Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.**, er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostningerne.

Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Fenfluramin + SoC	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	9.111	0	9.111
Sygdomsmonitoreringsomkostninger - Rutine	167.514	166.371	1.143
Sygdomsmonitoreringsomkostninger - Anfaldsrelaterede	497.647	506.516	-8.869
Efterfølgende behandling	66.607	68.172	-1.565
Bivirkningsomkostninger	1.054	559	495
Patientomkostninger	44.366	44.067	300
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	20,83	20,68	0,14



	Fenfluramin + SoC	SoC	Forskel
Totale QALY			
Scenarie 1	0,92	0,57	0,35
Scenarie 2	0,65	0,48	0,18
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
			Beregnet med AIP: 3,3 mio. DKK
			Beregnet med SAIP: ■■■■ DKK
Scenarie 1			
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			Beregnet med AIP: 1,3 mio. DKK
			Beregnet med SAIP: ■■■■ DKK
Scenarie 2			
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			Beregnet med AIP: 2,6 mio. DKK
			Beregnet med SAIP: ■■■■ DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af hovedanalysen er behæftet med usikkerhed, og derfor har Medicinrådet udført en række deterministiske følsomhedsanalyser. Disse følsomhedsanalyser inkluderer både de parametre, som Medicinrådet vurderer, er usikre og dem, hvor det er vurderet, at der er behov for at teste robustheden overfor ændringer. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 19, hvor følsomhedsanalyserne er udført for begge scenarier.



Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK per vundet QALY)
Resultatet af scenarie 1 (livskvalitet direkte fra vignette-studie)			0,35	■	■
Alder ved opstart	Alderen for opstart af behandling ændres fra 3 år til 13,4 år.	På baggrund af at prævalente patienter ved en anbefaling vil have en højere alder og derfor vil have en gns. alder på ca. 13,4 år.	0,33	■	■
Mortalitetsrater	Mortalitetsraten ændres fra at inkludere baggrundsbefolkningen, SUDEP og non-SUDEP til kun baggrundsbefolkningen.	Medicinrådet vurderer, at de anvendte mortalitetsrater i ansøgningen overvurderer dødeligheden.	0,38	■	■
Stopregel for behandling	Stopreglen ændres fra 30 % til 50 %	I dansk klinisk praksis vil man typisk sigte efter en reduktion på 50 % i anfaldshyppighed for at effekten af en behandling skal vurderes at være klinisk betydende	0,28	■	■
Ændring i antal ambulante rutinemæssige besøg	Antallet af rutinemæssige ambulant besøg ændres fra 1 pr. kvartal til 0,5 pr. kvartal og 2 pr. kvartal	For at teste indflydelsen af antallet af rutinemæssige ambulante besøg, undersøges betydningen af halvt og dobbelt så mange besøg	0,35	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK per vundet QALY)
Resultatet af scenarie 2 (livskvalitet fra vignette-studie justeret)			0,18	■	■
Alder ved opstart	Alderen for opstart af behandling ændres fra 3 år til 13,4 år.	På baggrund af at prævalente patienter ved en anbefaling vil have en højere alder og derfor vil have en gns. alder på ca. 13,4 år.	0,17	■	■
Mortalitetsrater	Mortalitetsraten ændres fra at inkludere baggrundsbefolkningen, SUDEP og non-SUDEP til kun baggrundsbefolkningen.	Medicinerådet vurderer, at de anvendte mortalitetsrater i ansøgningen overvurderer dødeligheden.	0,19	■	■
Stopregel for behandling	Stopreglen ændres fra 30 % til 50 %	I dansk klinisk praksis vil man typisk sigte efter en reduktion på 50 % i anfaldshyppighed for at effekten af en behandling skal vurderes at være klinisk betydende	0,14	■	■
Ændring i antal ambulante rutinemæssige besøg	Antallet af rutinemæssige ambulant besøg ændres fra 1 pr. kvartal til 0,5 pr. kvartal og 2 pr. kvartal	For at teste indflydelsen af antallet af rutinemæssige ambulante besøg, undersøges betydningen af halvt og dobbelt så mange besøg	0,18	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Medicinerådet præsenterer ikke en probabilistisk følsomhedsanalyse i denne sag, da der vurderes at være så store strukturelle usikkerheder forbundet med modellen, specielt i forhold til estimeringen af livskvalitet, at resultatet ikke vil bidrage til vurderingen.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 176 patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med fenfluramin. Ansøger antager at der vil være 28 nye patienter om året de efterfølgende år. Ansøger antager, at der vil være et markedsoptag på 6 % i det første år, som vil være stigende op til 50 % i år 5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers estimerede patientantal. Med udgangspunkt i sygdommens alvorlighed korrigeres markedsoptaget til 80 %, da alle patienter, der kandiderer til behandlingen, forventes at blive tilbudt den ved en anbefaling.

Tabel 20. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke					
Fenfluramin + SoC	0	0	0	0	0
SoC	176	28	28	28	28
Anbefales					
Fenfluramin + SoC	141	23	22	22	23
SoC	35	5	6	6	5

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptag på 80% for alle år
- Medicinerådet har beregnet budgetkonsekvensanalysen, således at nye patienter i år 1 antages at have en gennemsnitsalder på 13,4 år, mens nye patienter i år 2-5 antages at have en gennemsnitsalder på 3 år.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af fenfluramin vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 21

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 10,9 mio. DKK i år 5.



Tabel 21. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Anbefales ikke					
Totale budgetkonsekvenser					



5. Referencer

1. Sullivan J, Benítez A, Roth J, Andrews JS, Shah D, Butcher E, et al. A systematic literature review on the global epidemiology of Dravet syndrome and Lennox–Gastaut syndrome: Prevalence, incidence, diagnosis, and mortality. *Epilepsia*. 2024;65(5):1240–63.
2. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398–442.
3. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2018;39(3):403–14.
4. National Patient Register, UCB data on file [internet]. Socialstyrelsen. 2024 [citeret 11. marts 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.socialstyrelsen.se/en/statistics-and-data/registers/national-patient-register/>
5. European Medicines Council. Produktresumé - fenfluramin.
6. Epilepsiforeningen. Generaliserede epilepsianfald [internet]. Epilepsiforeningen. [citeret 11. marts 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.epilepsiforeningen.dk/epilepsi/epilepsianfald/generaliserede-epilepsianfald/>
7. Epilepsisyndromer.
8. Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(4):CD003277.
9. NATIONAL BEHANDLINGS- OG VISITATIONSVEJLEDNING FOR EPILEPSI. 2022;
10. Fenfluramin (Fintepla) - Epilepsi (Dravet Syndrom) [internet]. [citeret 14. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/f/fenfluramin-fintepla-epilepsi-dravet-syndrom>
11. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* [internet]. 2017 [citeret 10. marts 2025];8. Tilgængelig fra: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2017.00505/full>
12. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2022;79(6):554–64.



13. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, Lagae L, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2023;64(1):139–51.
14. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Research*. 2016;128:43–7.
15. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(11):1237–45.
16. European Medicines Council. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders.
17. Verdian L, Yi Y, Oyee J., Tolley K, Heyes A. ELICITING UTILITY SCORES FOR HEALTH STATES ASSOCIATED WITH LENNOX-GASTAUT SYNDROME. 2008.
18. Matza LS, Deger KA, Vo P, Maniyar F, Goadsby PJ. Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences. *Qual Life Res*. 2019;28(9):2359–72.
19. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome [ID1308]. 2019.
20. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure*. 2021;91:159–66.
21. Kurth T, Lewis BE, Walker AM. Health care resource utilization in patients with active epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):874–82.
22. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy & Behavior*. 2021;115:107647.
23. Tobochnik S, Gutierrez C, Jacobson MP. Characteristics and acute outcomes of ICU patients with initial presentation of seizure. *Seizure*. 2015;26:94–7.



6. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende epilepsi	
Formand	Indstillet af
Jakob Christensen <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
<i>Repræsenteret af formanden</i>	Region Midtjylland
Brian Nauheimer Andersen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Janne Friedrich <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Per Jensen (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Gesche Jürgens <i>Klinisk professor, ledende overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rikke Kudahl Jensen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Helle Cecilie Viekilde Pfeiffer <i>Cheflæge</i>	Inviteret af forpersonen (fra Epilepsihospitalet Filadelfia)
Berit Andersen <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Camilla Skødt Bonde <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Samtidig og tidligere antiepileptika for patienter i studiet

Table 22 Prior Antiepileptic Drugs Taken $\geq 25\%$ of All Subjects (Safety Population)

Drug Class ATC Level 2 Preferred Term	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)	All Subjects (N=263)
Subjects with ≥ 1 prior AED	87 (100%)	88 (98.9%)	86 (98.9)	261 (99.2)
Cannabidiol	26 (29.9)	22 (24.7)	24 (27.6)	72 (27.4)
Clobazam	36 (41.4)	47 (52.8)	41 (47.1)	124 (47.1)
Clonazepam	33 (37.9)	25 (28.1)	28 (32.2)	86 (32.7)
Ethosuximide	21 (24.1)	27 (30.3)	24 (27.6)	72 (27.4)
Lacosamide	24 (27.6)	21 (23.6)	32 (36.8)	77 (29.3)
Lamotrigine	31 (35.6)	39 (43.8)	42 (48.3)	112 (42.6)
Levetiracetam	58 (66.7)	63 (70.8)	56 (64.4)	177 (67.3)
Perampanel	14 (16.1)	22 (24.7)	30 (34.5)	66 (25.1)
Rufinamide	35 (40.2)	38 (42.7)	44 (50.6)	117 (44.5)
Topiramate	45 (51.7)	46 (51.7)	60 (69.0)	151 (57.4)
Valproate ^a	45 (51.7)	54 (60.7)	52 (59.8)	151 (57.4)
Vigabatrin	34 (39.1)	33 (37.1)	36 (41.4)	103 (39.2)
Zonisamide	33 (37.9)	28 (31.5)	33 (37.9)	94 (35.7)



Table 24 Concomitant Antiepileptic Drugs Taken per Subject

(Safety Population)

Drug Class ATC Level 2 Preferred Term	Placebo (N=87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N=89)	ZX008 0.8 mg/kg/day (N=87)	All Subjects (N=263)
Subjects with ≥ 1 concomitant AED ^a	86 (98.9)	89 (100)	86 (98.9)	261 (99.2)
Acetazolamide	0	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (1.5)
Brivaracetam	3 (3.4)	4 (4.5)	5 (5.7)	12 (4.6)
Carbamazepine	5 (5.7)	3 (3.4)	2 (2.3)	10 (3.8)
Clobazam	38 (43.7)	36 (40.4)	45 (51.7)	119 (45.2)
Clonazepam	9 (10.3)	12 (13.5)	8 (9.2)	29 (11.0)
Diazepam	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.5)
Eslicarbazepine	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Eslicarbazepine acetate	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (1.5)
Ethosuximide	3 (3.4)	3 (3.4)	8 (9.2)	14 (5.3)
Felbamate	9 (10.3)	14 (15.7)	13 (14.9)	36 (13.7)
Gabapentin	1 (1.1)	2 (2.2)	0	3 (1.1)
Lacosamide	7 (8.0)	10 (11.2)	9 (10.3)	26 (9.9)
Lamotrigine	29 (33.3)	30 (33.7)	29 (33.3)	88 (33.5)
Levetiracetam	20 (23.0)	17 (19.1)	23 (26.4)	60 (22.8)
Lorazepam	2 (2.3)	0	1 (1.1)	3 (1.1)
Oxcarbazepine	2 (2.3)	5 (5.6)	3 (3.4)	10 (3.8)
Perampanel	7 (8.0)	5 (5.6)	6 (6.9)	18 (6.8)
Phenobarbital	5 (5.7)	2 (2.2)	4 (4.6)	11 (4.2)
Phenytoin	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (3.4)	6 (2.3)
Phenytoin sodium	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)
Rufinamide	18 (20.7)	17 (19.1)	18 (20.7)	53 (20.2)
Sultiame	0	2 (2.2)	2 (2.3)	4 (1.5)
Tiagabine hydrochloride	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Topiramate	12 (13.8)	15 (16.9)	8 (9.2)	35 (13.3)
Valproate	49 (56.3)	52 (58.4)	46 (52.9)	147 (55.9)
Valproate magnesium	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
Valproate semisodium	17 (19.5)	14 (15.7)	10 (11.5)	41 (15.6)
Valproate sodium	8 (9.2)	3 (3.4)	11 (12.6)	22 (8.4)
Valproate sodium/valproic acid	7 (8.0)	4 (4.5)	6 (6.9)	17 (6.5)
Valproic acid	17 (19.5)	30 (33.7)	19 (21.8)	66 (25.1)
Vigabatrin	5 (5.7)	3 (3.4)	7 (8.0)	15 (5.7)
Zonisamide	7 (8.0)	6 (6.7)	7 (8.0)	20 (7.6)



8.2 Patientophør

Studiedel 1 (randomiserede, placebokontrollerede studieperiode)	Placebo (N=87)	Fenfluramine 0.2 mg/kg/day (N=89)	Fenfluramine 0.7 mg/kg/day (N=87)
Discontinued, n (%)	4 (4.6)	7 (7.9)	10 (11.5)
Primary reason for discontinuation, n (%)			
Adverse event	1 (1.1)	4 (4.5)	5 (5.7)
Death	0	0	1 (1.1)
Physician decision	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Protocol deviation	0	1 (1.1)	0
Withdrawal by subject	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)
Other*	1 (1.1)	0	2 (2.3)

Studieforlængelsesfase (ublændet forlængelsesstudie)	Overall (N=247)
Open label safety population	247
Discontinued Part 2, n (%) ^a	82 (33.2)
Reason for discontinuation from Part 2, n (%) ^a	
Adverse event	13 (5.3)
Death	1 (0.4)
Lack of efficacy	55 (22.3)
Withdrawal by subject	13 (5.3)
Open label mITT population, n (%) ^a	241 (97.6)
Discontinued Part 2, n (%) ^b	76 (31.5)
Reason for discontinuation from Part 2, n (%) ^b	
Adverse event	11 (4.6)
Death	1 (0.4)
Lack of efficacy	53 (22.0)
Withdrawal by subject	11 (4.6)

^a Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE Safety Population. ^b Percentages are calculated using the number of subjects in the OLE mITT Population.

8.3 Resultater for effekt

I dette afsnit præsenteres supplerende effektdata fra det randomiserede studie og for forlængelsesstudiet.



8.3.1 Andel patienter, som opnår $\geq 50\%$ reduktion i anfaldshyppighed og øvrige tærskelværdier.

Table 34 Percentage of Subjects Who Achieved $\geq 50\%$ Reduction from Baseline in Drop Seizure Frequency per 28 Days and Additional Reduction Thresholds (mITT Population)

	Placebo (N = 87)	ZX008 0.2 mg/kg/day (N = 89)	ZX008 0.5 mg/kg/day (N = 87)
T+M Distribution of Percentage Change from BL DSF			
n	87	89	87
Worsening or No Change ($\leq 0\%$), n (%)	33 (37.9)	31 (34.8)	19 (21.8)
Odds ratio (95% CI)		0.90 (0.48, 1.68)	0.46 (0.23, 0.90)
p-value ^a		0.7411	0.0229
> 0%, n (%)	54 (62.1)	58 (65.2)	68 (78.2)
Odds ratio (95% CI)		1.11 (0.60, 2.07)	2.19 (1.11, 4.30)
p-value ^a		0.7411	0.0229
$\geq 25\%$, n (%)	27 (31.0)	42 (47.2)	45 (51.7)
Odds ratio (95% CI)		1.91 (1.02, 3.57)	2.39 (1.28, 4.49)
p-value ^a		0.0417	0.0065
$\geq 50\%$, n (%)	9 (10.3)	25 (28.1)	22 (25.3)
Odds ratio (95% CI)		3.30 (1.43, 7.59)	2.87 (1.23, 6.70)
p-value ^a		0.0051	0.0150
$\geq 75\%$, n (%)	4 (4.6)	9 (10.1)	7 (8.0)
Odds ratio (95% CI)		2.68 (0.78, 9.21)	1.97 (0.55, 7.09)
p-value ^a		0.1174	0.2971
= 100%, n (%)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Odds ratio (95% CI)		1.84 (0.06, 58.39)	NA
p-value ^a		0.7303	NA
Near seizure free (0 or 1 observed seizure), n (%)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
Odds ratio (95% CI)		8.23 (0.21, 317.92)	NA
p-value ^a		0.2583	NA
Maintenance Distribution of Percentage Change from BL DSF			
n	87	88	86
Worsening or No Change ($\leq 0\%$), n (%)	35 (40.2)	31 (35.2)	18 (20.9)
Odds ratio (95% CI)		0.84 (0.45, 1.57)	0.39 (0.20, 0.78)
p-value ^a		0.5917	0.0077
> 0%, n (%)	52 (59.8)	57 (64.8)	68 (79.1)
Odds ratio (95% CI)		1.18 (0.64, 2.20)	2.53 (1.28, 5.02)
p-value ^a		0.5917	0.0077
$\geq 25\%$, n (%)	29 (33.3)	41 (46.6)	46 (53.5)
Odds ratio (95% CI)		1.68 (0.91, 3.11)	2.30 (1.23, 4.29)
p-value ^a		0.0998	0.0090
$\geq 50\%$, n (%)	11 (12.6)	28 (31.8)	27 (31.4)
Odds ratio (95% CI)		3.13 (1.44, 6.82)	3.12 (1.43, 6.84)
p-value ^a		0.0041	0.0044
$\geq 75\%$, n (%)	3 (3.4)	10 (11.4)	12 (14.0)
Odds ratio (95% CI)		4.22 (1.10, 16.21)	4.62 (1.25, 17.09)
p-value ^a		0.0358	0.0217
= 100%, n (%)	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.3)
Odds ratio (95% CI)		12.69 (0.36, 450.56)	3.83 (0.26, 56.75)
p-value ^a		0.1629	0.3289
Near seizure free (0 or 1 observed seizure), n (%)	1 (1.1)	4 (4.5)	2 (2.3)
Odds ratio (95% CI)		NA	3.83 (0.26, 56.75)
p-value ^a		NA	0.3289

Source: 1601 Part 1 CSR Table 33 and Table 39

BL = Baseline; CI = confidence interval; DSF = drop seizure frequency; mITT = Modified Intent-to-Treat; T+M = Titration + Maintenance Periods

^a Based on a logistic regression model that included a categorical response variable (achieved percentage point reduction, yes or no), weight group strata (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg), and Baseline DSF as a covariate. If the logistic model with treatment and Baseline seizure frequency was not convergent, then NA is presented for the odds ratio, 95% confidence interval, and p-value.



8.3.2 Effekt stratificeret efter antal anfald ved baseline

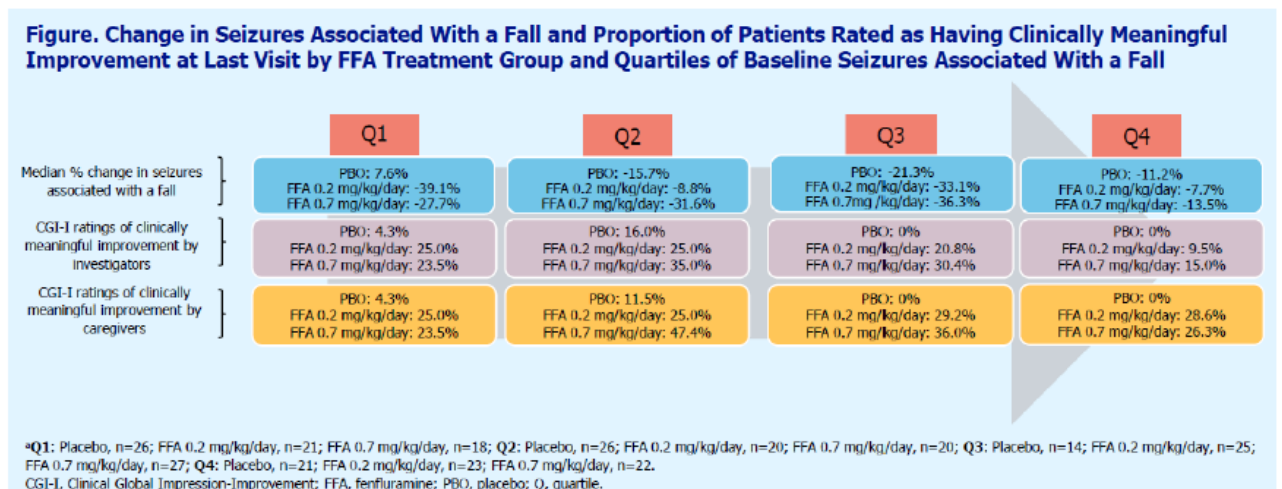
Post-hoc analyse af effekt stratificeret efter antallet af dropanfald pr. 28 dage i baselineperioden.

Tabel 22. Inddeling af patienter efter antal anfald pr. 28 dage i baselineperioden.

Table. Baseline Frequency of Seizures Associated With a Fall and GTCS per 28 Days by Quartile			
Seizure Type	Quartile (Q) Number	n	Range per 28 Days
Seizures Associated With a Fall (N=263)	Q1	65	2-34
	Q2	66	35-76
	Q3	66	77-175 ^a
	Q4	66	177-2943 ^a
GTCS (N=114)	Q1	28	1-7
	Q2	29	7.3-15
	Q3	28	15.5-30 ^b
	Q4	29	32-198 ^b

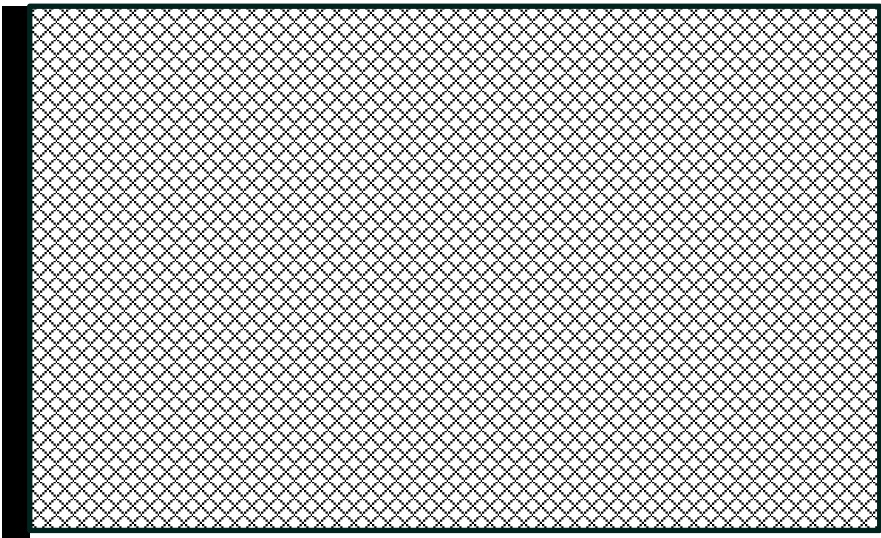
^aThere were no patients with 176 seizures associated with a fall/28 days at baseline. ^bThere were no patients with 31 GTCS/28 days at baseline. GTCS, generalized tonic-clonic seizure.

Tabel 23. Ændring fra baseline i antal anfald i hver kvartil af patienter stratificeret efter antal anfald pr. 28 dage i baselineperioden.



8.3.3 Effekt stratificeret efter alder

Virksomheden har foretaget en subgruppeanalyse for den procentvise reduktion i anfaldsfrekvensen i det ublændede forlængelsesstudie stratificeret efter patienternes alder.



8.4 Alvorlige uønskede hændelser i studiet

Tabel 24 Serious TEAEs in ZX008-1601 Part 1 (safety population, complete Part 1 period [20 weeks])

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	Fenfluramine 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	Fenfluramine 0.7 mg/kg/day (N=87) n (%)
Subject with any serious TEAE	4 (4.6)	4 (4.5)	10 (11.5)
Endocrine disorders	1 (1.1)	0	0
Thyroid mass	1 (1.1)	0	0



MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=87) n (%)	Fenfluramine 0.2 mg/kg/day (N=89) n (%)	Fenfluramine 0.7 mg/kg/day (N=87) n (%)
Eye disorders	1 (1.1)	0	0
Eye movement disorder	1 (1.1)	0	0
Gastrointestinal disorders	0	2 (2.2)	2 (2.3)
Constipation	0	1 (1.1)	0
Diarrhoea	0	0	1 (1.1)
Gastritis	0	0	1 (1.1)
Vomiting	0	1 (1.1)	0
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (1.1)
Sudden unexplained death in epilepsy	0	0	1 (1.1)
Infections and infestations	0	1 (1.1)	4 (4.6)
Infection	0	0	1 (1.1)
Pneumonia	0	1 (1.1)	2 (2.3)
Subcutaneous abscess	0	0	1 (1.1)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (1.1)
Humerus fracture	0	0	1 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	1 (1.1)
Dehydration	0	0	1 (1.1)
Nervous system disorders	2 (2.3)	2 (2.2)	4 (4.6)
Change in seizure presentation	0	2 (2.2)	0
Seizure	2 (2.3)	0	0
Somnolence	0	0	1 (1.1)
Status epilepticus	1 (1.1)	0	3 (3.4)
Psychiatric disorders	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Irritability	0	1 (1.1)	0
Stereotypy	0	0	1 (1.1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0	0	1 (1.1)
Lung disorder	0	0	1 (1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (1.1)
Rash	0	0	1 (1.1)



Tabel 25 Serious TEAEs in ZX008-1601 Part 2 (OLE safety population, 19 October 2020)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N = 247) n (%)
Subjects with any serious TEAE	40 (16.2)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.4)
Haemolytic uraemic syndrome	1 (0.4)
Eye disorders	1 (0.4)
Keratoconus	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders	3 (1.2)
Tooth loss	1 (0.4)
Vomiting	2 (0.8)
General disorders and administration site conditions	3 (1.2)
Asthenia	1 (0.4)
Complication of device insertion	1 (0.4)
Pyrexia	1 (0.4)
Infections and infestations	10 (4.0)
Dengue fever	1 (0.4)
Gastroenteritis	1 (0.4)
Gastroenteritis viral	1 (0.4)
Influenza	2 (0.8)
Pneumonia	5 (2.0)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	1 (0.4)
Urinary tract infection	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (0.8)
Foreign body in respiratory tract	1 (0.4)
Humerus fracture	1 (0.4)
Investigations	2 (0.8)
Blood prolactin increased	1 (0.4)
Weight decreased	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	5 (2.0)
Decreased appetite	2 (0.8)
Dehydration	2 (0.8)
Failure to thrive	1 (0.4)
Hypoalbuminemia	1 (0.4)
Nervous system disorders	21 (8.5)
Change in seizure presentation	9 (3.6)



MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall (N = 247) n (%)
Generalised tonic-clonic seizure	2 (0.8)
Seizure	2 (0.8)
Somnolence	3 (1.2)
Status epilepticus	8 (3.2)
Tonic convulsion	1 (0.4)
Psychiatric disorders	2 (0.8)
Agitation	1 (0.4)
Hallucination	1 (0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (1.6)
Pleurisy	1 (0.4)
Pneumonia aspiration	3 (1.2)
Pneumonitis	1 (0.4)
Vascular disorders	1 (0.4)
Distributive shock	1 (0.4)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk