

### E3 Synopsis

|   |  |
|---|--|
| <b>Name des Sponsors:</b><br>Klinikum der Universität München AÖR<br>Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp<br>Sponsor Selegated Person (SDP)<br>Neurologische Klinik und Poliklinik und Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ)<br>Marchioninistr. 15<br>81377 München<br>Telefon: +49-89-4400-73678<br>Fax: +49-89-4400-76673<br>E-Mail: Michael-Strupp@med.uni-muenchen.de   |  |
| <b>Namen der Endprodukte:</b><br>Fampyra®<br>Acemit®  |  |
| <b>Namen der aktiven Substanzen:</b><br>Fampridin<br>Acetazolamid   |  |
| <b>Titel der Studie:</b><br>Pharmakologische Therapie der Episodischen Ataxie Typ 2: Placebokontrollierter Vergleich der Wirksamkeit von retardiertem 4-Aminopyridin (Fampyra®) und Acetazolamid (Acemit®)<br><u>Kurztitel:</u><br>4-Aminopyridin-R (Fampyra®) und Acetazolamid (Acemit®) bei Episodischer Ataxie Typ 2<br><u>Protokoll Code:</u><br>EAT2TREAT<br><u>Protokollversion:</u><br>Protokoll Version 5.0 vom 02.04.2014 ist Amendment 3 und beinhaltet Änderungen über neu bekannt gewordene Nebenwirkungen der Prüfsubstanz Fampyra® (Fachinformation Mai 2013) sowie administrative Änderungen (Kontakt Daten des Sponsors und der Prüfstelle) und in den Studienabläufen.<br>Protokoll Version 4.0 vom 21.08.2013 bezieht sich auf einen Wechsel der Verantwortlichkeiten für das Projektmanagement.<br>Protokoll Version 3.0 vom 26.06.2013 ergab sich aufgrund der Umbenennung des Studienzentrums „Dt. Schwindelzentrums IFB <sup>LMU</sup> “ in Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) mit neuen Kontaktdaten, sowie Hinzufügen eines Ausschlusskriterium. |  |
| <b>Investigator:</b><br>Leiter der Prüfgruppe:<br>Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp  |  |
| <b>Studienzentrum:</b><br>Klinikum der Universität München, Neurologische Klinik und Poliklinik und Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), Marchioninistr. 15, 81377 München  |  |
| <b>Publikation:</b><br>Manuskript in Vorbereitung   |  |

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>Studiendauer (Jahre):</b><br>2013 (First patient first visit (FPFV)) – 2016 (Last patient last visit (LPLV))   | <b>Entwicklungsphase:</b><br>II/III |
| <b>Studienziele:</b><br><u>Primäre Studienziele:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis der Wirksamkeit der beiden aktiven Prüfmedikationen (retardiertes 4-Aminopyridin und Acetazolamid) bei der Reduzierung der Attackenfrequenz im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit episodischer Ataxie Typ 2 (EA2)</li> <li>• Quantifizierung der Unterschiede zwischen den beiden Prüfmedikationen (retardiertes 4-Aminopyridin und Acetazolamid) bei der Reduzierung der Attackenfrequenz bei Patienten mit episodischer Ataxie Typ 2 (EA2)</li> </ul><br><u>Sekundäre Studienziele:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantitative Beschreibung und Vergleich der medianen Attackendauer und Stärke der Attacken unter retardiertem 4-Aminopyridin versus Acetazolamid versus Placebo, gemessen innerhalb der letzten 30 Tage einer 12-wöchigen Behandlungsphase</li> <li>• Quantitative Beschreibung und Vergleich der Gangvariabilität bei maximaler Geschwindigkeit am Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase unter retardiertem 4-Aminopyridin versus Acetazolamid versus Placebo</li> <li>• Untersuchung der absoluten Änderung des SARA-Scores und Lebensqualitäts-Scores in den 3 Behandlungsgruppen im Vergleich zum Phasen-Baselinewert</li> <li>• Vergleich der Häufigkeit von (S)AEs unter retardiertem 4-Aminopyridin versus Acetazolamid versus Placebo</li> </ul>  |                                     |
| <b>Methodik:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigator initiated trial (IIT)</li> <li>• monozentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie im 3-Treatment 3-Perioden Crossover-Design</li> <li>• jede der drei Behandlungsphasen hatte eine Dauer von 12 Wochen, die Behandlungsphasen wurden durch eine je vierwöchige Wash-out-Phase unterbrochen, im Anschluss an die letzte Behandlungsphase folgte eine vierwöchige Nachbeobachtung</li> <li>• untersucht wurde der Effekt von Fampyra® (2x10mg/d) und Acemit® (3x250mg/d) auf die Attackenfrequenz- und -dauer bei der episodischen Ataxie Typ 2 (EA2)</li> <li>• Patienten, die an einer EA2 leiden, wurden hinsichtlich ihrer Eignung zur Teilnahme an der Studie gescreent. Vor Durchführung studienspezifischer Prozeduren willigte jede/r Studienteilnehmer/in schriftlich in die Studienteilnahme ein.</li> <li>• StudienteilnehmerInnen, die alle Auswahlkriterien erfüllten, wurden randomisiert und erhielten im Rahmen des 3-Treatment-3-Phasen-Crossover-Designs der Studie jeweils für 12 Wochen Fampridin, Acetazolamid oder Placebo. Die Behandlungsphasen wurden durch eine je 4-wöchige Wash-out-Phase unterbrochen und nach der letzten Behandlungsphase folgte eine 4-wöchige Follow-Up-Phase.</li> <li>• Studienspezifische Prozeduren umfassten folgendes:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dokumentation der Anamnese, inklusive molekulargenetischem Befund hinsichtlich einer CACNA1A-Mutation</li> <li>○ Klinisch-neurologische Untersuchung</li> </ul> </li> </ul> |                                     |

- Ataxie-Score SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)
- Laboruntersuchungen (aus venöser Blutentnahme und Urinprobe)
- Attackenzahl, Attackendauer und Attackenstärke wurden anhand eines durch die Patienten auszufüllenden Attackenkalenders erfasst
- die Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen VDADAL (Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale) und EQ-5D-5L (EuroQoL-5D-5L) ermittelt
- Ganganalyse
- Videookulographie

#### **Patientenzahl (geplant und analysiert):**

Geplante zu randomisierende Patientenzahl: n = 30

Es wurden wie geplant 30 Patienten randomisiert, die theoretisch jeweils 3 Behandlungsphasen durchlaufen, zu denen zu analysierenden Daten vorliegen. Demnach wären 90 analysierbare Phasen zu erwarten.

Bezogen auf den primären Endpunkt sind analysierbare Daten aus 64 Phasen vorhanden (71,1%), Informationen aus 26 Phasen fehlen.

#### **Diagnose und Haupteinschlusskriterien:**

PatientInnen mit episodischer Ataxie Typ 2 (EA2), sowohl molekulargenetisch gesichert als auch dem typischen klinischen Bild

##### Einschlusskriterien:

- Schriftlich dokumentierte Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Männliche und weibliche Patienten  $\geq 18$  Jahre
- Patienten mit genetisch gesicherter EA2 oder Familiärer Ataxie mit Beginn in der Kindheit mit dem klinischen Bild der EA2
- Gebärfähige Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer müssen vor Randomisierung und während der gesamten Dauer der Studie eine akzeptable Methode der Empfängnisverhütung anwenden
- Patienten, die in der Lage sind, die Studienanweisungen zu befolgen und die wahrscheinlich alle erforderlichen Studienvisiten einhalten werden (Compliance)

##### Ausschlusskriterien:

- Gewicht  $\leq 40$  kg
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Gleichzeitige Einnahme von Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OCT2), z.B. Cimetidin
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Aminopyridinen und/oder Acetazolamid/Sulfonamiden
- Kardiovaskuläre Krankheiten, z.B. frischer Herzinfarkt (letzte 3 Monate), Herzrhythmusstörungen (QTc-Zeit  $>500$ ms, Vorhofflimmern, AV-Block  $\geq$  Grad II), instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV), hochgradiger arterieller Hypertonus (Grad III nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2008)
- Vor kurzem aufgetretener Schlaganfall (letzte 3 Monate)
- Epileptischer Anfall aktuell oder in der Vergangenheit
- Asthma (Schweregrad  $\geq$  Grad III nach Leitlinien des Programm für Nationale Versorgungsleitlinien)
- obstruktive Atemwegserkrankungen (z.B. Lungenemphysem)
- Leberinsuffizienz, definiert als

GOT/GPT/Gesamt-Bilirubin im Serum > 3x oberer Grenzwert

- Milde oder schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq$  80ml/min)
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Nicht eingestellte Schilddrüsenfunktionsstörung
- Akute Magen- und Darmgeschwüre
- Bekannte hyperchlorämische Azidose
- erniedrigter Natrium- und/oder Kaliumspiegel im Serum
- chronisches nichtkongestives Glaukom
- Hypercalcämie
- Gicht
- Bekannte Sichelzellanämie
- Diabetes mellitus Typ I/II
- Akute, schwerwiegende andere Erkrankung des Patienten
- Patient ist nicht in der Lage, den Umfang, die Bedeutung und die Konsequenzen dieser klinischen Prüfung zu verstehen sowie den Studienablauf zu befolgen
- Vorherige Teilnahme an dieser Studie oder Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit Einnahme einer Prüfmedikation bis zu 30 Tage vor Teilnahme an dieser klinischen Prüfung

**Testprodukt, Dosis und Applikationsart, Chargennummern:**

1. Fampyra®, Fampridin 10mg 1-0-1

Einnahme von Fampyra® zweimal pro Tag, 10mg morgens und 10mg abends

2. Acemit®, Acetazolamid 250mg 1-1-1

Einnahme von Acemit® dreimal pro Tag, 250mg morgens, 250mg mittags und 250mg abends

**Applikationsart:** orale Einnahme nach Double Dummy Prinzip

**Fampyra®-Behandlungsphase (12 Wochen):**

Fampyra® 10mg:1-0-1

Acemit® Placebo: 1-1-1

**Acemit®-Behandlungsphase (12 Wochen):**

Fampyra® Placebo: 1-0-1

Acemit® 250mg:1-1-1

**Placebo-Behandlungsphase (12 Wochen):**

Fampyra® Placebo: 1-0-1

Acemit® Placebo: 1-1-1

**Chargennummern:**

20130725A, 20130829A, 20131211A, 20131030C, 20131119B, 20140213C, 20140303A

20140307A, 20140313A, 20140318A, 20140401A, 20140515A, 20140530A, 20140703A, 20140709A, 20140910A, 20140915A, 20141014A, 20141028A, 20141106A, 20141203A, 20150126A, 20150210A, 20150210B, 20150323A, 20150323B, 20150401A, 20150421A, 20150526A, 20150706A, 20150714B, 20150721A, 20150810A, 20150810B, 20150909A, 20150909C, 20151117A, 20151117B, 20151120A, 20151218A, 20151218B, 20151218C, 20160112A, 20160126B, 20160215A, 20160606B

**Behandlungsdauer:**

- Screeningphase:
  - maximal 4 Wochen
- Behandlungsphasen:
  - 3 Behandlungsphasen à 12 Wochen (Fampyra®, Acemit®, Placebo) = 36 Wochen
- Wash-out-Phasen:
  - jeweils zwischen dem Wechsel auf die nachfolgende Prüfmedikation durchlaufen die Patienten eine 4-wöchige Wash-out-Phase
- Follow-up Visite:
  - Follow-up Visite 4 Wochen nach der letzten Behandlungsphase
- maximale Gesamt-Studiendauer pro Patient: 52 Wochen

**Referenztherapie, Dosis und Applikationsart:**

Placebo, aufgrund des Double-Dummy-Prinzips zum einen Kapseln korrespondierend zu Acemit® und zum anderen Kapseln korrespondierend zu Fampyra®, siehe untenstehendes Behandlungsschema.

**Applikationsart:** orale Einnahme nach Double Dummy Prinzip

**Fampyra®-Behandlungsphase (12 Wochen):**

Fampyra® 10mg: 1-0-1

Acemit® Placebo: 1-1-1

**Acemit®-Behandlungsphase (12 Wochen):**

Fampyra® Placebo: 1-0-1

Acemit® 250mg: 1-1-1

**Placebo-Behandlungsphase (12 Wochen):**

Fampyra® Placebo: 1-0-1

Acemit® Placebo: 1-1-1

**Kriterien zur Bewertung:****Efficacy:**Primärer Endpunkt:

- Anzahl der Attacken gemessen innerhalb der letzten 30 Tage einer 12-wöchigen Behandlungsphase

Sekundäre Endpunkte:

- Mediane Attackendauer und -stärke innerhalb der letzten 30 Tage einer jeweils 12-wöchigen Behandlungsphase
- Veränderung (relative Änderung, log Skala) der Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit, gemessen am Ende einer 12-wöchigen Behandlungsphase (V3, V6, V9), sowie vier Wochen nach Einnahme der letzten Prüfmedikation (FU) gegenüber dem Beginn einer 12-wöchigen Behandlungsphase (V1, V4, V7)
- Absolute Änderung des VDADL und EQ-5D-5L (Lebensqualität-Scores), gemessen am Ende einer 12-wöchigen Behandlungsphase (V3, V6, V9), sowie vier Wochen nach Einnahme der letzten Prüfmedikation (FU) gegenüber dem Beginn einer 12-wöchigen Behandlungsphase (V1, V4, V7)

- Absolute Änderung des SARA-Scores am Ende einer 12-wöchigen Behandlungsphase (V3, V6, V9) sowie vier Wochen nach Einnahme der letzten Prüfmedikation (FU) gegenüber dem Beginn der jeweiligen 12-wöchigen Behandlungsphase (V1, V4, V7)

#### **Safety:**

Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events = AE) wurden vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Prüfmedikation bis zur Follow-Up-Visite gesammelt..

#### **Statistische Methoden:**

##### Wirksamkeitsanalyse

Der primäre Endpunkt ist die Anzahl der EA2-Attacken gemessen in den letzten 30 Tagen der jeweiligen Behandlungsphase. Anhand eines standardisierten Attackenkalenders, welcher vom Patienten geführt wurde, wurde die Attackenzahl pro Monat definiert. Für die Analyse waren 30 bewertbare Tage am Ende einer 3-monatigen Behandlung bis Visite V3, V6, bzw. V9 erforderlich. Hierfür wurde zum Zeitpunkt der Visite V3, V6, bzw. V9 die maximale Anzahl bewertbarer Tage definiert. Die Anzahl der Attacken relativ zu der Anzahl bewertbarer Tage, welche in einem Zeitintervall von 30 Tagen zurückgerechnet vom Zeitpunkt V3, V6 bzw. V9 (Tag der Visite nicht eingeschlossen, Abweichung von 7 Tagen zulässig) lagen, definieren das primäre Zielkriterium.

Die Primäranalyse erfolgte gemäß dem Intention-to-Treat Prinzip. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen ein kleineres Zeitfenster von bewertbaren Tagen verwendet wurde, um dadurch die Konformität mit dem Protokoll zu berücksichtigen.

Es wurde von einer linkssteilen Verteilung der Attackendaten ausgegangen. Daher wurde das absolute (geometrische) Mittel (entspricht Median auf Originalskala), sowie Quantile und Interquartilrange berichtet. Um den Unterschied in der Attackenfrequenz zu analysieren, wurde ein subjektspezifischer Ansatz in Form eines Poisson Random Effects Modells angewandt.

Die Mittelwertstruktur war spezifiziert über fixed effects für die 3 Behandlungsphasen, sowie die 3 Behandlungsgruppen (Fampridin, Acetazolamid, Placebo). Mit Hilfe eines Mixed Models wurde der longitudinalen Struktur der Daten Rechnung getragen (inter- sowie intraindividuelle Effekte).

Über die abgeschlossene Testprozedur wurden 3 Paarvergleiche durchgeführt, zunächst die globale Nullhypothese für "keine Unterschiede", wobei die beiden aktiven Prüfsubstanzen Fampridin und Acetazolamid jeweils gegen Placebo getestet wurden. Um für multiples Testen zu adjustieren, wurde die Bonferroni-Methode angewandt. Die resultierenden Schätzer für die Treatment-Effekte wurden anhand eines 95%-Konfidenzintervalls (KI) angegeben.

##### Analyse der sekundären Endpunkte:

Die sekundären Endpunkte (Attackendauer, SARA, VDADL, EQ-5D-5L) wurden deskriptiv ausgewertet, z.B. unter Verwendung des Wilcoxon-Signed Rank Tests zum Vergleich der Behandlungsgruppen; sofern möglich wurde der Hodge-Lehmann Ansatz zur Schätzung des Shiftparameters verwendet.

Für die Gangvariabilität bei maximaler Geschwindigkeit (CVmax [%]) konnte keine Normalverteilung angenommen werden; daher wurden die Messwerte für die statistische Analyse logarithmiert.

Ein Modellierungsansatz (Mixed Models) für sekundäre Endpunkte wie z.B. CVmax, gemessen nach jeder Visite, wurde angewendet, um Treatment-Profil im Zeitverlauf zu untersuchen.

### Safety-Analysen:

Daten zu Adverse Events (AEs) wurden deskriptiv ausgewertet, getrennt nach Behandlung mit Fampridin, Acetazolamid und Placebo.

### **Zusammenfassung – Fazit**

Es nahmen 22 Männer (73.3%) und 8 Frauen (26.7%) an der Studie teil. Davon haben 15 PatientInnen eine molekulargenetisch gesicherte EA2 (CACNA1A-Mutation), 14 PatientInnen haben ein negatives molekulargenetisches Ergebnis hinsichtlich einer CACNA1A-Mutation und bei einem Patienten liegen keine Informationen zum molekulargenetischem Befund vor.

Das mittlere Alter der PatientInnen lag bei 43.7 Jahren (von 20 bis 71 Jahren).

### **Efficacy Results:**

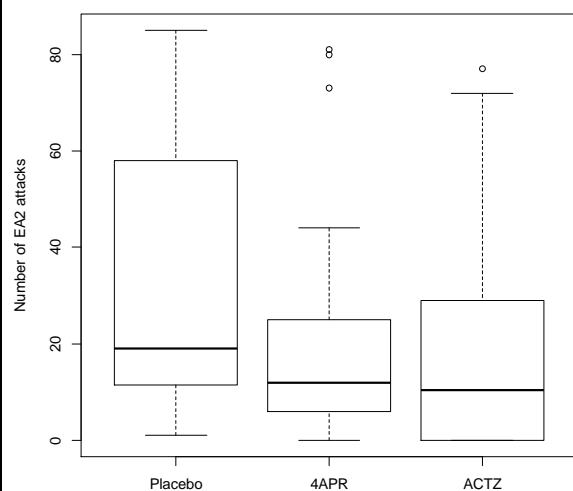
#### **Primärer Endpunkt:**

#### **Attackenanzahl innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung des primären Endpunktes *Attackenanzahl innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase* gezeigt.

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean  | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|-------|-------------|---------|
| Placebo  | 1       | 11,5        | 19     | 32,35 | 58          | 85      |
| Fampyra® | 0       | 6           | 12     | 22,81 | 25          | 81      |
| Acemit®  | 0       | 0           | 10,5   | 20,45 | 28          | 77      |

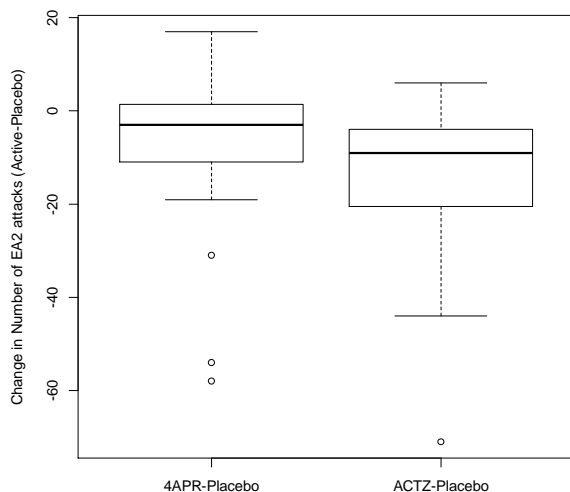
**Tabelle 1:** Deskriptive Statistik des primären Endpunktes *EA2-Attackenanzahl innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase*



**Abbildung 1:** Boxplots der *EA2-Attackenanzahl innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase*

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean   | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|--------|-------------|---------|
| Fampyra® | -58     | -11         | -3     | -8     | 1,5         | 17      |
| Acemit®  | -71     | -20,5       | -9     | -16,11 | -4          | 6       |

**Tabelle 2:** Veränderung des primären Endpunktes *EA2-Attackenanzahl innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase* unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)



**Abbildung 2:** Boxplots der Veränderung der EA2-Attackenanzahl innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)

Es zeigt sich ein deutlicher Effekt beider Prüfmedikamente im Vergleich zu Placebo bei der Reduktion der EA2-Attackenanzahl.

Der Effekt wurde quantifiziert als Faktor, der die mittlere Attackenanzahl reduziert.

Beide Prüfmedikamente –Acemit® und Fampyra®- zeigen einen vergleichbaren Effekt bei der Reduktion der Attackenanzahl in den letzten 30 Tagen der jeweiligen Behandlungsphase.

Fampyra® reduziert die Attackenzahl auf 63% (95% Konfidenzintervall 54%; 74%).

Acemit® reduziert die Attackenzahl auf 52% (95% Konfidenzintervall 46%; 60%).

|          | Faktor | unteres 95% KI | oberes 95% KI |
|----------|--------|----------------|---------------|
| Fampyra® | 0,63   | 0,54           | 0,74          |
| Acemit®  | 0,52   | 0,46           | 0,6           |

**Tabelle 3:** Behandlungseffekte für den primären Endpunkt Reduktion der Attackenanzahl innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase mit Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo. KI= Konfidenzintervall

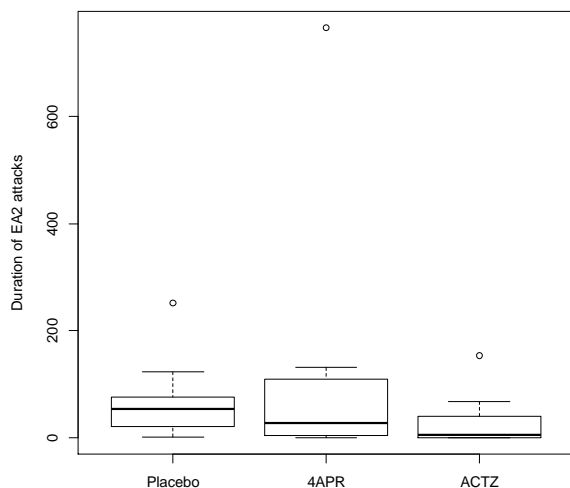
#### Sekundäre Endpunkte:

##### Mediane Attackendauer innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung des sekundären Endpunktes *Attackendauer innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase* gezeigt.

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean   | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|--------|-------------|---------|
| Placebo  | 1,45    | 28,39       | 53,62  | 65,81  | 72,58       | 251     |
| Fampyra® | 0       | 5,04        | 27,25  | 104,98 | 102,29      | 766     |
| Acemit®  | 0       | 0           | 5,75   | 27,57  | 38,05       | 153     |

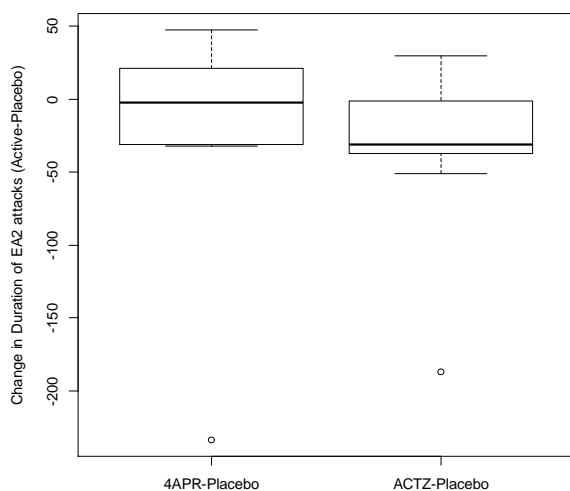
**Tabelle 4:** Deskriptive Statistik des sekundären Endpunktes EA2-Attackendauer (angegeben in Minuten) innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase.



**Abbildung 3:** Boxplots der EA2-Attackendauer (in Minuten) innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean   | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|--------|-------------|---------|
| Fampyra® | -233,5  | -30,18      | -2,08  | -23,43 | 15,39       | 47,45   |
| Acemit®  | -186,75 | -36,72      | -31    | -34,63 | -1,59       | 29,5    |

**Tabelle 5:** Veränderung des sekundären Endpunktes EA2-Attackendauer innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)



**Abbildung 4:** Boxplots der Veränderung der EA2-Attackendauer innerhalb der letzten 30 Tage einer Behandlungsphase unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)

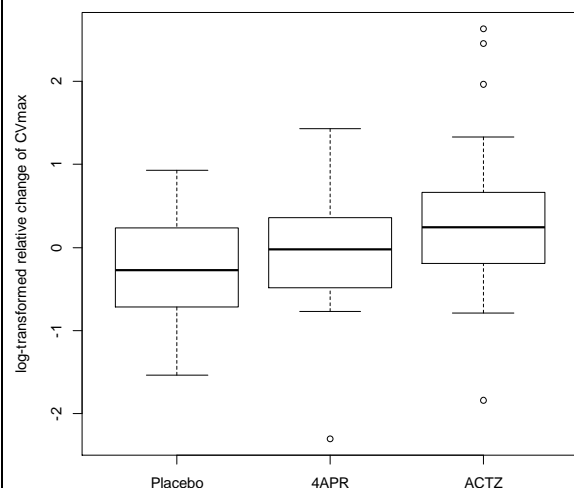
#### Veränderung (relative Änderung, log Skala) der Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung des sekundären Endpunktes Veränderung (relative

Änderung, log Skala) der Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit gezeigt.

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean  | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|-------|-------------|---------|
| Placebo  | -1,53   | -0,72       | -0,27  | -0,20 | 0,24        | 0,93    |
| Fampyra® | -2,30   | -0,48       | -0,02  | -0,04 | 0,37        | 1,43    |
| Acemit®  | -1,84   | -0,17       | 0,24   | 0,36  | 0,65        | 2,63    |

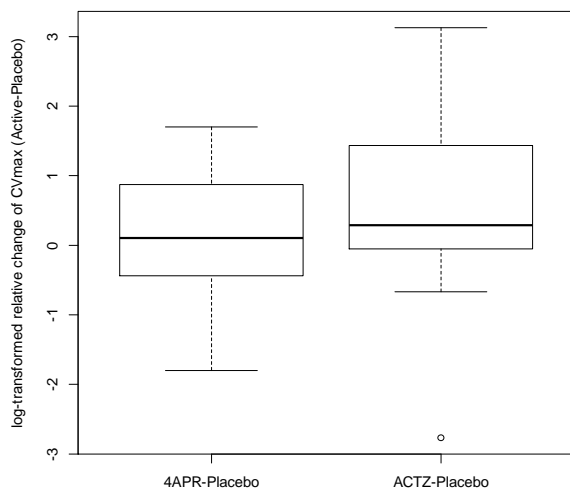
**Tabelle 6:** Deskriptive Statistik des sekundären Endpunktes Veränderung (relative Änderung, log Skala) der Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit



**Abbildung 5:** Boxplots der Veränderung (relative Änderung, log Skala) der Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit.

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|------|-------------|---------|
| Fampyra® | -1,8    | -0,39       | 0,11   | 0,17 | 0,86        | 1,7     |
| Acemit®  | -2,77   | -0,05       | 0,29   | 0,58 | 1,44        | 3,13    |

**Tabelle 7:** Veränderung des sekundären Endpunktes (relative Änderung, log Skala) der Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)



**Abbildung 6:** Boxplots der *Veränderung (relative Änderung, log Skala) der Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit* unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)

Der Effekt wurde quantifiziert als Faktor, der die Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit erhöht

|          | Faktor | unteres 95% KI | oberes 95% KI |
|----------|--------|----------------|---------------|
| Fampyra® | 1,17   | 1,08           | 2,83          |
| Acemit®  | 1,75   | 0,73           | 1,87          |

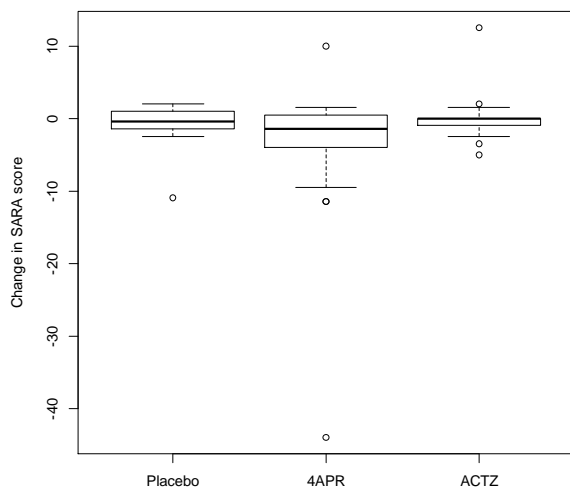
**Tabelle 8:** Behandlungseffekte für die *Veränderung (relative Änderung, log Skala) der Gangvariabilität (CV) bei Maximalgeschwindigkeit* der beiden Prüfmedikamente Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo. KI= Konfidenzintervall

#### Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

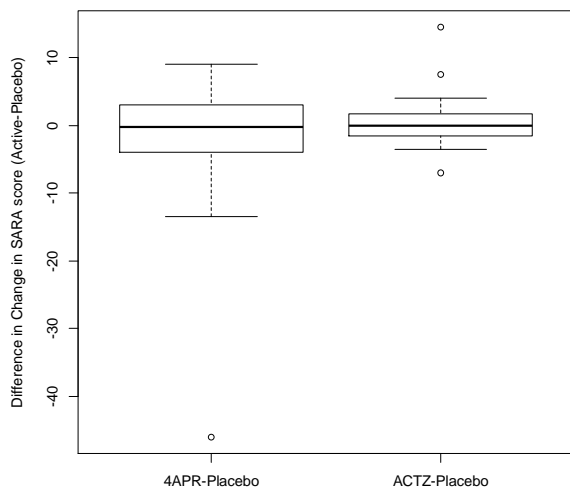
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung des sekundären Endpunktes *Veränderung der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)* gezeigt. Es konnte kein Effekt auf die *Veränderung der SARA* nachgewiesen werden.

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean  | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|-------|-------------|---------|
| Placebo  | -11     | -1,38       | -0,5   | -0,68 | 0,88        | 2,0     |
| Fampyra® | -44     | -4,0        | -1,5   | -3,68 | 0,50        | 10,0    |
| Acemit®  | -5      | -1,0        | 0,0    | -0,02 | 0,0         | 12,5    |

**Tabelle 9:** Deskriptive Statistik des sekundären Endpunktes SARA



**Abbildung 7:** Boxplots der SARA.



**Abbildung 8:** Boxplots der *Veränderung der SARA* unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)

|          | Differenz | unteres 95% KI | oberes 95% KI |
|----------|-----------|----------------|---------------|
| Fampyra® | -3,0      | -6,57          | 0,58          |
| Acemit®  | 0,66      | -3,03          | 4,34          |

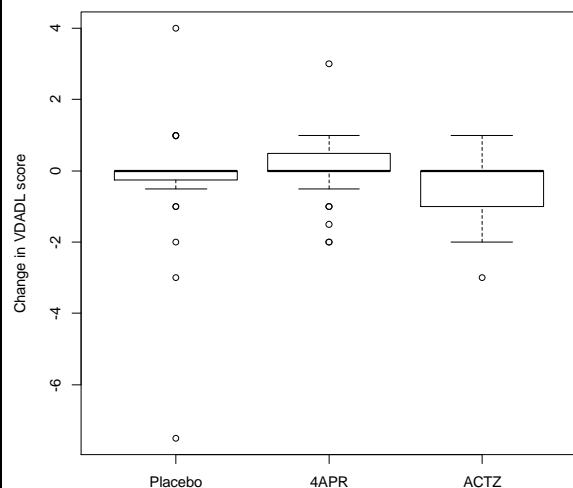
**Tabelle 10:** Differenzen bei SARA zwischen den Prüfmedikamenten Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo. KI= Konfidenzintervall

### Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale (VDADL)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der absoluten Änderung der *VDADL* (Median über alle 28 Items) zwischen Anfang und Ende einer Behandlungsphase verglichen zwischen Fampyra® bzw. Acemit® und Placebo gezeigt.

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean  | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|-------|-------------|---------|
| Placebo  | -7,5    | -0,12       | 0      | -0,33 | 0,0         | 4       |
| Fampyra® | -2,0    | 0,00        | 0      | 0,02  | 0,5         | 3       |
| Acemit®  | -3,0    | -1,00       | 0      | -0,50 | 0,0         | 1       |

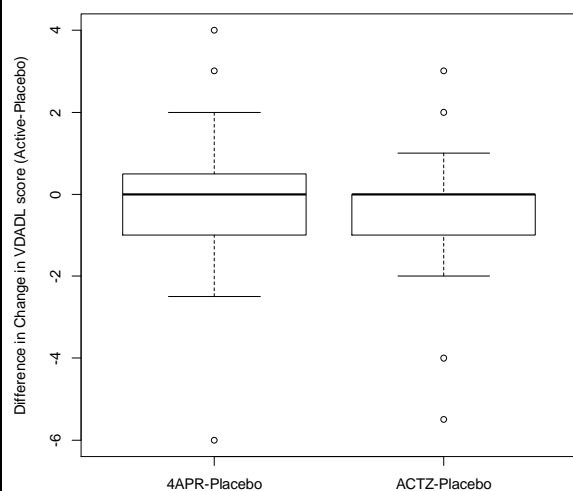
**Tabelle 11:** Deskriptive Statistik des sekundären Endpunktes *VDADL*



**Abbildung 9:** Boxplots der *VDADL*

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean  | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|-------|-------------|---------|
| Fampyra® | -6,0    | -0,75       | 0      | -0,07 | 0,38        | 4       |
| Acemit®  | -5,5    | -1,00       | 0      | -0,50 | 0,00        | 3       |

**Tabelle 11:** Veränderung des sekundären Endpunktes *VDADL* unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)



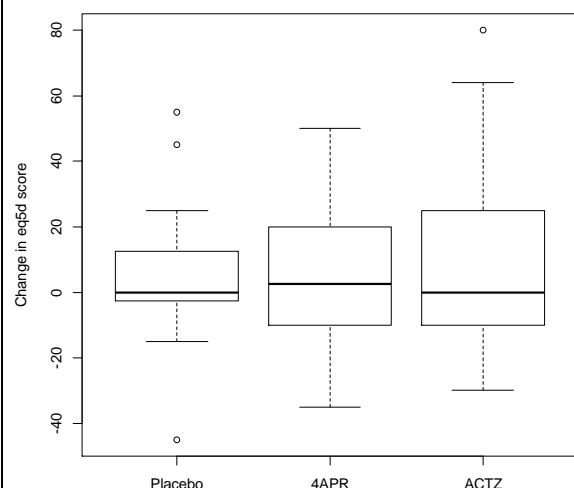
**Abbildung 10:** Boxplots der Veränderung der *VDADL* unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit®- im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)

### EQ-5D-5L-Score

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Änderung des *EQ-5D-5L-Scores* zwischen Anfang und Ende einer Behandlungsphase verglichen zwischen Fampyra® bzw. Acemit® und Placebo gezeigt.

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|------|-------------|---------|
| Placebo  | -45     | -2,5        | 0,0    | 4,57 | 12,5        | 55      |
| Fampyra® | -35     | -10,0       | 2,5    | 4,65 | 18,75       | 50      |
| Acemit®  | -30     | -10,0       | 0,0    | 8,76 | 25,0        | 80      |

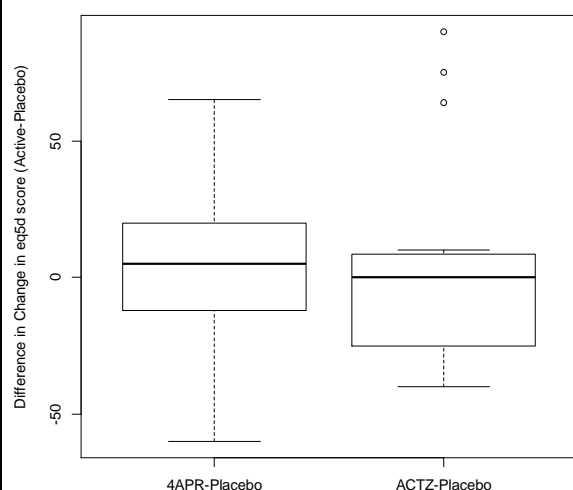
**Tabelle 12:** Deskriptive Statistik des sekundären Endpunktes *EQ-5D-5L*



**Abbildung 11:** Boxplots der Veränderung des *EQ-5D-5L-Scores*

|          | Minimum | 1st Quarter | Median | Mean | 3rd Quarter | Maximum |
|----------|---------|-------------|--------|------|-------------|---------|
| Fampyra® | -60     | -11,5       | 5      | 2,09 | 18,75       | 65      |
| Acemit®  | -40     | -25,0       | 0      | 2,55 | 7,75        | 90      |

**Tabelle 13:** Veränderung des sekundären Endpunktes *EQ-5D-5L* unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit®- im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)



**Abbildung 12:** Boxplots der Veränderung des *EQ-5D-5L-Scores* unter der Einnahme der Prüfmedikation Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo (Fampyra®/Acemit®-Placebo)

Es konnte kein Nachweis eines Effektes einer Veränderung des *EQ-5D-5L-Scores* durch die beiden Prüfmedikamente Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo erbracht werden.

|          | Differenz | unteres 95% KI | oberes 95% KI |
|----------|-----------|----------------|---------------|
| Fampyra® | 0,36      | -10,79         | 11,51         |
| Acemit®  | 3,60      | -8,13          | 15,33         |

**Tabelle 14:** Differenzen beim *EQ-5D-5L-Score* zwischen den Prüfmedikamenten Fampyra® bzw. Acemit® im Vergleich zu Placebo. KI= Konfidenzintervall

### **Safety Results:**

#### **Adverse Events (AEs)**

Insgesamt traten 200 unerwünschte Ereignisse (Adverse Events = AE) auf. 44% dieser AE wurden während der Einnahme von Placebo (PL) dokumentiert, 22, 5 % während der Einnahme von Fampyra® (FA) und 33,5 % unter Acemit®-Einnahme (AC).

In der FA Phase wurden 25 von 45 AEs (55,5 %) in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation Fampyra® gestellt. Davon wurden 31,1 % als mild eingestuft, 20 % als moderat und 4,4 % als schwer bewertet. In der AC Phase wurden 56 von 67 AEs (83,6 %) in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation Acemit® gestellt, davon wurden 43,3 % mit milder, 35,8 % mit moderater und 4,5 % mit schwerer Intensität bewertet. In der PL Phase wurden 39,8 % als mild bewertet, 46,6 als moderat und 13,6 % als schwer eingestuft.

#### **Severe Adverse Events (SAEs)**

Von den insgesamt 200 AEs waren 9 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events = SAEs). 6 SAEs wurden unter der Einnahme von Fampyra® beobachtet, ein SAE wurde unter der Einnahme von Acemit® beobachtet und 2 SAEs traten unter der Einnahme von Placebo auf. In der FA Phase wurde 1 SAE (Nierensteine mit Urosepsis) in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation Fampyra gesetzt (Intensität: schwer). Die anderen 5 SAEs wurden nicht als IMP-related gewertet – 2x Nierensteine

(Intensität moderat), Überdosierung der Prüfmedikation (Intensität mild), Ruhetremor Kopf (Intensität moderat) und Ruhetremor äußere Extremitäten (Intensität moderat). Der Ausgang von 4 SAE ist als wiederhergestellt dokumentiert, bei den SAE bezüglich des Ruhetremor wurde am Ende der Studie dies weiterhin verzeichnet. In der AC Phase wurde 1 SAE beobachtet (Nierensteine), welches in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesetzt wurde und mit schwerer Intensität bewertet wurde. In der PL Phase wurden 2 SAEs dokumentiert: Hospitalisierung zum Ausschluss eines Myokardinfarkt (Intensität moderat) und Sublieus (Intensität schwer).

#### **Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)**

Es trat keine unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction=SUSAR) auf.

#### **Conclusion**

Sowohl Acemit® 750mg/d als auch Fampyra® 20mg/d zeigen einen deutlichen Effekt bei der Reduktion der Attackenanzahl bei PatientInnen mit episodischer Ataxie Typ 2 (EA2) im Vergleich zu Placebo. Fampyra® reduziert die Attackenanzahl auf 63% (95% Konfidenzintervall 54%; 74%). Acemit® reduziert die Attackenanzahl auf 52% (95% Konfidenzintervall 46%; 60%).

Ergebnisbericht: 7 October 2020