

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-
Syndrom, Add-on-Therapie, ≥ 2 Jahre)

Vom 3. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. August 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. April 2023 (BAnz AT 10.07.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fenfluramin gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

Fenfluramin

Beschluss vom: 3. August 2023

In Kraft getreten am: 3. August 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Januar 2023):

Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. August 2023):

Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fenfluramin als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, im Detail Nachteile in den spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie verminderter Appetit
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie 1601 (Teil1): RCT über 14 Wochen; Fenfluramin versus Placebo (jeweils als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika)

Mortalität

Endpunkt	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
	87	1,1	87	0	nicht berechenbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Mai 2023) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Fenfluramin N=87 ^b		Placebo N=87 ^b		Fenfluramin vs. Placebo
	Median (min; max)	% Ver- änderung zu Baseline Median (min; max)	Median (min; max)	% Ver- änderung zu Baseline Median (min; max)	Hodges- Lehmann- Schätzer [95%-KI]; p-Wert ^c
Epileptische Anfälle					
Veränderung der Häufigkeit epileptischer Anfälle normiert auf 28 Tage					
Motorische Anfälle	Baseline 111,0 (10,0; 1897,0) T/E-Periode 67,0 (1,6; 1562,0)	-26,3 (-91,9; 402,1)	Baseline 68,0 (14,0; 1761,0) T/E-Periode 54,9 (6,8; 1683,8)	-8,4 (-80,8; 497,8)	-18,2 [-28,2; -8,2]; 0,0011
Nicht-motorische Anfälle	Baseline 16,0 (0; 4891) T/E-Periode 11,7 (0; 7843,7)	k. A.	Baseline 11,0 (0; 1269) T/E-Periode 6,3 (0; 1310,3)	k. A.	5,2 [-16,5; 26,8]; 0,6371
Status epilepticus (ergänzend)	Baseline 0 (0; 82,0) T/E-Periode 0,3 (0; 78,8)	k. A.	Baseline 0 (0; 62,0) T/E-Periode 0 (0; 82,6)	k. A.	-0,2 [-0,3; 0,0]; 0,3641

Endpunkt; Auswertung	Fenfluramin N = 87		Placebo N = 87		Fenfluramin vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
Motorische Anfälle - Anteil der Personen mit einer Verbesserung in der Häufigkeit					
Reduktion um > 0 %	87	69 (79,3)	87	57 (65,5)	1,23 [1,02; 1,47]; 0,0262
Reduktion um ≥ 25 %	87	44 (50,6)	87	29 (33,3)	1,49 [1,04; 2,13]; 0,0317
Reduktion um ≥ 50 %	87	22 (25,3)	87	8 (9,2)	2,63 [1,23; 5,61]; 0,0123
Reduktion um ≥ 75 %	87	6 (6,9)	87	2 (2,3)	3,19 [0,66; 15,40]; 0,1479
Reduktion um 100 %	87	0	87	0	nicht berechenbar

Nicht-motorische Anfälle - Anteil der Personen mit einer Verbesserung in der Häufigkeit					
Reduktion um > 0 %	57 ^e	36 (63,2)	63 ^e	42 (66,7)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,8639
Reduktion um ≥ 25 %	57 ^e	25 (43,9)	63 ^e	33 (52,4)	0,87 [0,60; 1,26]; 0,4649
Reduktion um ≥ 50 %	57 ^e	20 (35,1)	63 ^e	19 (30,2)	1,24 [0,75; 2,05]; 0,3954
Reduktion um ≥ 75 %	57 ^e	7 (12,3)	63 ^e	9 (14,3)	nicht verfügbar
Reduktion um 100 %	57 ^e	2 (3,5)	63 ^e	2 (3,2)	1,90 [0,36; 9,88]; 0,4476
Status epilepticus – Inzidenz während der Titrations- und Erhaltungsperiode (ergänzend)					
Anteil der Personen mit Ereignis	87	45 (51,7)	87	41 (47,1)	1,00 [0,93; 1,09]; 0,9117
Klinischer Gesamteindruck - Veränderung im Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)					
Jegliche Verbesserung	80	49 (61,3)	81	30 (37,0)	1,68 [1,20; 2,35]; 0,0027
Starke oder sehr starke Verbesserung	80	27 (33,8)	81	4 (4,9)	7,14 [2,62; 19,42]; 0,0001
Verschlechterung	80	9 (11,3)	81	8 (9,9)	1,21 [0,50; 2,97]; 0,6716

Endpunkt	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N ^a	Baseline Median (min; max)	Studienende Median (min; max)	N ^a	Baseline Median (min; max)	Studienende Median (min; max)	Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert
Exekutive Funktion - BRIEF-P / BRIEF^f							
BRIEF für Altersklasse 6–18 Jahre (Fenfluramin N = 57; Placebo N = 55)							
Verhaltensregulations-Index	47	55,0 (28,0; 81,0)	51,0 (28,0; 81,0)	46	51,5 (28,0; 80,0)	53,0 (28,0; 78,0)	-3,5 [-9,0; 2,0]; 0,2506
Metakognitions-Index	45	100,0 (44,0; 128,0)	98,0 (44,0; 130,0)	46	97,5 (44,0; 126,0)	93,5 (44,0; 131,0)	-3,5 [-9,0; 2,0]; 0,2506
Exekutiver Gesamtwert	45	157,0 (72,0; 205,0)	151,0 (72,0; 211,0)	46	145,0 (72,0; 200,0)	145,0 (72,0; 209,0)	-3,5 [-12,0; 5,0]; 0,5399
BRIEF-P; 2–5 Jahre (Fenfluramin N = 11; Placebo N = 9)							
Inhibitorische Selbstkontrolle-Index	10	45,0 (31,0; 69,0)	43,5 (26,0; 72,0)	8	51,0 (26,0; 73,0)	46,5 (29,0; 61,0)	-2,5 [-10,0; 5,0]; 0,6613
Flexibilitäts-Index	10	31,5 (22,0; 53,0)	26,0 (20,0; 55,0)	8	32,5 (20,0; 52,0)	30,5 (20,0; 50,0)	-2,5 [-8,0; 3,0]; 0,6608

Endpunkt	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N ^a	Baseline Median (min; max)	Studienende Median (min; max)	N ^a	Baseline Median (min; max)	Studienende Median (min; max)	Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI]; p-Wert
Metakognitive Entwicklungs-Index	10	57,0 (30,0; 78,0)	57,5 (27,0; 80,0)	7	59,0 (34,0; 72,0)	62,0 (29,0; 76,0)	1,0 [-11,0; 13,0]; 0,7729
Exekutiver Gesamtwert	10	117,5 (73,0; 175,0)	115,5 (63,0; 179,0)	7	121,0 (72,0; 162,0)	125,0 (70,0; 164,0)	5,5 [-21,0; 32,0]; 0,3671
BRIEF-A; 19 bis 35 Jahre (Fenfluramin N = 20; Placebo N = 25)							
Verhaltensregulations-Index	16	59,0 (32,0; 82,0)	52,0 (30,0; 89,0)	23	55,0 (30,0; 86,0)	60,0 (30,0; 82,0)	-4,0 [-9,0; 1,0]; 0,1303
Metakognitions-Index	16	94,5 (40,0; 118,0)	95,0 (40,0; 120,0)	23	78,0 (40,0; 119,0)	85,0 (40,0; 119,0)	-10,5 [-23,0; 2,0]; 0,1241
Exekutiver Gesamtwert	16	148,5 (75,0; 196,0)	147,5 (70,0; 209,0)	23	136,0 (70,0; 205,0)	147,0 (71,0; 201,0)	-15,0 [-31,0; 1,0]; 0,0711

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Subskala	Fenfluramin N = 87		Placebo N = 87		Fenfluramin vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
QOLCE - Anteil der Personen mit einer Verbesserung um 15 % der					
- Gesamtlebensqualität (Overall quality of Life)^g					
Durchschnitt aller Subskalen	79	16 (20,3)	80	10 (12,5)	nicht berechenbar
- QOLCE -Subskalen^h					
Körperliche Einschränkungen	75	8 (10,7)	78	10 (12,8)	0,85 [0,36; 2,03]; 0,7178
Energie/Fatigue	71	13 (18,3)	77	9 (11,7)	nicht berechenbar
Depression	66	6 (9,1)	68	6 (8,8)	nicht berechenbar
Angst	65	15 (23,1)	66	12 (18,2)	nicht berechenbar
Aufmerksamkeit	64	19 (29,7)	65	15 (23,1)	1,02 [0,59; 1,76]; 0,9431

Soziale Aktivitäten	78	22 (28,2)	79	22 (27,8)	1,02 [0,62; 1,66]; 0,9512
Verhalten	68	9 (13,2)	70	10 (14,3)	nicht berechenbar
Allgemeine Gesundheit (1 Item)	78	25 (32,1)	80	25 (31,3)	0,94 [0,61; 1,46]; 0,7955
Lebensqualität (1 Item)	77	33 (42,9)	80	23 (28,8)	1,40 [0,92; 2,12]; 0,1135
Gesamtlebensqualität ^g	79	16 (20,3)	80	10 (12,5)	nicht berechenbar

Nebenwirkungen

Endpunkte	Fenfluramin N = 87	Placebo N = 87	Fenfluramin vs. Placebo
<i>MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms</i>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Zusammenfassung der UE			
UE (ergänzend dargestellt)	78 (89,7)	70 (80,5)	-
Schwere UE	3 (3,4)	1 (1,1)	3,15 [0,34; 29,04]; 0,3114
SUE	10 (11,5)	4 (4,6)	2,59 [0,86; 7,81]; 0,0911
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	6 (6,9)	0	nicht berechenbar
UE mit Inzidenz ≥ 10 % und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (nach MedDRA-Systemorganklasse/ Preferred Term)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (41,4)	22 (25,3)	1,63 [1,05; 2,53]; 0,0279
Verminderter Appetit	32 (36,8)	13 (14,9)	2,46 [1,40; 4,32]; 0,0017
<p>a. Anzahl der Personen in der Auswertung.</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten: entspricht im vorliegenden Fall der mITT- und Sicherheitspopulation sowie der Anzahl der Personen in der Auswertung.</p> <p>c. p-Wert für den Vergleich der prozentualen Veränderung der Häufigkeit basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest.</p> <p>d. Primärer Endpunkt der Studie 1601 Teil 1.</p> <p>e. Personen der mITT-Population mit nicht-motorischen Anfällen zu Baseline.</p> <p>f. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Funktion.</p> <p>g. Es liegen keine Angaben vor, wie mit fehlenden Subskalenwerten bei der Bildung des Wertes der Gesamtlebensqualität umgegangen wurde. Es ist von einer eingeschränkten Validität des Wertes der Gesamtlebensqualität aufgrund fehlender Subskalenwerte auszugehen.</p> <p>h. Die Subskalen Kontrolle/Hilflosigkeit, Selbstvertrauen, Erinnerungsvermögen, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten, Interaktion und Stigma sind aufgrund des geringen Anteils der randomisierten Patientinnen und Patienten in der Auswertung (< 70 %) nicht dargestellt.</p> <p>i. Nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert.</p>			

Verwendete Abkürzungen: BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function; BRIEF-A = Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult; BRIEF-P = Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool; CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; ESC = Epilepsy Study Consortium; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; max = Maximum; min = Minimum; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; T/E-Periode = Titrations- und Erhaltungsperiode; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom

ca. 2 100 –22 700 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fintepla (Wirkstoff: Fenfluramin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fenfluramin dürfen nur durch in der Therapie mit Epilepsie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums, der pulmonalen arteriellen Hypertonie und des nichtbestimmungsgemäßen Gebrauchs zur Gewichtskontrolle.

Das Schulungsmaterial für Patientinnen und Patienten umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums und der pulmonalen arteriellen Hypertonie. In diesem Leitfaden ist unter anderem auf die Wichtigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Herzfunktion mittels Echokardiographie hinzuweisen.

Es wurde ein Programm für den kontrollierten Zugang (controlled access programme - CAP) zu Fenfluramin eingerichtet, über das nur registrierte, in der Therapie mit Epilepsie erfahrene Ärztinnen und Ärzte das Arzneimittel verordnen dürfen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fenfluramin	12 191,28 € - 33 248,95 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistung	35,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2023)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Fenfluramin eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Fenfluramin zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika eingesetzt werden können:

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom

Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gem. 5. Kapitel § 19 Verfo vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. August 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.