

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre)

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fenfluramin (Fintepla) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Fintepla mit dem Wirkstoff Fenfluramin wurde am 1. Februar 2021 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Fenfluramin ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. September 2019 beschlossen, gemäß § 35a Abs. 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Abs. 1 VerfO eine Nutzenbewertung für Fenfluramin in der Indikation zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom bei Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren und Erwachsenen zu veranlassen.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 1. Februar 2021 beim G-BA eingereicht. Am selben Tag startete das Bewertungsverfahren.

Fenfluramin ist zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-06) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fenfluramin nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fenfluramin (Fintepla) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fenfluramin wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien Studie 1 und 1504 vor. Ergänzend wurde die Extensionsstudie 1503 zur Sicherheit herangezogen.

Studien 1 und 1504

Bei Studie 1 (Studie 1501 und 1502 zusammengefasst) handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich der fachinformationskonform dosierte Studienarm mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und der Studienarm mit Placebo relevant. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre). Die Studienmedikation erfolgte als Zusatztherapie zur bestehenden antiepileptischen Therapie, wobei der Einsatz von Stiripentol in Studie 1501 ausgeschlossen und in Studie 1502 möglich war. Für Personen mit Stiripentol als Basistherapie war die Fenfluramin-Dosis auf 0,4 mg/kg/Tag festgesetzt. Die Therapie erfolgte damit fachinformationskonform. Primäres Zielkriterium der Studie war die Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle von Baseline zur Titrations- und Erhaltungsphase.

Studie 1504 wies einen ähnlichen Aufbau auf: In dieser Studie wurden die Patientinnen und Patienten 1:1 auf 0,4 mg/kg/Tag Fenfluramin und Placebo randomisiert. Alle Studienteilnehmenden erhielten als Basistherapie Stiripentol. Die Therapie mit Fenfluramin erfolgte damit fachinformationskonform.

Die Studien gliederten sich in eine 6-wöchige Baselinephase, eine kontrollierte Titrationsphase (Studie 1: 2 Wochen, Studie 1504: 3 Wochen) und eine kontrollierte 12-wöchige Erhaltungsphase. Studienteilnehmende konnten im Anschluss an der einarmigen

Extensionsstudie 1503 teilnehmen. In dem Fall folgte auf die Erhaltungsphase eine 2-wöchige Transitionsphase, in der die Therapie auf 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin umgestellt wurde. Sofern die Studienteilnehmenden nicht in die Extensionsstudie 1503 übergangen, durchliefen die Patientinnen und Patienten stattdessen eine 2-wöchige Auswaschphase. Für diese Studienteilnehmenden folgte zudem eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase.

Studie 1503

Bei Studie 1503 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, noch laufende, offene Phase-III-Extensionsstudie, in die Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren nach Abschluss der Studien 1501, 1502 und 1504 eingeschlossen werden können. Eine vor Studienbeginn bestehende stabile Begleitmedikation mit mindestens einem Antiepileptikum wird fortgeführt. Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Fenfluramin als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom. Es liegen Ergebnisse einer Interimsanalyse vor.

Die Studie gliedert sich in eine 24-monatige Behandlungsphase (beginnend mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin im ersten Monat) und eine bis zu 2-wöchige Auswaschphase mit einer Abschlussvisite zwei Wochen nach vorzeitigem Studienabbruch oder nach Studienende. Daran schließt sich eine bis zu 6-monatige Nachbeobachtungsphase an.

Die Extensionsstudie liefert für die Nutzenbewertung damit Erkenntnisse über den vergleichenden Zeitraum von 14 bzw. 15 Wochen der randomisiert kontrollierten Studien hinaus. Die ergänzende Berücksichtigung der Sicherheitsergebnisse findet vor dem Hintergrund des im European public assessment report (EPAR) beauftragten Studienregisters zur Langzeitsicherheit von Fenfluramin statt. Gleichzeitig ist eine Berücksichtigung der Extensionsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit aufgrund der niedrigen Aussagekraft unkontrollierter Daten nicht erforderlich.

Mortalität

In den Studien 1 und 1504 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle

Die Anzahl der Anfälle wurde nach Art und Dauer täglich von der Betreuungsperson oder der Testperson in einem Tagebuch erfasst. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunkts immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen, welche während der Screeningvisite eine Einführung in den Gebrauch des Tagebuchs erhielt.

Als konvulsive Krampfanfälle wurden hemiklonische, fokale mit beobachtbaren, motorischen Anzeichen, generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische, tonische, klonische und tonische/atonische Anfälle zusammengefasst.

In beiden Studien (Studie 1 + 1504) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin, basierend auf der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zwischen der Baseline-Periode und der Titrations- und Erhaltungsphase. Als Sensitivitätsanalyse wurde der Gruppenunterschied in der Veränderung gegenüber Baseline für die Erhaltungsphasen berechnet und ergab in beiden Studien ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Fenfluramin.

Zusätzlich zu den Gruppenunterschieden werden Responderanalysen herangezogen. Hier ergaben sich für Responder mit einer Reduktion konvulsiver Anfälle um ≥ 25 , ≥ 50 und ≥ 75 konsistent statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Fenfluramin. Diese statistisch signifikanten Vorteile bestätigten sich in den nachgereichten Meta-Analysen.

Auch im Endpunkt Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 % ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Fenfluramin gegenüber Placebo, der ebenfalls durch eine Meta-Analyse bestätigt wurde.

In der Analyse des Endpunkts der Veränderung nicht-konvulsiver Anfälle (fokale Anfälle ohne klare motorische Komponente, Absencen oder atypische Absencen, myoklonische Anfälle sowie andere nicht klassifizierte Anfälle) wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die bereits zur Baseline nicht-konvulsive Anfälle berichteten. Es handelt sich also nicht um die gesamte fachinformationskonforme Teilpopulation, wodurch den Ergebnissen eine begrenzte Aussagekraft zukommt. Es ist in Studie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen nicht jedoch in Studie 1504. [

Status epilepticus (ergänzend)

Als „Status epilepticus“ wurde ein länger andauernder epileptischer Anfall oder eine Reihe von Anfällen bezeichnet, bei denen die Testperson zwischen den ictalen Ereignissen das Bewusstsein nicht wiedererlangt. Es gibt unterschiedliche Angaben zur Dauer, ab der ein epileptischer Anfall als Status epilepticus eingestuft wurde. Zudem wurde der Status epilepticus u.a. als Sicherheitsereignis erfasst, weswegen unklar ist, inwiefern eine Zuordnung zu der Kategorie „Morbidity“ valide ist. Insgesamt ist zudem unklar, inwiefern tatsächlich eine vollständige Erfassung aller Ereignisse eines Status epilepticus in den Studien stattfand. Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt und bei der Darstellung der Anfallsdauer verortet.

Hospitalisierungen (ergänzend)

Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen wurden nach Befragung der Betreuungspersonen im elektronischen Berichtsbogen zur Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten erfasst. Darüber hinaus wurden Hospitalisierungen im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es finden sich keine Angaben, inwiefern die Zuordnung von Anfällen zu Hospitalisierungen standardisiert stattfand. Für die Endpunkte „Status epilepticus“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, in denen ebenfalls Hospitalisierungen erfasst wurden, erfolgte zudem ggf. eine Doppelerfassung von Hospitalisierungen. Es ist unklar, inwiefern diese Ereignisse für die Auswertungen separiert wurden. Aufgrund der dargestellten Limitationen wird der Endpunkt im vorliegenden Fall ergänzend dargestellt.

Klinischer Gesamteindruck (CGI-I)

Die Veränderung im klinischen Gesundheitszustand wurde in der Studie mittels Clinical Global Impression scale – Improvement (CGI-I) durch Betreuungspersonen bewertet.

Trotz der subjektiven Einschätzung durch den Betreuer ist das Instrument im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist zwar die Selbsteinschätzung der Patienten zu ihrem Krankheitszustand für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, in der vorliegenden Erkrankung Dravet-Syndrom kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten aufgrund kognitiver Einschränkungen dazu nicht in der Lage ist. Der Endpunkt kann daher für diese Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es zeigten sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied in den Anteilen der Personen mit Verbesserungen gegenüber den Anteilen ohne Veränderungen / mit Verschlechterungen zwischen den Studienarmen zugunsten von Fenfluramin. Eine Meta-Analyse bestätigte diese Ergebnisse.

Die Auswertung zur Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen Fenfluramin und Placebo.

Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-P

Beim Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) handelt es sich um ein Instrument zur Einschätzung exekutiver Funktionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren. Exekutive Funktionen beziehen sich auf die Kontrolle von Kognition, Emotionen und Verhalten. Der BRIEF liegt in drei Versionen vor: für Eltern, Lehrer und zur Selbstbeurteilung (ab 11 Jahren).

Beim Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF-P) handelt es sich um eine Version des Instruments, bei welchem Vorschulkinder im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren und 11 Monaten mittels Elternfragebogen erfasst werden.

Auch die Instrumente BRIEF und BRIEF-P können trotz der subjektiven Einschätzung durch den Betreuer im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund bestehender kognitiver Einschränkungen der Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Hinsichtlich des BRIEF wurde nur in Studie 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fenfluramin und Placebo in den Veränderungen gegenüber Baseline für den Gesamtwert und für die zugrundeliegenden Indizes festgestellt.

Für den Gesamtwert des BRIEF-P zeigten weder Studie 1, noch Studie 1504 statistisch signifikante Veränderungen gegenüber Baseline.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Pediatric Quality of Life Inventory 4.0. (PedsQL)-Fragebogen erhoben.

Der PedsQL 4.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Es kamen in den Studien 1 und 1504 die altersgerechten Versionen für die Altersgruppen 2–4, 5–7, 8–12 und 13–18 Jahre zum Einsatz, wobei die Versionen zur Fremdeinschätzung durch die Eltern/Betreuungspersonen verwendet wurden.

Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen. Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In Studie 1 zeigte sich für den Gesamtscore des PedsQL ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, dessen klinische Relevanz auf Basis von Hedges' g unklar bleibt. Sowohl für Studie 1504 als auch für die gepoolte Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen. Insgesamt kann also kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied festgestellt werden.

Nebenwirkungen

Es traten nur geringe numerische Unterschiede hinsichtlich schwerer und schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse (UE) sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf. Dabei traten mit Ausnahme von SUE in Studie 1504 jeweils mehr Ereignisse im Verumarm auf. Effektschätzer lagen nicht vor, weswegen keine Bewertung möglich ist. Für spezifische Nebenwirkungen liegen ebenfalls keine Effektschätzer vor.

Mit der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer stratifizierte relative Risiken auf Einzelstudien- sowie für die entsprechenden Meta-Analysen für die Endpunkte Schwerwiegendes UE und UE von besonderem Interesse vor. Hierbei zeigten sich in den gepoolten Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Fenfluramin zur Behandlung von Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom liegen Ergebnisse der 14- bzw. 15-wöchigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie 1 und Studie 1504 vor.

In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

In der Kategorie Morbidität ist eine Reduktion der Anfallshäufigkeit im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz. Es zeigte sich für die in diesem Anwendungsgebiet klinisch relevanten Endpunkte Häufigkeit konvulsiver Anfälle und Reduktion konvulsiver Anfälle um 75%, 50% und 25%, sowie Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle über 0% ein statistisch signifikanter Vorteil von Fenfluramin gegenüber Placebo in beiden Studien. Die Ergebnisse zum klinischen Gesundheitszustand, beurteilt durch den Betreuer mittels CGI-I, unterstützen das Ergebnis. In den Fenfluramin-Armen beider Studien wurde signifikant häufiger eine Verbesserung des Gesundheitszustands notiert. Für den Endpunkt Exekutive Funktion mittels BRIEF zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Studie 1, nicht jedoch in Studie 1504. Für die weiteren bewertungsrelevanten Morbiditätseindpunkte (nicht-konvulsive Anfälle, Exekutive Funktion mittels BRIEF-P) zeigen sich keine relevanten Effekte. Die Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität werden insgesamt als beträchtlich bewertet.

In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Vorteile von Fenfluramin in den Auswertungen des PedsQL-Fragebogens. In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in Schwerwiegenden UE und UE von besonderem Interesse keine signifikanten Unterschiede, für Schwere UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Fenfluramin zur Behandlung von Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als beträchtlich ein.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 14- bzw. 15-wöchigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphasen der Studien 1 und 1504.

Das Verzerrungspotential für beide Studien auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten entstehen durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer und die geringe Größe der Studienpopulation, die insbesondere für die abschließende Beurteilung der Sicherheit von Fenfluramin im Hinblick auf das Risiko des Auftretens eines Herzklappenvitiums, einer pulmonalen arteriellen Hypertonie und von Wachstumsstörungen nicht ausreicht. Zudem basiert die vorliegende Bewertung ausschließlich auf Studienergebnissen für Kinder von 2 – 18 Jahren. Ergebnisse, bei denen die Behandlung mit Fenfluramin bei Erwachsenen untersucht wurde, liegen hingegen nicht vor.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Fintepla“ mit dem bekannten Wirkstoff Fenfluramin.

Fintepla wurde als Orphan Drug für die Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika zugelassen.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der RCTs Studie 1 und Studie 1504 vor, in denen Fenfluramin mit Placebo verglichen wurde.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

Für die Häufigkeit konvulsiver Anfälle und die Reduktion konvulsiver Anfälle um 75%, 50% und 25% zeigten sich statistisch signifikante und relevante Vorteile von Fenfluramin. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand (CGI-I) unterstützen das Ergebnis.

In der Lebensqualität ergaben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede (PedsQL-Fragebogen).

Aus den Ergebnissen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Schwerwiegende UE und UE von besonderem Interesse keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, da keine Daten zu erwachsenen Patienten vorgelegt wurden, die Studiendauer für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz und die Größe der Studienpopulation als klein anzusehen ist.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 450 – 2450) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. Unsicherheiten bestehen insbesondere im Hinblick auf die unterschiedliche Methodik bei den identifizierten Studien zur Ermittlung der Prävalenzspanne. Zudem bestehen rechnerische sowie methodische Unklarheiten bei der Bestimmung der Überlebensraten. Bei der Untergrenze wurde, ohne bestehende Notwendigkeit, die Mortalität berücksichtigt. Insgesamt ist bei der Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen, die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet.

2.3 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: 10. März 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fenfluramin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärzte erfolgen.

Im European Public Assessment Report (EPAR) wird darauf hingewiesen, dass Fenfluramin nicht bei Erwachsenen untersucht wurde.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Fenfluramin verschreibt, abgibt und verabreicht und für Patienten, welche Fenfluramin erhalten, zur Verfügung zu stellen.

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

Das Schulungsmaterial für Patienten umfasst einen Leitfaden bezüglich des Risikos eines Herzklappenvitiums und der pulmonalen arteriellen Hypertonie.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern von 2 bis unter 3 Jahren beträgt 14,1 kg, das von Erwachsenen (≥ 18 Jahre) beträgt 77,0 kg.²

Die Dosierung ist davon abhängig, ob die antiepileptische Begleittherapie Stiripentol enthält. Die Tageshöchstdosis für die Kombinationstherapie ohne Stiripentol beträgt 26 mg und für die Kombinationstherapie mit Stiripentol 17 mg.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet. Bei der Tageshöchstdosis wurde der Verbrauch entsprechend den Angaben in der Fachinformation herangezogen.

Bei der Berechnung wurde die Haltbarkeit der Arzneimittel berücksichtigt und ggf. der durch Ablauf der Haltbarkeit anfallende Verwurf mit eingerechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fenfluramin	2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patienten, die kein Stiripentol einnehmen					

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Fenfluramin	0,35 mg/kg = 4,94 mg - 13 mg	9,88 mg - 26 mg	2 x 4,84mg = 2,2 ml - 2 x 13,2 mg = 6 ml	365	730 x 4,84 mg - 730 x 13,2 mg
Patienten, die Stiripentol einnehmen					
Fenfluramin	0,2 mg/kg = 2,82 mg - 8,6 mg	5,64 mg - 17 mg	2 x 2,86 mg = 1,3 ml - 2 x 8,8 mg = 4 ml	365	730 x 2,86 mg - 730 x 8,8 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fenfluramin	120 ml LSE	2.555,41 €	1,77 €	142,66 €	2.410,98 €
Fenfluramin	360 ml LSE	7.551,45 €	1,77 €	427,99 €	7.121,69 €
Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei der Anwendung von Fenfluramin muss die Herzfunktion mittels Echokardiografie überwacht werden. Die Echokardiografie vor der Behandlung durchgeführt werden, um einen Ausgangszustand zu ermitteln. Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und anschließend jährlich erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Fenfluramin	GOP 33022 Duplex- Echokardiographie	34,15 €	1	34,15 €

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 1. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fenfluramin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 24. Juni 2021 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2021 30. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken