

Tragende Gründe

zum 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 Jahren)

Vom 3. August 2023

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	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Fenfluramin eingesetzt werden können	13
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 30 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. 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

Der Wirkstoff Fenfluramin (Fintepla) wurde am 1. Februar 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Januar 2023 hat Fintepla die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Fenfluramin zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom bei Personen ab 2 Jahren ist 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 pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Februar 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Fenfluramin mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom bei Personen ab 2 Jahren“ eingereicht.

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 15. Mai 2023 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 G23-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments 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 6.1 vom 24.01.2022. 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 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.

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 Studie ZX008-1601-Teil 1 vor. Die unkontrollierten Extensionsstudien ZX008-1601-Teil 2 und ZX008-1900 werden vor dem Hintergrund des Vorliegens der vergleichenden Studie ZX008-1601-Teil 1 (nachfolgend Studie 1601 genannt) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Studie 1601 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom. Eingeschlossen wurden Personen im Alter von 2 bis 35 Jahren, die zu Studienbeginn mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufwiesen und bereits 1 – 4 antiepileptische Arzneimittel erhielten.

Als Intervention erhielten die Studienteilnehmenden Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag oder Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich der fachinformationskonform dosierte Studienarm mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und der Studienarm mit Placebo relevant. Die Studienmedikation erfolgte in beiden Armen jeweils als Zusatztherapie zur bestehenden antiepileptischen Therapie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten (< 37,5 kg; ≥ 37,5 kg).

Die Studie gliederte sich in eine 4-wöchige Baselinephase, eine kontrollierte 2-wöchige Titrationsphase, eine kontrollierte 12-wöchige Erhaltungsphase sowie eine 2-wöchige Ausschleich- bzw. Übergangsperiode. Daran anschließend erfolgte eine 3- bis 6-monatige Nachbeobachtungsphase mit dem Fokus auf kardiovaskuläre Risiken. Alternativ konnten die Patientinnen und Patienten nach der Erhaltungsphase in die unkontrollierten Studie ZX008-1601-Teil 2 oder ZX008-1900 wechseln.

Der primäre Endpunkt war definiert als Veränderung in der Häufigkeit der Sturzanfälle in der kombinierten Titrations- und Erhaltungs-Periode. Als weitere Endpunkte wurden u. a. motorische und nicht-motorische Anfälle, Status epilepticus, der klinische Gesamteindruck, die Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Mortalität

In der Studie 1601-Teil 1 trat ein Todesfall in der Interventionsgruppe auf.

Morbidität

Häufigkeit epileptischer Anfälle

Die Anzahl der epileptischen 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.

Zu dem Endpunkt „Häufigkeit epileptischer Anfälle“ wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zu Sturzanfällen, motorischen Anfällen und nicht-motorischen Anfällen vorgelegt.

Als motorische Anfälle wurden alle generalisiert tonisch-klonischen (primär und sekundär), tonischen, atonischen, tonisch-atonischen, klonischen und mit beobachtbaren motorischen Zeichen verbundenen fokalen Anfälle sowie hemiklonischen Anfälle zusammengefasst.

In der Studie 1601 zeigte sich in der Veränderung der Häufigkeit aller zählbaren motorischen Anfälle (normiert auf 28 Tage) und im Anteil der Personen mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um $> 0\%$, $\geq 25\%$ und $\geq 50\%$ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fenfluramin gegenüber Placebo. Bei den Analysen mit einer Responseschwelle von $\geq 75\%$ und $\geq 100\%$ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungsarmen festgestellt werden. Die dargestellten nicht-motorischen Anfälle umfassten alle zählbaren Absenzen, myoklonische Anfälle, fokaler Anfälle ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptische Spasmen.

Es zeigte sich weder in der Veränderung der Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle (normiert auf 28 Tage) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen noch im Anteil der Personen mit einer Reduktion der Häufigkeit nicht-motorischer Anfälle um $> 0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% .

Sturzanfälle werden, insbesondere aufgrund der schwerwiegenden Verletzungen, die in Folge eines Sturzes eintreten können, per se als patientenrelevant eingestuft. In der Studie 1601 wurden jedoch als Sturzanfälle nicht nur Anfälle erfasst, die zu einem Sturz geführt haben, sondern auch Anfälle die, wenn die Position der Patientin oder des Patienten anders gewesen wäre, zu einem Sturz geführt hätte. Da potentielle Stürze als nicht bewertungsrelevant für den Endpunkt Sturzanfälle eingestuft werden und keine separate Auswertung zu den tatsächlich aufgetretenen Sturzanfällen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurde, wird der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Status epilepticus (ergänzend)

Als „Status epilepticus“ wurde ein länger andauernder epileptischer Anfall oder eine Reihe von Anfällen bezeichnet, bei denen die Testpersonen das Bewusstsein zwischen den ictalen Ereignissen nicht wiedererlangen. Die Anfälle mussten entweder laut Anfallstagebuch länger als 10 Minuten andauern oder ein Status epilepticus als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfasst worden sein (Anfall ≥ 30 Min; $> 1x$ am Tag oder nach ärztlicher Diagnose).

Vor dem Hintergrund der Unterschiede in den Definitionsansätzen in Leitlinien ist eine Beurteilung der Validität der Mindestdauer der Anfälle für die Status-epilepticus-Klassifikation in der Studie 1601 von > 10 Minuten erschwert. Die deutsche S2k-Leitlinie² empfiehlt, dass

2 Rosenow F., Weber J. et al., Status epilepticus im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Zugriff: 07.07.2023].

jeder epileptische Anfall, der länger als 5 Minuten anhält, als Status epilepticus definiert und akut antiepileptisch behandelt werden soll. Insgesamt ergeben sich dadurch Unsicherheiten, ob alle relevanten Ereignisse mit dieser Definition in der Studie erfasst werden konnten. Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt.

Dem Beschluss wurden die Ergebnisse zugrunde gelegt, die sich auf die im Anfallstagebuch dokumentierten Anfälle mit einer Dauer > 10 Minuten beziehen. Es zeigten sich weder in der Inzidenz noch in der Veränderung der Häufigkeit dieser Ereignisse signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Epilepsie bedingte Hospitalisierungen

Der im Dossier vorgelegte post hoc analysierte Endpunkt „epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Operationalisierung keine validen Aussagen zu den Therapieeffekten von Fenfluramin zulässt. In der Auswertung wurden sowohl Ereignisse der RCT als auch der unkontrollierten Extensionsstudie (1601-Teil 2) berücksichtigt, so dass im Kontrollarm auch die Ereignisse nach Wechsel zu Fenfluramin erfasst wurden.

Darüber hinaus wird die Operationalisierung aufgrund der Berücksichtigung von Krankenhausaufenthalten zur Anpassung der Studienmedikation oder zum Austausch des Vagusnervstimulators als Ereignisse einer epilepsiebedingten Hospitalisierung als nicht sachgerecht eingeschätzt.

Klinischer Gesamteindruck mittels Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)

Der klinische Gesamteindruck wurde in den Studien durch Betreuungspersonen anhand der CGI-I Skala bewertet. Trotz der subjektiven Einschätzung durch die Betreuungsperson ist das Instrument im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist zwar die Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten zu ihrem Krankheitszustand für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, in der vorliegenden Erkrankung Lennox-Gastaut-Syndrom kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten aufgrund kognitiver Einschränkungen dazu nicht in der Lage ist. Der Endpunkt kann daher für diese Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fenfluramin im Anteil der Personen mit jeglicher Verbesserung im CGI-I und mit starker oder sehr starker Verbesserung im CGI-I.

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

Exekutive Funktion mittels BRIEF / BRIEF-A / BRIEF-P

Beim Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) handelt es sich um ein Instrument zur Einschätzung exekutiver Funktionen bezüglich der Kontrolle von Kognition, Emotionen und Verhalten. In Abhängigkeit des Alters zu Studienbeginn wurden die Versionen BRIEF, BRIEF-Preschool (BRIEF-P) oder BRIEF-Adult (BRIEF-A) eingesetzt. Die Beantwortung der Fragen erfolgte jeweils durch Betreuungspersonen.

Der BRIEF wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahre eingesetzt, um ein breites Spektrum neurologischer Konditionen zu untersuchen. Die beiden anderen Varianten

des Messinstruments wurden für Vorschulkinder im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren und 11 Monaten (BRIEF-P) bzw. für Erwachsene im Alter von 19 bis 35 Jahren (BRIEF-A) verwendet.

Die Instrumente BRIEF, BRIEF-A und BRIEF-P können im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz der subjektiven Einschätzung durch den Betreuenden aufgrund bestehender kognitiver Einschränkungen der Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es zeigte sich jedoch bei keinem der Messinstrumente ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fenfluramin und Placebo in der Veränderung gegenüber Baseline.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den für Patienten im Alter von 4 bis 18 Jahren entwickelten Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)-Fragebogen erhoben. Grundsätzlich wird der Fragebogen als geeignetes Messinstrument angesehen, jedoch bestehen Unsicherheiten dahingehend, ob auch bei jüngeren Kindern und bei Personen über 18 Jahren valide Ergebnisse erzielt werden.

Während der Endpunkt (Subskalen und Gesamtlebensqualität) Berücksichtigung findet, wird der „QOLCE Total Score“ aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Studie 1601 konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität zwischen der Behandlung mit Fenfluramin und Placebo gezeigt werden.

Nebenwirkungen

Für die bewertete Population ergaben sich in der Studie zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Auswertung der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Bei den Gesamtraten der Nebenwirkungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fenfluramin und Placebo. Im Detail zeigte sich in der Betrachtung der UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und für die PT „Verminderter Appetit“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Fenfluramin gegenüber Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Fenfluramin zur Behandlung von Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom liegen Ergebnisse der 14-wöchigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie 1601 vor. Die Studienmedikation erfolgte in beiden Armen jeweils als Zusatztherapie zur bestehenden antiepileptischen Therapie.

In der Studie trat ein Todesfall im Interventionsarm auf. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität ist eine Reduktion der Anfallshäufigkeit im vorliegenden Anwendungsgebiet von hoher klinischer Relevanz und stellt ein wichtiges Therapieziel dar. Für den Endpunkt „motorische Anfälle“ zeigte sich sowohl in der Veränderung der Häufigkeit der motorischen Anfälle (normiert auf 28 Tage) als auch im Anteil der Personen mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um $> 0\%$, $\geq 25\%$ und $\geq 50\%$ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fenfluramin gegenüber Placebo. Die Ergebnisse zum klinischen Gesamteindruck, beurteilt durch den Betreuer mittels CGI-I, unterstützen das Ergebnis. Unter der Behandlung mit Fenfluramin zeigte sich gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil für die Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks.

Für den Endpunkt „nicht-motorische Anfälle“ konnten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden. Auch im Endpunkt „Exekutive Funktion mittels BRIEF“ zeigte sich in keiner Altersgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Insgesamt werden die gezeigten Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität im Ausmaß als beträchtlich bewertet.

In der Kategorie Lebensqualität zeigten sich in den Auswertungen des QOLCE-Fragebogens jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fenfluramin und Placebo.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich weder bei den schweren noch bei den schwerwiegenden UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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 Lennox-Gastaut-Syndrom, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 2 AM-NutzenV als beträchtlich ein.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 14-wöchigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie 1601.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten entstehen durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer. Diese ist insbesondere für die abschließende Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte sowie der Sicherheit von Fenfluramin im Hinblick auf das Risiko von Wachstumsstörungen sowie des Auftretens eines Herzklappenvitiums und einer pulmonalen arteriellen Hypertonie, welche sich unter einer höheren Dosierung und einer anderen Indikation zeigten, nicht ausreichend.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der kurzen Studiendauer von 14 Wochen als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Fenfluramin.

Fintepla wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der RCT Studie 1601 vor, in der Fenfluramin über einen Zeitraum von 14 Wochen gegenüber Placebo verglichen wurde.

In der Studie trat ein Todesfall im Interventionsarm auf.

Für den Morbiditätsendpunkt „motorische Anfälle“ zeigte sich sowohl in der Veränderung der Häufigkeit (normiert auf 28 Tage) als auch im Anteil der Personen mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um $> 0\%$, $\geq 25\%$ und $\geq 50\%$ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Fenfluramin gegenüber Placebo. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fenfluramin konnte zudem auch im Endpunkt „Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks

(CGI-I)“ beobachtet werden. Insgesamt werden die gezeigten Vorteile im Ausmaß als beträchtlich bewertet.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ergaben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede (QOLCE -Fragebogen) zwischen der Behandlung mit Fenfluramin und Placebo.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigten sich weder bei den schweren und noch bei den schwerwiegenden UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fenfluramin und Placebo.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, da die Studiendauer für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz anzusehen ist und die Nachhaltigkeit der Effekte sowie Langzeiteffekte zur Sicherheit von Fenfluramin insbesondere im Hinblick auf das Risiko des Auftretens kardiovaskulärer Nebenwirkungen nicht abschließend beurteilt werden können.

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

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

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

Der Beschluss folgt bei den Patientenzahlen in der Untergrenze den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind, und in der Obergrenze den Patientenzahlen des Beschlusses zum Wirkstoff Cannabidiol vom 15. April 2021.

Im Vergleich zu dem Vorverfahren ergeben sich bei den Patientenzahlen Änderungen. Aktuellere Zahlen zur Prävalenz der Erkrankung führen zu einer niedrigeren Untergrenze. Aufgrund einer fehlenden Diagnosevalidierung in der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie, ist diese Untergrenze jedoch mit Unsicherheiten versehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Obergrenze scheint unterschätzt, da ältere Patientinnen und Patienten sowie solche mit einer Diagnosestellung ab dem sechsten Lebensjahr nicht berücksichtigt wurden. Folglich stellt die Obergrenze des oben genannten Beschlusses eine genauere Schätzung dar.

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: 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2023).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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.

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

Verbrauch:

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.³

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fenfluramin	0,35 mg/kg = 4,94 mg - 13 mg	9,88 mg - 26 mg	2 x 4,94 mg = 2 x 2,2 ml - 2 x 13 mg = 2 x 6 ml	365	730 x 2,2 ml - 730 x 6 ml

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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 2,2 mg/ml	360 ml LSE	3 025,34 €	2,00 €	290,55 €	2 732,79 €
Abkürzungen: LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2023

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, 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 muss 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	Anzahl	Kosten/Einheit	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fenfluramin	Duplex-Echokardiographie (GOP 33022)	1	35,28 €	35,28 €

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 10. Februar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fenfluramin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2023 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 5. Juni 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juni 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 28. Juni 2023 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 25. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	21. Juni 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juli 2023 18. Juli 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken