



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Fenfluramin

Vom 3. August 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der Zogenix GmbH.....	41
5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	69
5.3	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH.....	74
5.4	Stellungnahme der DGfE und derDGN.....	80
5.5	Stellungnahme des vfa	87

D.	Anlagen	90
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	90

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Anfällen sowie hemiklonischen Anfällen 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 Anfällen umfassten alle zählbaren Absenzen, myoklonische Anfälle, fokaler Anfällen ohne beobachtbare motorische Zeichen, infantile Spasmen und epileptische Spasmen.

Es zeigte sich weder in der Veränderung der Häufigkeit nicht-motorischer Anfällen (normiert auf 28 Tage) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen noch im Anteil der Personen mit einer Reduktion der Häufigkeit nicht-motorischer Anfällen 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 Anfällen erfasst, die zu einem Sturz geführt haben, sondern auch Anfällen 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 Anfällen 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 Anfällen 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].

URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-079I_S2k_Status_epilepticus_im_Erwachsenenalter_2022-03.pdf

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

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

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

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

5. Beschluss



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:**

Fenfluramin

Beschluss vom: 3. August 2023

In Kraft getreten am: 3. August 2023

BAnz AT 24.08.2023 B1

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:⁴

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
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Mortalität

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

⁴ 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)	-26,3 (-91,9; 402,1)	Baseline 68,0 (14,0; 1761,0)	-8,4 (-80,8; 497,8)	-18,2 [-28,2; -8,2]; 0,0011
	T/E-Periode 67,0 (1,6; 1562,0)		T/E-Periode 54,9 (6,8; 1683,8)		
Nicht-motorische Anfälle	Baseline 16,0 (0; 4891)	k. A.	Baseline 11,0 (0; 1269)	k. A.	5,2 [-16,5; 26,8]; 0,6371
	T/E-Periode 11,7 (0; 7843,7)		T/E-Periode 6,3 (0; 1310,3)		
Status epilepticus (ergänzend)	Baseline 0 (0; 82,0)	k. A.	Baseline 0 (0; 62,0)	k. A.	-0,2 [-0,3; 0,0]; 0,3641
	T/E-Periode 0,3 (0; 78,8)		T/E-Periode 0 (0; 82,6)		

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
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

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
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;</i> Preferred Terms	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. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten: entspricht im vorliegenden Fall der mITT- und Sicherheitspopulation sowie der Anzahl der Personen in der Auswertung. c. p-Wert für den Vergleich der prozentualen Veränderung der Häufigkeit basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest. d. Primärer Endpunkt der Studie 1601 Teil 1. e. Personen der mITT-Population mit nicht-motorischen Anfällen zu Baseline. f. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Funktion. 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. 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. i. Nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert.</p> <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</p>			

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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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:

Fenfluramin

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

Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von zwei 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 zwei 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) in Verbindung mit § 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 in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

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



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
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

Mortalität

	87	1,1	87	0	nicht berechenbar
--	----	-----	----	---	-------------------

Morbidität

Endpunkt	Fenfluramin N = 87 ^b		Placebo N = 87 ^b		Fenfluramin vs. Placebo
	Median (min; max)	% Veränderung zu Baseline Median (min; max)	Median (min; max)	% Veränderung 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)	k. A.	Baseline 0 (0; 62,0)	k. A.	-0,2 [-0,3; 0,0]; 0,3641
	T/E- Periode 0,3 (0; 78,8)		T/E- Periode 0 (0; 82,6)		
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)	Studien- ende Median (min; max)	N ^a	Baseline Median (min; max)	Studien- ende Median (min; max)	Hodges-Lehmann-Schätzer [95 %-KI]; p-Wert

Exekutive Funktion – BRIEF-P/BRIEF^f

BRIEF für Altersklasse 6 bis 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 bis 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
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. Pla- cebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms			
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 $\geq 10\%$ 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

- a Anzahl der Personen in der Auswertung
- b Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten: entspricht im vorliegenden Fall der mITT- und Sicherheitspopulation sowie der Anzahl der Personen in der Auswertung
- c p-Wert für den Vergleich der prozentualen Veränderung der Häufigkeit basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest
- d Primärer Endpunkt der Studie 1601 Teil 1
- e Personen der mITT-Population mit nicht-motorischen Anfällen zu Baseline
- f Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Funktion
- 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.
- h Die Subskalen Kontrolle/Hilfflosigkeit, 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.
- i Nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert

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 zwei 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 zwei 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 zwei 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 gemäß 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Fenfluramin zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab 2 Jahren als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Februar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Fenfluramin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. Juni 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, Add-on-T



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, Add-on-Therapie, ≥ 2 Jahren)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fenfluramin
- **Handelsname:** Fintepla
- **Therapeutisches Gebiet:** Lennox-Gastaut-Syndrom (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Zogenix GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-02-15_D-910)

Modul 1

(PDF 383,61 kB)

Modul 2

(PDF 373,17 kB)

Modul 3B

(PDF 1,03 MB)

Modul 4B

(PDF 2,52 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/923/>

15.05.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, Add-on-T
Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 967,91 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 317,67 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2023
 - Mündliche Anhörung: 26.06.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.06.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fenfluramin - 2023-02-15_D-910*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.06.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.06.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, Add-on-T
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.02.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Juni 2023 um 11:09 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fenfluramin**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)	05.06.2023
Eisai GmbH	25.05.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	02.06.2023
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)/ Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	03.06.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Zogenix GmbH						
Fr. Dr. Dehmlow	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Balkaya	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Brunnert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Jöres	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eisai GmbH						
Fr. Stern	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Goldmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Hr. Kaya	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Kudernatsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)/ Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Hr. Prof. Dr. Hamer	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Strelczyk	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussiliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Zogenix GmbH

Datum	05.06.2023
Stellungnahme zu	Fenfluramin / Fintepla®
Stellungnahme von	Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort zur Stellungnahme:</p> <p>Die Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe) als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) (1) vertreibt in Deutschland das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertete Arzneimittel Fintepla® (Wirkstoff Fenfluramin). Am 15. Mai 2023 hat der G-BA die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Fenfluramin (Fintepla®) für die Anwendung bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.</p> <p>Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene, im Kindesalter beginnende und lebenslang andauernde, entwicklungsbedingte, epileptische Enzephalopathie. Es handelt sich hierbei um eine sehr schwere Form der Epilepsie, welche diagnostisch und therapeutisch eine große Herausforderung für behandelnde Ärztinnen und Ärzte darstellt. Die vielen verschiedenen und häufigen Anfallsformen sind hoch therapieresistent und bergen das Risiko von Stürzen und sturzbedingten Verletzungen (2, 3). Patientinnen und Patienten sowie deren Familien sind durch die häufigen, schweren epileptischen Anfälle und die mit der Erkrankung einhergehenden kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten schwer belastet (4). Der große therapeutische Bedarf besteht in der Entwicklung und Verfügbarkeit neuer medikamentöser Therapieoptionen, die epileptische Anfälle reduzieren, gut vertragen werden und sich damit günstig auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und deren Familien auswirken (2, 3, 5, 6). Mit seinem innovativen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkmechanismus trägt Fenfluramin zur Deckung des Bedarfs an neuen, gut verträglichen und gut wirksamen medikamentösen Therapieansätzen in der Behandlung des äußerst komplexen und als therapieresistent geltenden Lennox-Gastaut-Syndroms bei.</p> <p>Vor diesem Hintergrund begrüßt die Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe) die im Rahmen der G-BA-Bewertung erfolgte Würdigung des Nutzendossiers und der zahlreichen Zusatznutzenbegründenden positiven Effekte, die Fintepla auf sich vereint. Der G-BA folgt in weiten Teilen der Einschätzung der Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe), wenngleich die positiven Effekte in der 0,2 mg/kg/Tag Behandlungsgruppe nicht in die Gesamtbewertung einbezogen wurden.</p> <p>Zu einzelnen Punkten der G-BA Bewertung nehmen wir im Folgenden Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG S. 7, Z. 30 – 32 S. 7, Z. 18 - 20</p>	<p>Herleitung der Zielpopulation</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG: <i>„Vor dem Hintergrund der Einschränkung der Zielpopulation von Fenfluramin auf diejenigen mit einer Epilepsiediagnose vor Abschluss des 6. Lebensjahres im Studienzeitraum stellt die Obergrenze von Cannabidiol eine genauere Schätzung dar.“</i></p> <p><i>„Im Verfahren von Cannabidiol aus dem Jahr 2021 [9] in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wurden 2566 bis 22 824 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation angegeben, wobei die Untergrenze als unsicher und die Obergrenze als Überschätzung bewertet wurde.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Zielpopulation für Fenfluramin im Lennox-Gastaut-Syndrom im Alter ab 2 Jahren in der GKV beträgt 2.109 bis 4.744 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Stellungnahme: Die im Rahmen des Dossiers definierte Zielpopulation stellt eine realistische Einschätzung der Anzahl der Patientinnen und</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland, die für eine Behandlung mit Fenfluramin in Frage kommen, dar. Dies wird dadurch begründet, dass gemäß des ILAE (International League Against Epilepsy) Positionspapiers zur Klassifikation von epileptischen Syndromen aus dem Jahr 2022 (7) das Lennox-Gastaut-Syndrom mit Beginn in der Kindheit der Kategorie entwicklungsbedingte, epileptische Enzephalopathien des Kindesalters zugeordnet wird. Das von Strzelczyk et al., 2021 (8) verwendete Diagnosekriterium in der engen Definition einer G40/G41 Kodierung vor dem sechsten Geburtstag ist zwingend notwendig, um von einer gesicherten Diagnose des Lennox-Gastaut Syndroms ausgehen zu können. Dies ist dadurch begründet, dass der Erkrankungsbeginn gemäß des ILAE Positionspapiers (7) in der Regel zwischen einem Alter von 18 Monaten bis 8 Jahren mit einer Spitze im Alter von 3 – 5 Jahren liegt. Ein Beginn in der zweiten Lebensdekade ist eher selten (7). Daher führt die Verwendung der breiten Definition mit späterem Erkrankungsbeginn fälschlicherweise zu einem Einschluss von Patientinnen und Patienten, die andere Epilepsiesyndrome aufweisen als das Lennox-Gastaut-Syndrom.</p> <p>Die Nutzung der breiten Definition als vorgeschlagene Obergrenze führt somit zu einer Überschätzung der Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Fenfluramin in Frage kommen, wie bereits vom IQWiG selbst angemerkt.</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesem Grund stellen die im Dossier vorgenommenen Berechnungen zur Zielpopulation eine realistische Einschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland dar, die für eine Behandlung mit Fenfluramin in Frage kommen, und sollten Verwendung finden. Eine signifikante Erhöhung der Obergrenze würde folglich zu einer maßlosen Überschätzung und nicht verordnungsgerechten Erfassung der tatsächlichen Zielpopulation führen.</p>	
<p>G-BA S. 30/31, Tab. 7 Fuß- note 7</p>	<p>Verzerrungspotential CGI-I (Recall-Bias)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Nutzenbewertung G-BA:</p> <p>Gemäß Tabelle 7 in der G-BA Nutzenbewertung vom 15.5.2023 wurde das Verzerrungspotenzial des Morbiditätsendpunktes CGI-I (Klinischer Gesamteindruck) als „unklar“ eingeschätzt.</p> <p>Der G-BA begründet diese Einschätzung wie folgt:</p> <p>„Ein erhöhtes Verzerrungspotential aufgrund eines Recall-Bias kann nicht ausgeschlossen werden. Die Erinnerungsperiode für den CGI-I betrug 3,5 Monate.“</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Morbiditätsendpunktes CGI-I (Clinical Global Impression Improvement; „Klinischer Gesamteindruck“) wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Ein möglicher Recall Bias führt hier zu keiner wesentlichen Verzerrung, weil in der Studie 4 (Studie 1601, Teil 1, Kohorte A) folgende Maßnahmen ergriffen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Randomisierung der Behandlungszuweisung für die Patientinnen und Patienten kontrolliert einen möglichen Recall Bias, da mit diesem in beiden Behandlungsarmen gleich umgegangen wird. - Als „Gedankenstütze“ wurden zu Baseline Symptome und Funktionalität der Patientinnen und Patienten dokumentiert (Siehe auch Studienprotokoll Abschnitt 7.1.2 „A paragraph describing symptoms and function at baseline will be document in the source file prior to rating“) (9). - Die „Gedankenstütze“ wurde auch im Cannabidiol Dossier zum Lennox-Gastaut-Syndrom in 2020 beschrieben und bei 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung zur Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks mittels CGI-I zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Fenfluramin und Placebo.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Bewertung der Endpunkte zum klinischen Gesamteindruck durch den G-BA berücksichtigt (10).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der klinische Gesamteindruck zu Studienende wurde auch in der Nutzenbewertung von Cannabidiol zum Lennox-Gastaut-Syndrom (2021) und zum Dravet Syndrom (2021), sowie in der Nutzenbewertung von Fenfluramin zum Dravet Syndrom (2021) vom G-BA akzeptiert, ohne einen Recall Bias zu adressieren (10–12). <p>Außerdem zeigen die folgend dargestellten konsistenten Ergebnisse über die Zeit, dass ein Recall Bias auszuschließen ist.</p> <p>Der klinische Gesamteindruck wurde zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben und dabei jeweils mit der Situation zu Baseline verglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visite 6 (nach 2 Wochen, Ende der Titrationsphase) • Visite 8 (nach 6 Wochen) • Visite 10 (nach 10 Wochen) • Studienende (nach 14 Wochen) <p>Die Betreuungspersonen wurden daher nicht erst nach 14 Wochen zum ersten Mal aufgefordert, den klinischen Gesamteindruck mit der vierwöchigen Baselineperiode zu vergleichen, sondern bereits</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>nach 2 Wochen (Visite 6). Zudem wurde diese Befragung im Studienverlauf mehrfach wiederholt. Dadurch war der klinische Gesamteindruck zum Zeitpunkt der Baselineperiode nicht erst in Woche 14 in der Erinnerung der Betreuungspersonen präsent.</p> <p>Der Vorteil von Fenfluramin zeigte sich bereits sehr früh im Studienverlauf und blieb bis zum Studienende erhalten. Zu allen Erhebungszeitpunkten – das heißt bereits am Ende der Titrationsphase nach 2 Wochen (Visite 6) und zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten bis einschließlich zum Studienende (nach 14 Wochen) – bestätigten sich die positiven Effekte von Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag auf den klinischen Gesamteindruck im Vergleich zu Placebo (Tabellen 1 und 2): Alle Konfidenzintervalle der jeweiligen relativen Risiken liegen im Bereich beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>Tabelle 1: Konfidenzintervalle der inversen relativen Risiken (Vergleich Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag vs. Placebo) nach Visite für den CGI-I Endpunkt „Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung)“</p> <table border="1" data-bbox="288 1161 1173 1351"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1161 734 1246">Visite (Zeit nach Baseline)</th> <th data-bbox="734 1161 1173 1246">95% Konfidenzintervall des relativen Risikos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1246 734 1302">6 (2 Wochen)</td> <td data-bbox="734 1246 1173 1302">[0,41; 0,74]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1302 734 1351">8 (6 Wochen)</td> <td data-bbox="734 1302 1173 1351">[0,30; 0,60]</td> </tr> </tbody> </table>	Visite (Zeit nach Baseline)	95% Konfidenzintervall des relativen Risikos	6 (2 Wochen)	[0,41; 0,74]	8 (6 Wochen)	[0,30; 0,60]	
Visite (Zeit nach Baseline)	95% Konfidenzintervall des relativen Risikos							
6 (2 Wochen)	[0,41; 0,74]							
8 (6 Wochen)	[0,30; 0,60]							

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table border="1" data-bbox="291 531 1171 635"> <tr> <td>10 (10 Wochen)</td> <td>[0,33; 0,65]</td> </tr> <tr> <td>Studienende (14 Wochen)</td> <td>[0,43; 0,85]</td> </tr> </table> <p data-bbox="291 651 577 675">Quelle: Tabelle 1.2.6.1 in (13)</p> <p data-bbox="291 746 1142 882">Tabelle 2: Konfidenzintervalle der inversen relativen Risiken (Vergleich Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag vs. Placebo) nach Visite für den CGI-I Endpunkt „Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung)“</p> <table border="1" data-bbox="291 890 1171 1185"> <thead> <tr> <th>Visite (Zeit nach Baseline)</th> <th>95% Konfidenzintervall des relativen Risikos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 (2 Wochen)</td> <td>[0,10; 0,53]</td> </tr> <tr> <td>8 (6 Wochen)</td> <td>[0,14; 0,54]</td> </tr> <tr> <td>10 (10 Wochen)</td> <td>[0,10; 0,47]</td> </tr> <tr> <td>Studienende (14 Wochen)</td> <td>[0,05;0,39]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1201 577 1225">Quelle: Tabelle 1.2.6.2 in (13)</p> <p data-bbox="291 1249 1171 1345">Die entsprechenden Analysen sind bereits im Modul 5 dargestellt und bestätigen den für Fenfluramin positiven Effekt für die beiden Endpunkte CGI-I „Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke</p>	10 (10 Wochen)	[0,33; 0,65]	Studienende (14 Wochen)	[0,43; 0,85]	Visite (Zeit nach Baseline)	95% Konfidenzintervall des relativen Risikos	6 (2 Wochen)	[0,10; 0,53]	8 (6 Wochen)	[0,14; 0,54]	10 (10 Wochen)	[0,10; 0,47]	Studienende (14 Wochen)	[0,05;0,39]	
10 (10 Wochen)	[0,33; 0,65]															
Studienende (14 Wochen)	[0,43; 0,85]															
Visite (Zeit nach Baseline)	95% Konfidenzintervall des relativen Risikos															
6 (2 Wochen)	[0,10; 0,53]															
8 (6 Wochen)	[0,14; 0,54]															
10 (10 Wochen)	[0,10; 0,47]															
Studienende (14 Wochen)	[0,05;0,39]															

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder sehr starke Verbesserung)“ und CGI-I „Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung)“.</p> <p>Die aufgeführten Argumente sprechen gegen einen relevanten Einfluss eines Recall Bias bezüglich der CGI-I-Endpunkte und lassen die im Dossier beschriebene Quantifizierung des Zusatznutzens samt Aussagesicherheit zu.</p>	
<p>G-BA S. 30/31, Tab. 7 Fuß- note 8</p>	<p>Verzerrungspotential CGI-I (Imbalancen der Krankheitsausprägung oder der Baselinewerte des Endpunktes)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Nutzenbewertung G-BA:</p> <p><i>„Trotz adäquatem Randomisierungsprozess wurden zu Baseline Imbalancen in der Häufigkeit von Anfällen zwischen den Gruppen beobachtet, die als Imbalancen in der Krankheitsausprägung interpretiert werden können. In der Auswertung dieses Endpunktes wurden die Anfallshäufigkeiten zu Baseline oder die Baselinewerte des Endpunktes nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Morbiditätsendpunktes CGI-I (Klinischer Gesamteindruck) wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Stellungnahme:</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung in der Zeile darüber verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mögliche Imbalancen bzgl. des Endpunktes CGI-I (Klinischer Gesamteindruck) zu Baseline können nicht spezifiziert werden, da der CGI-I zu Baseline per definitionem nicht erhoben werden kann. In der Studie wurde zwar eine „Gedankenstütze“ für die Symptome und die Funktionalität der Patientinnen und Patienten zu Baseline dokumentiert, diese entspricht aber nicht einer Ausprägung der 7-Punkte-Skala zur Verbesserung im Vergleich zu Baseline des CGI-I. Daher kann eine Imbalance bzgl. des Endpunktes zu Baseline in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Die zufälligen Imbalancen in der Krankheitsausprägung führen zu keinem „unklaren“ oder „hohen“ Verzerrungspotential.</p> <p>In einer zusätzlichen Analyse (14) wurde in den logistischen Modellen eine Kovariate zur Häufigkeit der motorischen Anfälle zu Baseline ergänzt, um dieser Imbalance Rechnung zu tragen. Auch diese nach „Anzahl zählbarer motorischer Anfälle zu Baseline“ zusätzlich adjustierten Analysen bestätigen die für Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag positiven Effekte für die beiden Endpunkte CGI-I „Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung)“ und CGI-I „Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung)“.</p> <p>Wie aus den Tabellen 3 und 4 hervorgeht, lässt sich anhand aller Konfidenzintervalle der jeweiligen relativen Risiken eine spürbare</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Linderung der Erkrankung der individuellen Patientin bzw. des individuellen Patienten ableiten, so dass folglich sowohl gemäß G-BA Verfahrensordnung als auch gemäß IQWiG Methodenpapier (1, 15) ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitbar ist.</p> <p>Tabelle 3: Konfidenzintervalle der inversen relativen Risiken (Vergleich Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag vs. Placebo) nach Visite für den CGI-I Endpunkt „Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung)“</p> <table border="1" data-bbox="293 826 1169 1126"> <thead> <tr> <th>Visite (Zeit nach Baseline)</th> <th>95% Konfidenzintervall des relativen Risikos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 (2 Wochen)</td> <td>[0,40;0,72]</td> </tr> <tr> <td>8 (6 Wochen)</td> <td>[0,30;0,60]</td> </tr> <tr> <td>10 (10 Wochen)</td> <td>[0,33;0,65]</td> </tr> <tr> <td>Studienende (14 Wochen)</td> <td>[0,43;0,83]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Tabelle 1.2.6.7 in (16)</p>	Visite (Zeit nach Baseline)	95% Konfidenzintervall des relativen Risikos	6 (2 Wochen)	[0,40;0,72]	8 (6 Wochen)	[0,30;0,60]	10 (10 Wochen)	[0,33;0,65]	Studienende (14 Wochen)	[0,43;0,83]	
Visite (Zeit nach Baseline)	95% Konfidenzintervall des relativen Risikos											
6 (2 Wochen)	[0,40;0,72]											
8 (6 Wochen)	[0,30;0,60]											
10 (10 Wochen)	[0,33;0,65]											
Studienende (14 Wochen)	[0,43;0,83]											

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Tabelle 4: Konfidenzintervalle der inversen relativen Risiken (Vergleich Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag vs. Placebo) nach Visite für den CGI-I Endpunkt „Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung)“</p> <table border="1" data-bbox="293 683 1171 986"> <thead> <tr> <th>Visite (Zeit nach Baseline)</th> <th>95% Konfidenzintervall des relativen Risikos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 (2 Wochen)</td> <td>[0,10;0,53]</td> </tr> <tr> <td>8 (6 Wochen)</td> <td>[0,14;0,53]</td> </tr> <tr> <td>10 (10 Wochen)</td> <td>[0,10;0,47]</td> </tr> <tr> <td>Studienende (14 Wochen)</td> <td>[0,05;0,38]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Tabelle 1.2.6.8 in (16)</p> <p>Die aufgeführten zusätzlichen Daten zum Verzerrungspotential CGI-I lassen die beschriebene Quantifizierung eines beträchtlichen Zusatznutzens einschließlich einer hohen Aussagesicherheit zu.</p>	Visite (Zeit nach Baseline)	95% Konfidenzintervall des relativen Risikos	6 (2 Wochen)	[0,10;0,53]	8 (6 Wochen)	[0,14;0,53]	10 (10 Wochen)	[0,10;0,47]	Studienende (14 Wochen)	[0,05;0,38]	
Visite (Zeit nach Baseline)	95% Konfidenzintervall des relativen Risikos											
6 (2 Wochen)	[0,10;0,53]											
8 (6 Wochen)	[0,14;0,53]											
10 (10 Wochen)	[0,10;0,47]											
Studienende (14 Wochen)	[0,05;0,38]											
G-BA S. 47, Z. 9 - 12	<p>Einschlusskriterien Studienpopulation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Nutzenbewertung G-BA:</p> <p><i>„Die Studienpopulation ist auf Betroffene, die mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufwiesen, beschränkt. Die</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.										

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>maximale Altersgrenze lag bei 35 Jahren. Daten für Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Sturzanfallshäufigkeit und für ältere Personen liegen nicht vor.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studienpopulation ist auf Betroffene, die mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufwiesen, beschränkt. Die maximale Altersgrenze lag bei 35 Jahren.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Daten zu Patientinnen und Patienten > 35 Jahre</p> <p>Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene, im Kindesalter beginnenden und lebenslang andauernde, entwicklungsbedingte, epileptische Enzephalopathie (7). Daher ist es wichtig, in klinischen Studien zum Lennox-Gastaut-Syndrom die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu untersuchen. Dies ist im Rahmen der Zulassungsstudie für Fenfluramin erfolgt (17).</p> <p>Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich die Krankheitsmechanismen zwischen Erwachsenen über bzw. unter 35 Jahren unterscheiden. Daher wurde die untersuchte Erwachsenenstichprobe von der EMA akzeptiert und das von der EMA zugelassene Anwendungsgebiet enthält keine</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alterseinschränkung auf Patientinnen und Patienten unter 35 Jahren (18).</p> <p>Aufgrund der Schwere der Erkrankung sind Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom in der Regel lebenslang auf die Unterstützung durch ihre Betreuungsperson angewiesen oder in Pflegeeinrichtungen untergebracht (8, 19). Dieser Umstand erschwert die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten im Alter von > 35 Jahren. Zudem würde die im Erkrankungsverlauf zunehmende Multimorbidität und deren Behandlung die Berücksichtigung zusätzlicher Confounder erforderlich machen. Eine adäquat gepowerte Studie würde dann die Rekrutierung einer unrealistisch großen Anzahl von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern erfordern.</p> <p>Daten zu Patientinnen und Patienten mit geringerer Sturzanfallshäufigkeit</p> <p>Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine sehr schwere Form der Epilepsie. Die Therapie der epileptischen Anfälle ist besonders herausfordernd, da die Anfälle meist therapierefraktär sind und vollständige Anfallsfreiheit oft nicht erreicht werden kann (2). Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben sehr häufige und sehr schwere epileptische Anfälle.</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Mindestanforderung von 8 Sturzanfällen in 4 Wochen wurde gewählt, um klinisch relevante Veränderungen sehen und Behandlungseffekte nachweisen zu können. Es zeigte sich, dass der Median in der Studie 4 (Teil 1) mit 83 bzw. 53 Sturzanfällen in der 4-wöchigen Baselinephase (Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und Placebo) weit über der Anzahl von 8 Sturzanfällen/4 Wochen lag. Im Maximum traten sogar 1803 bzw. 1761 Anfälle während dieser Studienphase auf (Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag und Placebo). Dies spiegelt die für das Lennox-Gastaut-Syndrom beschriebene Krankheitsschwere wider und zeigt die bei diesem Syndrom vorhandene interindividuelle Variabilität. Aber auch intraindividuell kann die Anfallsfrequenz von Woche zu Woche schwanken. Es gibt keine Hinweise in der Literatur, die annehmen lassen, dass Patientinnen und Patienten mit einer niedrigeren Frequenz von Sturzanfällen ein anderes Ansprechen auf Fenfluramin aufweisen als es die in der Studie 4 (Teil 1) untersuchte Population zeigte. Dementsprechend war die Frequenz der Sturzanfälle zu Baseline wie in Modul 4 (20) dargestellt auch kein Effektmodifikator. Eine Einschränkung des Anwendungsgebietes auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 8 Sturzanfällen erfolgte im Rahmen der Zulassung nicht.</p> <p>Insgesamt werden die in den Zulassungsstudien zu Fenfluramin in Bezug auf das Alter und die Mindestanzahl an Sturzanfällen</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gewählten Einschlusskriterien als zielführend angesehen. Sie führen nicht zu einer Einschränkung der Behandlung mit Fenfluramin für Patientinnen und Patienten, die älter als 35 Jahre sind oder weniger als 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufweisen.</p>	
<p>G-BA S. 16, Z. 36 – 41 S. 17, Z. 5 – 8 S. 17, Z. 22 – 23</p>	<p>Operationalisierung von Sturzanfällen Anmerkung: Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Hinsichtlich der Operationalisierung der Sturzanfälle ist anzumerken, dass aus den Unterlagen nicht eindeutig nachvollziehbar ist, ob nur Anfälle, die zu Stürzen geführt haben, oder auch Anfälle, die zu Stürzen geführt hätten, wenn die Position eine andere wäre, in den Auswertungen der Sturzanfälle enthalten sind. Beides wurde erfasst, jedoch ist unklar, ob die Dokumentation im Tagebuch für tatsächliche und potentielle Stürze separat erfolgte.“</i> <i>„Einschränkend ist hinsichtlich der Sturzanfälle anzumerken, dass Unsicherheiten bestehen, inwieweit die Einschätzung der Betreuungsperson, ob ein Anfall zu einem Sturz hätte führen können, wenn die Position eine andere gewesen wäre, valide erfolgte.“</i></p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden die Ergebnisse zu den Sturzanfällen nur ergänzend abgebildet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Sturzanfälle sind in der Gesamtschau zur Ableitung eines Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p>Stellungnahme: Insgesamt erkennt der G-BA die Patientenrelevanz der Reduktion der Häufigkeit von epileptischen Anfällen – und hier schließt er die Sturzanfälle ausdrücklich ein – an (s. S. 16, (21)). Seine Kritik bezieht sich auf die Operationalisierung des entsprechenden Endpunktes. Die geäußerten Bedenken lassen sich jedoch durch die Methodik in der Erfassung der Sturzanfälle entkräften.</p> <p>Sturzanfälle sind sowohl für Patientinnen und Patienten, als auch für das familiäre Umfeld, extrem beeinträchtigende und belastende Anfälle. Durch den plötzlichen, unerwarteten Sturz können Sturzanfälle zu schweren Verletzungen führen. Um dies zu verhindern, müssen die Patientinnen und Patienten durch Maßnahmen wie Helm, Gesichtsschutz und/oder Rollstuhl geschützt werden. Diese Schutzmaßnahmen führen jedoch zu deutlichen Einschränkungen in der Mobilität der Patientinnen und Patienten. Die Kontrolle von Sturzanfällen ist ein wesentliches Ziel der medikamentösen Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms. Dies</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wiederum erklärt, warum die Reduktion von Sturzanfällen ein primärer Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien zum Lennox-Gastaut-Syndrom ist und Akzeptanz bei den Zulassungsbehörden findet.</p> <p>In den im Nutzendossier beschriebenen klinischen Studien zählten folgende Anfallsformen zu den Sturzanfällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • generalisiert tonisch-klonische Anfälle • sekundär generalisiert tonisch-klonische Anfälle • tonische Anfälle • atonische Anfälle • tonisch/atonische Anfälle <p>Um eine valide Erfassung von Sturzanfällen zu gewährleisten, wurde in der Studie 4 (Teil 1) folgendes Vorgehen gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sammeln von Anfallstypen: Vor Studienbeginn wurden gemeinsam mit dem Investigator die durch die Betreuungsperson beschriebenen individuellen „Anfallstypen“ der Patientinnen und Patienten identifiziert. • Klassifizierung der Anfallstypen: Dann wurde jeder dieser identifizierten Anfallstypen durch den Investigator in Abhängigkeit von Anfallsbeginn, Anfallssemiologie und Symptomen klassifiziert als z.B. generalisiert tonisch- 	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klonischer, atonischer, tonischer etc. Anfall. Eine Patientin / ein Patient konnte mehrere Anfallstypen innerhalb derselben Anfallsklasse haben: z.B. konnte eine Patientin / ein Patient einen tonischen Anfallstyp haben, der zu einer vollständigen Versteifung des Körpers führt, sowie einen weiteren tonischen Anfallstyp, welcher sich als symmetrisches Heben der Arme manifestiert. Die Klassifizierung der Anfallstypen wurde durch das Epilepsy Study Consortium (ESC) geprüft und freigegeben. Das ESC war eine unabhängige Gruppe von Epileptologinnen und Epileptologen aus akademischen medizinischen Forschungszentren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisung der Kategorie „Sturz“/„kein Sturz“: In einem nächsten Schritt wurde jedem Anfallstyp durch den Investigator die Bezeichnung „Sturz“ („drop“) oder „kein Sturz“ („non-drop“) zugewiesen. Diese Zuweisung wurde ebenfalls durch das ESC geprüft und freigegeben. Ein Anfall, dem die Bezeichnung „Sturz“ zugewiesen wurde, ist in Übereinstimmung mit der Definition im Studienprotokoll ein Anfall, der den gesamten Körper, den Rumpf oder den Kopf betrifft und zu einem Sturz, einer Verletzung, einem Zusammensacken auf einem Stuhl oder einem Aufprall des 	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kopfes auf eine Oberfläche führt oder der je nach der Position des Patienten zum Zeitpunkt des Anfalls zu einem Sturz oder einer Verletzung hätte führen können (S. 63 in (17)).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finale Identifizierung Sturzanfälle: Alle Anfallstypen, die als generalisiert tonisch-klonisch, sekundär generalisiert tonisch-klonisch, tonisch, atonisch oder tonisch-atonisch klassifiziert waren <u>UND</u> die Zuweisung „Sturz“ erhalten hatten, wurden als „Sturzanfälle“ kategorisiert. Auch hier erfolgte die Prüfung und Freigabe über das ESC. Nur diese Sturzanfälle wurden in die Analysen zum primären Endpunkt der Studie einbezogen. <p>Dieses Vorgehen fand vor Studienbeginn statt und wurde immer dann wiederholt, wenn bei einer Patientin / einem Patienten neue individuelle Anfallstypen hinzukamen.</p> <p>Ein tatsächlicher Sturz musste zur Klassifizierung eines Sturzanfalls nicht erfolgen, weil durch die vorangegangenen aufwendigen und gewissenhaften Analysen der Anfallstypen über die Bezugsperson, über den Investigator und über die Expertinnen und Experten des ESC das höchstmögliche Maß an Validität und Sicherheit zur Klassifikation und Erfassung der Sturzanfälle gewährleistet war. Selbstverständlich war zu jeder Zeit der Schutz und die</p>	

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unversehrtheit der Patientinnen und Patienten vorrangig. Daher wurden Stürze im Rahmen von Sturzanfällen durch entsprechende Maßnahmen verhindert. Daraus ergibt sich auch, dass eine getrennte Analyse von Sturzanfällen mit oder ohne tatsächlichen Sturz nicht erfolgte.</p> <p>Durch die vorangehend beschriebene Vorgehensweise wurde in der Studie 4 (Teil 1) die bestmögliche Operationalisierung der Sturzanfälle sichergestellt.</p>	
G-BA S.17, Z. 9 - 10	<p>Responseschwellen zur Reduktion der Anfallshäufigkeit</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung des G-BA</p> <p><i>„Zur Validität der verwendeten Responseschwellen für die Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit von Anfällen legt der pU keine Unterlagen vor.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zur Validität der verwendeten Responseschwellen für die Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit von Anfällen wird auf die EMA Guidance (2010) (22) „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ verwiesen.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>Der Stellungnahme ist die EMA Guidance (2010) „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ angehängt (22). Darin geht aus Abschnitt 4.3.1 die Relevanz dieser Schwellenwerte hervor.</p> <p>Daher ist die Validität der im Dossier verwendeten Responseschwellen zur Reduktion der Häufigkeit von Anfällen gegeben und die Analyse mittels Responseschwellen wurde auch vom G-BA berücksichtigt.</p> <p>Bislang wurden fehlende Dokumente des pharmazeutischen Unternehmers zur Validität der Responseschwellen zur Reduktion der Häufigkeit von Anfällen in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren (z.B. Cannabidiol Lennox-Gastaut-Syndrom, 2021; (10) vom G-BA nicht kommentiert.</p>	<p>um > 0 %, ≥ 25 % und ≥ 50 % jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fenfluramin gegenüber Placebo.</p> <p>Bei den Analysen mit einer Responseschwelle von ≥ 75 % und ≥ 100 % konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungsarmen festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 50, Z. 18 – 20	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung des G-BA <i>„Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung (z. B. Status epilepticus, Steigerung in der Anfallshäufigkeit oder -Dauer, Auftreten neuer Anfallstypen) umfassen können.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p> <p>Stellungnahme: Die Abgrenzung von unerwünschten Ereignissen, die der Grunderkrankung zuzuschreiben sind, gestaltet sich beim Lennox-Gastaut-Syndrom als schwierig. Beispielsweise könnte eine während der Studie auftretende psychiatrische Auffälligkeit bedingt sein durch die Grunderkrankung, aber auch durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Studienmedikament • die antikonvulsive Begleitmedikation • eine bestehende Begleiterkrankung und/oder 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Zogenix GmbH (ein Unternehmen der UCB-Gruppe)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• die Begleitmedikation für eine bestehende Begleiterkrankung <p>Die Vielgestaltigkeit der Symptomatik, der bestehenden Begleiterkrankungen und der Begleitmedikationen beim Lennox-Gastaut-Syndrom macht eine eindeutige Zuordnung zur Grunderkrankung bei fast allen unerwünschten Ereignissen schwierig.</p> <p>Aus diesen Gründen wurde die Kategorisierung von unerwünschten Ereignissen der Grunderkrankung nicht vorgenommen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 07.04.2023; 2023 [Stand: 05.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf.
2. Bast T. Lennox-Gastaut-Syndrom: Wie behandeln? Zeitschrift für Epileptologie 2021; 34(2):136–45. doi: 10.1007/s10309-021-00396-2.
3. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. CNS Drugs 2021; 35(1):61–83. doi: 10.1007/s40263-020-00784-8.
4. Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. J Multidiscip Healthc 2014; 7:441–8. doi: 10.2147/JMDH.S69300.
5. Arzimanoglou A., French J, T Blume W.T., Cross H. J., Ernst J.-P., Feucht M. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol 2009:82–93.
6. Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: New treatments and treatments under investigation. Rev Neurol (Paris) 2020; 176(6):444–7. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.364.
7. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022; 63(6):1398–442. doi: 10.1111/epi.17241.
8. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. Epilepsy Behav 2021; 115:107647. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107647.
9. Zogenix International Limited. Study ZX008-1601: A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS: Clinical Study Protocol Part 1 Cohort A; 2019.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B; 2021 [Stand: 05.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4076/2020-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-596.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO - Wirkstoff: Fenfluramin; 2021 [Stand: 05.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4423/2021-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Fenfluramin_D-642.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO - Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A; 2021 [Stand: 05.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4082/2020-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-595.pdf.

13. Zogenix GmbH. (Ein Unternehmen der UCB-Gruppe) - Studie 4, Teil 1 und 2 - eigene Berechnungen; 2022.
14. Zogenix GmbH. (Ein Unternehmen der UCB-Gruppe) - Eigene Berechnungen zum CGI-I (Tabelle A1); 2023.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2022 [Stand: 05.06.2023]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
16. Zogenix GmbH. (Ein Unternehmen der UCB-Gruppe) - Eigene Berechnungen zum CGI-I (Tabellen 1.2.6.7-1.2.6.9); 2023.
17. Zogenix International Limited. Study ZX008-1601: A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults with LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults with LGS: Clinical Study Report Part 1 Cohort A, incl. Appendices; 2021.
18. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
19. Samanta D. Management of Lennox-Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy Behav* 2021; 114(Pt A):107612. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107612.
20. Zogenix GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fenfluramin (Fintepla®). Modul 4B; 2023 [Stand: 05.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6395/2023_02_15_Modul4B_Fenfluramin.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Fenfluramin; Neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre; 2023 [Stand: 05.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6396/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fenfluramin_D-910.pdf.
22. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders: CHMP/EWP/566/98 Rev.2, Committee for medicinal products for human use (CHMP); 2010 [Stand: 05.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	25.05.2023
Stellungnahme zu	Fenfluramin/Fintepla® (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre; Vorgangsnummer 2023-02-15_D-910)
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i> <i>Edmund-Rumpler-Straße 3</i> <i>60549 Frankfurt</i>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Strzelczyk & Schubert-Bast aus dem Jahr 2020 (<i>Strzelczyk & Schubert-Bast, 2020</i>) auf den therapeutischen Stellenwert des Wirkstoffs Rufinamid ein:</p> <p>„In der Zweitlinientherapie folgen die für das Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassenen Substanzen Rufinamid, Cannabidiol und Topiramate, sowie die für die Behandlung des Syndroms nicht zugelassenen Substanzen Levetiracetam, Zonisamid, Perampanel und Brivaracetam.“ (<i>Zogenix Limited, 2023b</i>)</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) befasst sich in ihrer Leitlinie „<i>Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter</i>“ ebenfalls mit der medikamentösen Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms. Eine Empfehlung, Rufinamid erst in der zweiten Therapielinie einzusetzen, gibt die DGN jedoch nicht ab (<i>DGN, 2017</i>). Auch aus dem o.g. Anwendungsgebiet von Rufinamid geht keine Einschränkung auf bestimmte Therapielinien hervor.</p> <p>Eisai bittet den G-BA, dies zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. DGN (2017). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Stand April 2017. Data on file.
2. Eisai GmbH (2020). Fachinformation Inovelon® 100mg/200mg/400mg Filmtabletten. Stand Mai 2010. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 23.05.2023.
3. Strzelczyk & Schubert-Bast (2021). Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. CNS Drugs 2021; 35(1):61–83. doi: 10.1007/s40263-020-00784-8. Data on file.
4. Zogenix Limited (2023a). Fachinformation Fintepla® Fintepla® 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand Januar 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 23.05.2023.
5. Zogenix Limited. (2023b). Modul 3, Nutzendossier zum Wirkstoff Fenfluramin, Verfahrensnummer 2023-02-15-D-910. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6394/2023_02_15_Modul3B_Fenfluramin.pdf. Aufgerufen am: 23.05.2023.

5.3 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH

Datum	2. Juni 2023
Stellungnahme zu	Fenfluramin (Fintepla®)
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2023 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden gem. § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo für den Wirkstoff Fenfluramin (Fintepla®) in dem Anwendungsgebiet „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.“ veröffentlicht.</p> <p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) arbeitet an der Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung seltener entwicklungsbedingter und epileptischer Enzephalopathien, u.a. für das Lennox-Gastaut-Syndrom, und ist somit gemäß 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 Verfo als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt.</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Fenfluramin.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA Nutzenbewertung</p> <p><i>Die Studienpopulation ist auf Betroffene, die mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufwiesen, beschränkt. Die maximale Altersgrenze lag bei 35 Jahren. Daten für Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Sturzanfallshäufigkeit und für ältere Personen liegen nicht vor.</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Bei dem Lennox-Gastaut-Syndrom handelt es sich um eine kindliche Enzephalopathie (1). Daher vertritt Takeda die Auffassung, dass auf Basis der in die Zulassungsstudie eingeschlossenen Altersgruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
	<p>G-BA Nutzenbewertung</p> <p><i>Die Studienpopulation ist auf Betroffene, die mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufwiesen, beschränkt. Die maximale Altersgrenze lag bei 35 Jahren. Daten für Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Sturzanfallshäufigkeit und für ältere Personen liegen nicht vor.</i></p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Die European Medicines Agency (EMA) führt in ihrem Leitfaden zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen aus, dass „eine ausreichend hohe Anfallshäufigkeit über eine entsprechend ausreichend lange Baseline-Periode“ als Basis für die Untersuchung von Veränderungen der Anfallsfrequenz vorliegen soll (2). Vor diesem Hintergrund erachtet Takeda es als adäquat, auf Basis der Definition einer Mindest-Anfallshäufigkeit eingeschlossene Studienpopulation die Wirksamkeit und Sicherheit von Fenfluramin im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine.</p>	
	<p>Endpunkt Hospitalisierung</p> <p>G-BA Nutzenbewertung</p> <p><i>Bewertung</i></p> <p><i>Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar.</i></p> <p><i>Es ist nicht beschrieben, wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde, z. B. ob dafür eine Aufnahme über</i></p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nacht oder über einen bestimmten Zeitraum notwendig war oder ob eine ambulante oder teilstationäre Aufnahme ausreichte.</i></p> <p>Anmerkung Takeda: Eine Hospitalisierung ist unabhängig davon, ob es sich um eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Aufnahme handelt, als patientenrelevantes Ereignis zu werten. Daher sollte dies nicht als Limitation in der Betrachtung des Endpunktes gewertet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Hospitalisierung ist zur Bewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord.* 2011;13 Suppl 1:S3-13.
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Draft version.2018.

5.4 Stellungnahme der DGfE und derDGN

Datum	<< Mai 2022>>
Stellungnahme zu	<< Fenfluramin 2023-02-15_D-910 >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Lennox-Gastaut-Syndrom und das Dravet-Syndrom sind seltene und in aller Regel schwer verlaufende Epilepsiesyndrome, die im Säuglings-/Kleinkindesalter beginnen und sich über die gesamte Lebensdauer erstrecken (Wallace et al. 2016, Verrotti et al. 2018). Während es sich bei dem Dravet-Syndrom um eine genetische Entität (Gataullina und Dulac 2017) handelt, stellt das Lennox-Gastaut-Syndrom ein Epilepsiesyndrom dar, das ätiologisch heterogen ist. Beide Syndrome vereint eine hohe Anfallslast mit einer Vielzahl verschiedener Anfallsarten mit Bewusstseinsverlust und Stürzen. Die Anfälle gehen mit einem hohen Verletzungspotential einher bis hin zum "sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)". In vielen Fällen besteht eine starke Neigung zum Status epilepticus mit ebenfalls deutlich erhöhter Mortalität. Die epileptischen Anfälle sind in der Regel mit einer relevanten Komorbidität assoziiert, die eine körperliche und geistige Behinderung umfasst. Insgesamt zeige sich eine sehr hohe Burden-of-Illness für die Betroffenen mit LGS sowie deren Familienangehörige und Betreuende (Strzelczyk et al. 2023).</p> <p>Ein weiteres Charakteristikum beider Epilepsiesyndrome ist deren äußerst schwierige Therapierbarkeit der Anfälle. Mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapeutika ist eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit und –schwere nur schwer und selten möglich. Anfallsfreiheit als oberstes Ziel der Epilepsitherapie ist in diesen beiden</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epilepsiesyndromen mit derzeitigen Mitteln leider kein realistisches Therapieziel. Allein dieser Grund belegt den großen Bedarf an neuen Therapieformen beim Lennox-Gastaut-Syndrom.</p> <p>Wie bei den übrigen Epilepsien ist die Therapie bei LGS hoch individuell zu gestalten. Eine Hierarchisierung verschiedener zur Verfügung stehender Anfallssuppressiva (entspricht den früheren Begriffen Antikonvulsiva und Antiepileptika) oder gar eine Standardtherapie bzw. standardisierte Therapiekaskaden lassen sich derzeit nicht definieren. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen lassen sich bei den Betroffenen nicht von vornherein vorhersagen. Da die Wirksamkeit der bisherigen Anfallssuppressiva bei diesen Epilepsien begrenzt ist, verbleibt nur eine kleine Gruppe von Patienten dauerhaft mit einem Anfallssuppressivum behandelt, das überzeugend eine persistierende Wirkung in dem individuellen Fall gezeigt hat.</p> <p>Als Konsequenz der individualisierten Epilepsietherapie wurden am 25.04.2013 "Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) (www.dgfe.org) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika" veröffentlicht. Die Grundzüge dieser Empfehlungen lassen sich auch auf das Lennox- Gastaut-Syndrom anwenden. Die DGfE schlägt auch hier vor, bei der Bewertung neu zugelassener Anfallssuppressiva durch den G-BA einen Nutzen und Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde.</p> <p>Letztendlich können dann erst mehrjährige Beobachtungen in der unkontrollierten Postmarketing-Phase den klinischen Mehrwert hinsichtlich Wirkung und Sicherheit verlässlicher darstellen.</p> <p>Fenfluramin wurde für Patienten mit LGS ab 2 Jahre als adjuvante Therapie in Kombination mit anderen Anfallssuppressiva zugelassen.</p> <p>Diese Zulassung beruhte auf den Daten einer randomisiert-kontrollierten Studie (NCT03355209), in der eine signifikante Reduktion von Sturzanfällen gezeigt werden konnte. Zudem zeigte sich eine relevante Abnahme der generalisiert tonisch-klonischen Anfälle (Knupp et al. 2022). Beide Anfallstypen sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet.</p> <p>DGfE und DGN sind der Meinung, dass die vorgelegten Studien belegen, dass Fenfluramin in der individualisierten Therapie des LGS einen klinischen Mehrwert haben kann und sieht seinen Nutzen durch die Ergebnisse der Zulassungsstudien als belegt an.</p> <p>Aufgrund des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils von Fenfluramin unterstützten DGfE und DGN das Programm für einen kontrollierten</p>	<p>Fintepla wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.</p> <p>Für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der RCT Studie 1601 vor, in der Fenfluramin über einen Zeitraum von 14 Wochen gegenüber Placebo verglichen wurde.</p> <p>In der Studie trat ein Todesfall im Interventionsarm auf.</p> <p>Für den Morbiditätspunkt „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 %, ≥ 25 % und ≥ 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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zugang, bis die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Fenfluramin im Anwendungsgebiet besser beurteilbar ist.</p> <p>Die DGfE bietet weiter eine konstruktive Zusammenarbeit mit dem G-BA bei der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung neuer Therapien zum Wohle der Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien an.</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ergaben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede (QOLCE -Fragebogen) zwischen der Behandlung mit Fenfluramin und Placebo.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigten sich weder bei den schweren und noch bei den schwerwiegenden UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fenfluramin und Placebo.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fenfluramin festgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGfE/DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

- 1 Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2017;44:58-64.
- 2 Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, Guerrini R, Zuberi SM, Nabbout R, Riney K, Shore S, Agarwal A, Lock M, Farfel GM, Galer BS, Gammaitoni AR, Davis R, Gil-Nagel A. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2022;79:554-564.
- 3 Strzelczyk A, Zuberi SM, Striano P, Rosenow F, Schubert-Bast S. The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18:42.4
- 4 Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Franzoni E, Liso P, Vigevano F, Curatolo P. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2018;63:17-25.
- 5 Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatric drugs* 2016;18:197-208.

5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	05.06.2023
Stellungnahme zu	Fenfluramin (Fintepla)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2023 eine Nutzenbewertung zu Fenfluramin (Fintepla) von Zogenix GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Fenfluramin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen bei Patient:innen ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika. Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse führt die Geschäftsstelle positive Effekte bei der Häufigkeit motorischer Anfälle und klinischem Gesamteindruck auf. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Berücksichtigung des klinischen Gesamteindrucks zu begrüßen</p> <p>Der Endpunkt klinischer Gesamteindruck wurde mittels der Clinical Global Impression – Improvement-Scale (CGI-I) erhoben und wurde in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dies ist positiv zu bewerten, da hier die kognitiven Beeinträchtigungen, die verzögerte Entwicklung und das zum Teil junge Alter der Patient:innen berücksichtigt und somit eine Einschätzung durch die Betreuungsperson als angemessen und adäquat bewertet wurde. Der pragmatische Umgang unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität ist zu begrüßen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Fenfluramin (D-910)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 26. Juni 2023

von 11:09 Uhr bis 11:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Zogenix GmbH**, ein Unternehmen der UCB-Gruppe (**UCB**):

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Balkaya

Herr Dr. Brunnert

Herr Dr. Jöres

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai)**:

Frau Stern

Herr Dr. Goldmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (Takeda)**:

Herr Kaya

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE)/Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)**:

Frau PD Dr. von Spiczak (nicht zugeschaltet)

Herr Prof. Dr. Hamer

Herr Prof. Dr. Strelcyk

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 11:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit leichter Verspätung, wofür ich um Entschuldigung bitte: Die vorige Anhörung hat länger gedauert. Im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA ist Montag Anhörungstag. Wir fahren fort mit Fenfluramin, einem Orphan zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms, Add-on-Therapie, älter gleich zwei Jahre.

Wir haben im Verfahren als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Mai 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Zogenix GmbH Stellung genommen hat. Zum anderen gibt es eine gemeinsame Stellungnahme von den Fachgesellschaften, der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, außerdem Stellungnahmen von Eisai GmbH und Takeda Pharma Vertriebs GmbH & Co. KG als pharmazeutische Unternehmen und eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie üblich die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Dehmlow, Frau Dr. Balkaya, Herr Dr. Brunnert und Herr Dr. Jöres zugeschaltet, als wissenschaftliche Stellungnehmer Herr Professor Dr. Hamer und Herr Professor Dr. Strelcyk, ferner Herr Dr. Goldmann von Eisai, Herr Kaya und Herr Dr. Kudernatsch von Takeda sowie Herr Bussiliat vom vfa. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Wer möchte sich einführend für den pharmazeutischen Unternehmer äußern? – Bitte, Frau Dr. Dehmlow.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, heute von Monheim am Rhein aus mit Ihnen über die Erweiterung des Anwendungsgebietes von Fenfluramin für das Lennox-Gastaut-Syndrom zu sprechen. Ich möchte Ihnen zunächst das Team für Zogenix vorstellen, das in der Folge der Firmenakquisition von Zogenix durch uns im letzten Jahr von UCB-Mitarbeitenden repräsentiert wird.

Herr Dr. Lars Jöres ist aus dem Bereich Versorgungsforschung und heute für Aspekte zur Epidemiologie und zur Zielpopulation von Fenfluramin zuständig. Herr Dr. Marcus Brunnert, Statistiker, steht heute für methodische Fragen zum Fenfluramin-Dossier zur Verfügung. Frau Dr. Sonja Balkaya ist heute unsere Ansprechpartnerin für medizinische Fragen und Fragen zum Nutzendossier. Mein Name ist Dr. Carola Dehmlow, und ich bin bei UCB für die Nutzenbewertung verantwortlich.

Heute geht es um unser Präparat Fenfluramin. In der EU ist es mit Orphan-Drug-Status für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von zwei Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika zugelassen. Das Nutzenbewertungsverfahren zum Dravet-Syndrom wurde 2020 mit der Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens abgeschlossen. Nun sind wir nach der Erteilung der Indikationserweiterung für das Lennox-Gastaut-Syndrom also zum zweiten Mal bei Ihnen.

Auch das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene und sehr schwere Form der Epilepsie. Sie beginnt im Kindesalter und besteht lebenslang. In Deutschland sind etwa zwischen 2.000 und 5.000 GKV-Patientinnen und -Patienten von dieser Erkrankung betroffen. Die betroffenen Kinder und Erwachsenen leiden unter einer Vielzahl verschiedener und hoch therapieresistenter Anfallsformen. Besonders hervorzuheben sind die Sturzanfälle, die ein hohes Verletzungsrisiko bergen. Neben den therapieresistenten Anfällen treten beim Lennox-Gastaut-Syndrom auch schwere kognitive Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten auf. Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom können aufgrund der Schwere der Erkrankung kein eigenständiges Leben führen. Sie sind dauerhaft auf die Unterstützung ihrer Bezugspersonen angewiesen, was zu großen familiären Belastungen führt.

In der Behandlung des therapieresistenten und folgenschweren Lennox-Gastaut-Syndroms werden die Patientinnen und Patienten in der Regel mit einer Kombination verschiedener Antikonvulsiva patientenindividuell therapiert. Aufgrund der aktuell noch nicht zufriedenstellenden Versorgungssituation dieser schwer betroffenen Patienten und Patientinnen besteht der große therapeutische Bedarf darin, neue medikamentöse Therapieansätze verfügbar zu machen, die epileptische Anfälle reduzieren und die gut vertragen werden. Im Therapieverlauf werden zunächst Arzneimittel eingesetzt, die schon länger auf dem Markt erhältlich sind und für die umfassende Erfahrungen im klinischen Behandlungsalltag vorliegen. In der Versorgungsrealität wird daher nur ein kleiner Teil der grundsätzlich infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Fenfluramin behandelt werden. Insgesamt haben wir beim Lennox-Gastaut-Syndrom also eine zwar kleine Population, aber einen umso höheren therapeutischen Bedarf.

In den Zulassungsstudien zur Indikation des Lennox-Gastaut-Syndroms wurden der therapeutische Nutzen und eine gute Verträglichkeit von Fenfluramin auch in dieser Indikation nachgewiesen. Diese Daten sind nun auch Teil der Nutzenbewertung. Hier zeigten sich in der Morbidität konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo. Ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen nach IQWiG-Methodik zeigte sich für die drei Endpunkte „motorische Anfälle“, „klinischer Gesamteindruck“ sowie „Sturzanfälle“. So wiesen zum Beispiel 34 Prozent der Patientinnen und Patienten, die Fenfluramin erhielten, eine starke oder sogar sehr starke Verbesserung im klinischen Gesamteindruck auf. Dieser Anteil war nach 14-wöchiger Behandlung fast siebenmal höher als im Placeboarm. Insgesamt handelt es sich neben den vorteilhaften Effekten in der Morbidität auch um eine gute Verträglichkeit von Fenfluramin, die bestätigt wurde.

Zusammenfassend können wir mit Fenfluramin eine wirksame und verträgliche Therapiealternative mit neuartigem Wirkmechanismus zur Verfügung stellen, die helfen kann, die bestehende Versorgungslücke zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu schließen. Dies wurde im Nutzendossier dargestellt, vom G-BA bereits gewürdigt und in unserer Stellungnahme erneut untermauert. Wir sind sicher, unsere Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens im Dossier nachvollziehbar dargelegt zu haben.

Gerne beantworten wir nun ihre Fragen und freuen uns auf eine spannende Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Dehmlow, für diese Einführung. – Zur Einleitung habe ich drei kurze Fragen an die beiden Kliniker, also an Herrn Professor Hamer und Herrn Professor Strelcyk.

Erste Frage. Unter welchen Umständen wird ein Anfall einem Status epilepticus zugeordnet? Wie gut lassen sich Anfallsarten, darunter potenzielle Sturzanfälle, durch die Betreuer der Patienten dann auch einordnen?

Zweite Frage: Was wäre für Sie ein Therapieerfolg in der Indikation? Wir wissen ja, dass wir es hier mit einer ganzen Reihe von nebeneinanderlaufenden Beeinträchtigungen zu tun haben. Da würde mich die Einschätzung interessieren, was möglicherweise die Priorisierung sein könnte.

Herr Strelcyk hat sich als Erster gemeldet, anschließend Herr Hamer. – Bitte schön, Herr Strelcyk.

Herr Prof. Dr. Strelcyk (DGfE/DGN): Das Lennox-Gastaut-Syndrom bedeutet, dass die Patienten eigentlich nie anfallsfrei werden. Das heißt, alle haben persistierende Anfälle. Mit dem höchsten Risiko und auch dem höchsten Aufwand für die Familien sind Sturzanfälle, generalisierte tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus verbunden.

Alle drei sind gut feststellbar. Also, ein Sturzanfall ist gut feststellbar, weil der Patient entsprechend stürzt, ein generalisierter tonisch-klonischer Anfall ist nicht zu übersehen, auch

durch den Initialschrei. Problematisch kann es sein, Status epilepticus zu erkennen, aber nicht in dem Sinne, dass man es nicht erkennt, sondern dass man es zu spät erkennt und dann die Therapie schwieriger wird, weil der Patient vielleicht schon ein, zwei Stunden im non-convulsiven Status nicht mehr responsiv ist. Aber prinzipiell ist es gut zählbar und hat einen sehr großen Burden. Wenn wir in der Lage sind, die Situation zu verbessern, sodass wir zum Beispiel statt den 15 Anfallstage sieben haben, also eine Reduktion um 50 Prozent, dann ist das für die Familien eine sehr große Besserung der Gesamtsituation, weil sie dann einfach mehr Tage haben, an denen sie relativ beschwerdefrei leben können, wobei bei diesen Kindern und Erwachsenen von „beschwerdefrei“ keine Rede ist, weil sie ja einen hohen Aufwand durch Behinderung, Bewegungsstörung usw. haben. – Aber ich gebe an Herrn Hamer weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Strelcyk. – Herr Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Nicht nur prinzipiell, sondern auch im Detail kann ich das absolut mittragen oder unterstützen, was Herr Professor Strelcyk gesagt hat.

Nur mal ganz kurz zur Klärung: Status epilepticus ist nach den geltenden Definitionen ein Anfall oder ein epileptisches Geschehen, das länger als 5 Minuten dauert. Prinzipiell hat es dadurch dann ein viel größeres Risiko bis hin zu lebensgefährlichen Verletzungen, lebensgefährlichen Zuständen. Da geht es dann um Kreislaufzusammenbrüche usw. usf.

Im Lennox-Gastaut-Syndrom sind wir in einem Bereich der Epileptologie, der im englischen oder im angloamerikanischen Schriftgut als „Catastrophic epilepsy“ bezeichnet wird und der leider noch immer häufig frustriert ist, was die Therapie angeht. Da brauchen wir eben auch Hilfe, wo immer wir sie bekommen. Selbstverständlich gebe ich als ostfriesischer Optimist das Ziel der Anfallsfreiheit nicht auf, wenn ich auch weiß, dass es im LGS derzeit kein realistisches Therapieziel ist. Wie Adam Strelcyk schon gesagt hat, kann jedoch allein eine Reduktion der verletzungssträchtigen, der betreuungsintensiven Anfallslast für den Betroffenen – darum geht es ja vor allem –, aber eben auch für die Umgebung eine deutliche Erleichterung sein, eine Reduktion des Burden of Disease. Zudem ist bei mir natürlich auch immer noch der Umstand auf der Agenda, dass viele dieser Betroffenen Verhaltensstörungen haben und manchmal eben auch im Umgang schwierig sind.

Insofern halte ich es auch für wichtig, dass Medikamente unter Umständen sozusagen im Nebenschritt auch dort vielleicht eine Verbesserung bringen, zumindest aber keine Verschlechterung. Davon, dass wir die Entwicklungsverzögerung durch die Medikamente in irgendeiner Weise rückgängig machen oder mildern, ist nicht auszugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hamer. – Jetzt hat Frau Teupen, PatV, das Wort. – Bitte.

Frau Teupen: Ich würde noch mal auf die konkrete Frage von Herrn Hecken zurückkommen. Es ist ja so, dass der Status epilepticus jetzt in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt wurde, weil es im Prinzip etwas unterschiedliche Definitionen gibt, und zwar wurden hier nur Ereignisse erfasst, die über 10 Minuten dauerten. Ich habe dazu eine Frage an den Hersteller. Man könnte ja auch denken, dass man quasi eine Untererfassung bekommen könnte oder dass vielleicht nur schwerste Anfälle erfasst wurden. Könnten Sie, weil das für uns auch ein wichtiger Endpunkt ist, noch etwas Klärendes dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Balkaya (UCB): Bei uns im Dossier oder in der Studie, die diesem Dossier zugrunde lag, war es tatsächlich so, dass man den Status epilepticus definiert hat ab einer Anfallsdauer von 10 Minuten. Das konnte der Betreuer im Tagebuch festhalten. Als SUE galt es, durch den Arzt bestimmt, ab einer Dauer von 30 Minuten. Es ist unterschiedlich: Beispielsweise nimmt man in epidemiologischen Studien häufig auch längere Dauern, um eben zu verhindern, dass man Status epilepticus oder einen Anfall mit erfasst, der dann doch aufhört. Im Cannabidiol-Dossier wurde zum Beispiel eine längere Dauer genommen, sodass sie seltener den Status

epilepticus hatten; aber das war eine ganz andere Definition. Wir haben uns jetzt hierfür entschieden, damit man eben nicht Anfallsereignisse mit drin hat, die dann doch noch sistieren, und haben diesen Schritt zu 10 Minuten gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, zufrieden mit der Erklärung? Also, ich verstehe es so, dass man aus Sicherheitsgründen, um eine saubere Abgrenzung zu haben, nicht bei den 5 Minuten ansetzt, die, wie Herr Hamer sagt, klassischerweise zugrunde gelegt werden, sondern höher gegangen ist, damit man eben eine saubere Abgrenzung hat.

Frau Teupen: Ja, genau, das sehen wir auch so. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Bei der ersten Frage nehme ich Bezug auf Ihre schriftliche Stellungnahme. Da geben Sie einen Hinweis, dass die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Fenfluramin im Anwendungsgebiet noch besser beurteilbar werden müsse. Meine Frage dazu: Welche Fragen bezüglich der Sicherheit bzw. welche Sicherheitsbedenken stehen hier aus klinischer Sicht besonders im Fokus? – Vielleicht erst mal diese erste Frage, und dann würde ich die zweite Frage im Anschluss stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit Herrn Strelcyk an; er hatte sich ohnehin zu dem letzten Komplex noch gemeldet. Da kann man das noch mit abarbeiten. – Herr Professor Strelcyk.

Herr Prof. Dr. Strelcyk (DGfE/DGN): Ja, machen wir. – Zum Ersten. Ich glaube, die Daten kommen noch, und es gibt ja ein Controlled Access Programme. Also, die Fragen der kardialen Sicherheit und auch der Verordnung in anderen Indikationen wird über ein europäisches Zugangsprogramm geklärt, und das erfolgt. Ich glaube, das ist das, was wir damit meinen, dass die Daten gesammelt werden.

Bezüglich der kardialen Sicherheit: Bislang gab es in den Zulassungsstudien – auch in den Open-Label-Extension-Studien – keine Hinweise für kardiale Nebenwirkungen. Aber klar, wir als Ärzte bleiben vigilant, und es ist auch sinnvoll, an diesen Maßnahmen teilzunehmen. Aber das ist damit gemeint, und das ist sozusagen gut adressiert durch die EMA als Zulassungsgeber. – Das zu dem Punkt der Nebenwirkungen, die man sozusagen im Verlauf überprüfen muss.

Zum Zweiten zum Status epilepticus noch eine kurze Anmerkung: Das ist ja eine Ausprägung, die wir selten sehen, und dies ist eigentlich für einen Studienendpunkt nicht immer geeignet, weil nicht genug Patienten Status epilepticus haben; meistens kommt in den Studien auch kein Unterschied zwischen den Gruppen heraus, weil das Ereignis so selten anfällt.

Wir haben aber Daten zu Fenfluramin beim Dravet-Syndrom sozusagen in der Real World gesammelt und konnten für die ersten 78 Patienten in Deutschland aufzeigen, dass die Häufigkeit der Status-epilepticus-Episoden dann unter der Behandlung mit Fenfluramin gegenüber der Baseline abgenommen hat. Also, da gibt es schon Hinweise, dass diese Medikamente, die jetzt neu kommen, auch den Status verhindern können, auch wenn das in den Studien kein realistischer Endpunkt ist, weil dort die Merkmalsausprägung zu klein ist. – Das war noch mal mein Kommentar zu der vorherigen Frage. Aber ich gebe jetzt mal an Herrn Hamer weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ganz genau; Adam hat es schon erzählt: Es ist vornehmlich das Controlled Access Programme gemeint, das eben sicherstellen soll, dass wir die damals in der Appetitzüglung gesehenen kardialen Fibrosen usw. hier nicht sehen werden. Wir haben hier auch niedrigere Dosierungen.

Aber insgesamt ist es aus meiner klinischen Sicht immer ein guter Weg, zunächst, wie Adam gesagt hat, vigilant zu bleiben, wenn wir ein Medikament aus kontrollierten Studien auf eine

zwar im Zulassungsbereich befindliche, aber unkontrolliertere Klientel anwenden, wobei wir da aber manchmal eben auf seltene oder vielleicht erst mittelfristig gesehene Nebenwirkungen achten müssen, gerade auch bei Betroffenen, die selber manchmal gar nicht so viel berichten können und bei denen man es ein bisschen schwerer hat, auch in der Eigenanamnese Dinge zu identifizieren oder sie eben auszuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt wieder Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Bei der zweiten Frage würde mich interessieren, wie aus klinischer Sicht die Studienpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten abbildet, die Sie auch in der klinischen Praxis sehen, und zwar im Hinblick auf drei Punkte. In der Studie war es ja so, dass die Studienpopulation auf Betroffene beschränkt war, die mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufwiesen, und zudem waren nur Personen bis zum Alter von maximal 35 Jahren eingeschlossen.

Der dritte Punkt bezieht sich darauf, dass Patientinnen und Patienten mit hemiklonischen Anfällen von der Untersuchung ausgeschlossen waren. Da interessiert uns, welche Rolle hemiklonische Anfälle im Anwendungsgebiet haben und wie der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten aus klinischer Sicht zu beurteilen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ja, da sprechen Sie ein aus klinischer Sicht wichtiges Problem an, und das schließt direkt an meinen vorherigen Kommentar an, weil das überhaupt nicht ausschließlich in Bezug auf das Fenfluramin gemeint ist, sondern das die gesamte Zulassungswelt ist, in der wir leben: Es werden kontrollierte Studien gemacht, wobei eine bestimmte Patienten Klientel eingeschlossen wird; aber was eben andere Anfallssemiologien bzw. ein anderes Alter angeht, gibt es natürlich viel mehr Menschen mit LGS, die sozusagen auch älter werden als 35 Jahre.

Ich will nicht sagen, wir haben immer das Problem; aber wir müssen immer die Vigilanz haben, dass wir, wenn wir ein zugelassenes Medikament dann in der etwas breiteren Gruppe, in einer nicht kontrollierten Gruppe einsetzen, anschauen müssen, wie es dort funktioniert, und das meine ich durchaus in einem empathischen Sinne zwischen Behandler und Betroffenen und andersherum. Aber das ist nicht unterschiedlich zu irgendwelchen anderen Medikamenten, die wir in der Epileptologie, soweit ich das überblicken kann – und die Epileptologie kann ich überblicken –, gehabt haben. Aber irgendwo müssen wir ja mal anfangen.

Der zweite Aspekt ist: Wie weit spielen denn gewisse Anfallssemiologien eine besondere Rolle? Da ist es schon so, dass die Rolle eigentlich das Syndrom ausmacht und nicht die einzelne Anfallssemiologie. Nun muss man natürlich in kontrollierten Studien auch irgendwelche operationalen Endpunkte nehmen, und da ist der Sturzfall kein schlechter, weil man ihn gut identifizieren kann, wie Adam Strelcyk gesagt hat, und weil er auf der einen Seite verletzungsassoziiert ist oder ein hohes Risiko für Verletzungen hat und auf der anderen Seite eben auch wirklich ein großer Leidensfaktor ist.

Ob jetzt hemiklonische Anfälle, also einseitige klonische Anfälle, oder bilateral tonisch-klonische Anfälle separate Therapieziele sind, das lässt sich, glaube ich, eher mit Nein beantworten, weil die klinische Erfahrung ist: Wenn ein Medikament wirkt, dann wirkt es in vielen Fällen auf alle Anfallstypen ein, vielleicht mit der Ausnahme der bilateral tonisch-klonischen Anfälle, die zunächst verschwinden, und dann kommt es eher zu den „kleineren“.

Um das klinische LGS aber noch einmal mit einem letzten Satz zu beleuchten: Im Unterschied zu dem Dravet-Syndrom, das eine klare Entität ist, eine genetische determinierte Erkrankung ist, sind es gar nicht so sehr die verschiedenen Anfälle, die wahrscheinlich das Lennox-Gastaut-Syndrom etwas anders machen; es ist vielmehr die Definition des Lennox-Gastaut-Syndroms, das ein klinisches Syndrom ist, hinter dem sich ganz verschiedene Ätiologien verstecken können. Darin, glaube ich, liegt die Diversität dieses Syndroms, weniger in den verschiedenen

Anfällen als in den verschiedenen Ursachen, die dann in der Endstrecke, wie hier ja auch klinisch schon seit Jahrzehnten definiert, eben genau dieses Syndrom ausmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Strelcyk.

Herr Prof. Dr. Strelcyk (DGfE/DGN): Zur Semiologie möchte ich nichts sagen; das hat Herr Hamer alles erklärt.

Zu dem Einschlussalter bis 35 Jahre: Ich glaube, man muss das hier mal andersherum sagen. Wir sind sehr dankbar, dass so alte Patienten eingeschlossen wurden. Sie müssen sich vorstellen, dass diese Patienten ja nicht selbst an der Studie teilnehmen können; sie sind schwerstbehindert. Sie können gerne für die Eltern 30 Jahre hinzurechnen. Das heißt, bei einem Alter von 35 Jahren für die Patienten ist der Hauptbetreuer 65 Jahre alt oder vielleicht älter. Und diese Eltern können dann mit 60, 70, 80 Jahren nicht mehr an einer Studie teilnehmen.

Das ist ein grundsätzliches Problem von älteren Menschen, die nicht an Studien teilnehmen. Das heißt, wir sind sehr froh, dass diese Patienten mit eingeschlossen wurden. Es gibt ja genügend andere Studien beim Dravet-Syndrom, wo jetzt diese, aber auch andere Firmen eher niedrigere obere Einschlussgrenzen gezogen haben, bei 21 oder bei 18 Jahren. Deswegen würde ich hier sehr positiv sagen: Es ist toll, dass wir diese Daten bis zum 35. Lebensjahr haben. In der klinischen Praxis sind solche Patienten mit 40, 50, 60 Jahren nicht mehr einschließbar, weil da einfach der Hauptbetreuer fehlt, der die Anfälle sonst zählen würde. Also, deswegen muss man das eigentlich positiv sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich dazu der pU gemeldet.

Frau Dr. Balkaya (UCB): Ich wollte noch ergänzen zu Ihrer Frage zu den mindestens 8 Sturz- anfällen pro 4 Wochen. Da braucht man eine gewisse Mindestanzahl, um dann auch rein statistisch einen Nachweis erbringen zu können, dass sich da eine klinisch relevante und auch eine statistisch signifikante Änderung zeigt.

Wir haben bei den Patienten starke interindividuelle, aber auch intraindividuelle Unterschiede in der Anfallsfrequenz. Also, es kann auch innerhalb eines Patienten von Woche zu Woche wechseln. Deswegen hat es mehr methodische Hintergründe. Aber ich kann hier auch noch ergänzen: Wir haben einfach schwer betroffene Patienten, die sehr häufige, sehr schwere und hoch therapieresistente Anfälle haben, und es war so, dass sie im Median in der Baseline schon 83 Sturzanfälle hatten, also deutlich mehr als diese geforderten mindestens acht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, Frage beantwortet?

Frau Hager: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Jacobs. – Bitte schön.

Frau Jacobs: Ich möchte gern noch mal auf die Sturzanfälle zurückkommen. Meine Frage dazu richtet sich auch noch mal an die klinischen Experten. Sie haben ausgeführt, dass Sturzanfälle gut zu erheben sind. Aber wie sieht es mit potenziellen Stürzen aus? Wie valide können Betreuungspersonen potenzielle Stürze erkennen, also Anfälle, die zu einem Sturz hätten führen können, wenn die Position der Patientin oder des Patienten eine andere gewesen wäre? Wie schätzen Sie das ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Letztendlich gibt es eine spezielle und eine allgemeine Antwort. Ich fange mit der allgemeinen Antwort an.

Alle Studien der Epileptologie basieren auf der einen Seite auf einer Anfallsbeobachtung oder auf einem Bericht der Betroffenen über Anfälle. Da gibt es eine gewisse Unschärfe. Man weiß aus Monitoring-Studien, dass nicht immer übereinstimmt, was einerseits der Betroffene als Anfall empfindet bzw. welche Auffälligkeit in der Hirnrinde man dann andererseits im EEG,

dem Goldstandard, findet. So gesehen bleibt eine Unschärfe per se. Sie haben natürlich vollkommen recht: Wenn ein bilateral tonischer Anfall im Stehen zu einem Sturz führt, wird er das im Sitzen oder im Liegen nicht unbedingt tun, obwohl es, vom Gehirn aus gesehen, der gleiche Anfallstypus ist. So bleibt dort eine Unschärfe, gar keine Frage.

Auf der anderen Seite ist die Frage natürlich: Wie valide wird dann in einer Studie das Zählen von Stürzen abgebildet? Da gibt es wiederum klinische Daten, dass es valide im Sinne von Burden of Disease oder von Therapieerfolg ist, auch wenn es vielleicht nur eine Untergruppe ist, eine hinsichtlich der Anfälle dann doch so valide und wichtige Subgruppe ist, die einen Therapieerfolg oder ein Therapiemonitoring am Ende des Tages möglich macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pharmazeutische Unternehmer bitte auch noch dazu.

Frau Dr. Balkaya (UCB): Ich würde gern noch mal erläutern, wie bei uns die Sturzanfälle erfasst wurden, weil es ja auch in der Bewertung etwas zur Operationalisierung und zu einem möglichen Verzerrungspotenzial gab.

In unserer Studie war es so, dass sich zu Beginn der Studie der Studienarzt mit dem Betreuer zusammengesetzt hat. Sie haben sich einfach die individuellen Anfallstypen des jeweiligen Patienten angeguckt. Es sieht nicht jeder Anfall anders aus, sondern die Betreuer kennen genau die Anfallstypen, die der Patient hat.

Im nächsten Schritt ist der Studienarzt hingegangen und hat geguckt: Was sind das für Anfallsformen? Prinzipiell konnten zu den Sturzanfällen die generalisiert tonisch-klonischen, die sekundär generalisiert tonisch-klonischen, die tonischen, die atonischen und die tonisch-atonischen Anfälle zählen, also fünf verschiedene Anfallsformen. Dann hat der Arzt geguckt: „Okay, es gibt die und die Anfallstypen bei dem Patienten, die sich immer in derselben Art und Weise äußern, sie haben immer dieselbe Semiologie“, und dann hat er zugeordnet: Welche Anfallsform ist das?

Anschließend gab es ein Epilepsiekonsortium, also eine Gruppe von Epileptologen, die sich das auch angeguckt und es validiert haben. In einem weiteren Schritt hat man sich wieder die individuellen Anfallstypen des jeweiligen Patienten angeguckt – wie äußert sich das, was passiert da? – und kam zu dem Urteil: Führt so ein Anfall, wenn er auftritt, zu einem Sturz, wenn man nicht sitzt oder liegt? Auch das wurde durch das Epilepsiekonsortium wieder angeguckt und sozusagen freigegeben. Es wurde also eine Sturz-/Nicht-Sturz-Komponente hinzugefügt, und nur solche individuellen Anfallstypen bei einem Patienten, die zu einer dieser fünf eingangs benannten Anfallsformen gehörten und auch mit dieser Kategorie „Sturz“ verbunden waren, wurden als Sturzanfälle gezählt.

Der Betreuer selber musste *nicht* beurteilen, ob etwas hätte zu einem Sturz führen können oder nicht – das passierte anhand der Semiologie durch die Fachärzte –, sondern er musste eigentlich nur die für ihn bekannten Anfälle zählen.

Ganz wichtig ist ja, dass während der Studien im Idealfall gar niemand stürzen sollte. Es war ja das Ziel, dass man das verhindert. Deswegen hilft uns da die Erfassung, wie viel Stürze erfolgt sind oder nicht, nicht weiter, weil gerade das verhindert werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese ergänzenden Erläuterungen, Frau Balkaya. – Frau Hager, Frage beantwortet oder Nachfrage? – Entschuldigung, wir waren nicht bei Frau Hager, wir waren bei Frau Jacobs.

Frau Jacobs: Ja, ist beantwortet. Ich danke auch für die Klarstellung vom pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde: Weitere Fragen? – Frau Hager noch mal.

Frau Hager: Wir haben noch eine Frage an den pU bezüglich des Endpunkts CGI-I, der die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks misst. Da wird lediglich die Verbesserung berichtet, nicht jedoch die Verschlechterung. Wir haben uns gefragt, ob wir etwas übersehen

haben; denn über die 7-Punkte-Skala des CGI-I wird ja auch die Verschlechterung erhoben. Es hat uns gewundert, dass sie nicht berichtet wurde, sondern lediglich die Verbesserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Brunnert.

Herr Dr. Brunnert (UCB): Vielen Dank für Ihre Frage, Frau Hager. – Im Modul 4 unseres Dossiers haben wir auch die Verschlechterung in diesem klinischen Gesamteindruck operationalisiert und auch analysiert; allerdings haben wir in unserer Stellungnahme nur noch die Verbesserungsendpunkte, also wenn sich ein Patient im klinischen Gesamteindruck verbessert oder stark verbessert bzw. sehr stark verbessert. Also, nur diese beiden Verbesserungsendpunkte wurden in unserer Stellungnahme dargestellt. In Modul 4 haben wir auch die Verschlechterung dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Hager: Ich muss jetzt mal ganz kurz überlegen. – Bezüglich welcher Fragestellung haben Sie in der Stellungnahme noch mal etwas nachgereicht? Also, ich frage mich gerade, ob es da nicht sinnvoll wäre, auch für die Verschlechterung das Entsprechende nachzureichen, was Sie für die Verbesserung mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Vielleicht können Sie mir da einmal auf die Sprünge helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Brunnert, können Sie dazu noch etwas ausführen?

Herr Dr. Brunnert (UCB): Das kann ich gerne machen. – Also, wir haben uns so entschieden, dass wir in der Stellungnahme die Verschlechterungsendpunkte nicht zeigen, da wir in der Bewertung des G-BA gesehen haben, dass Sie diesen Endpunkt vernachlässigen, weil Sie denken, das sei sozusagen das Gegenteil der Verbesserung. Daher haben wir das in der Stellungnahme nicht dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Dann würde ich gerne einmal Frau Jacobs ansprechen: Wie schätzen Sie das denn ein? In dem Verfahren zum Dravet-Syndrom haben wir beides dargestellt, sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung. Also, wir würden jetzt von unserer Bank aus befürworten, dass wir auch die Daten zur Verschlechterung bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jacobs.

Frau Jacobs: Wie der pU ausgeführt hat, steckt inhaltlich in den „Patienten mit jeglicher Verbesserung“ ja auch der Anteil, der sich nicht verschlechtert, mit drin. Wir haben dann quasi in der Nutzenbewertung auf die „jegliche Verbesserung“ oder die starke und sehr starke Verbesserung fokussiert; ich weiß es jetzt gar nicht mehr so genau. In den Stellungnahmen wurden die für die Anfallshäufigkeiten adjustierten Analysen nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Wir würden es begrüßen, wenn Sie auch die Verschlechterung auf die adjustierten Analysen vorlegen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann müssen wir es bis Freitag haben. – Sie hatten ja gesagt, im Modul 4 sind sie auch drin; aber da müssen wir sie dann herausfieseln.

Herr Dr. Brunnert (UCB): Da sind die nicht-adjustierten drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Dann wäre es ganz gut, wenn Sie es irgendwie hinkriegen, dass auch die Verschlechterung adjustiert bis Freitag nachgereicht wird. Geht das? UCB?

Herr Dr. Brunnert (UCB): Das können wir gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Dann okay, Frau Hager? – Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Engelhardt: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Verordner-ID. Könnten Sie uns erläutern, wie da der Ablauf für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte ist, um diese ID zu bekommen, und vor allem auch, welchen Hintergrund es für dieses Verfahren und die Beauftragung gibt, die sie bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für UCB?

Frau Dr. Balkaya (UCB): Der Hintergrund ist, dass die Verschreibung von Fintepla einem Programm für den kontrollierten Zugang unterliegt. Es wurde, glaube ich, gerade schon kurz angesprochen: Fenfluramin war in der Vergangenheit mal als Appetitzügler in einer ganz anderen Population – bei erwachsenen Patienten mit Adipositas – zugelassen. Damals hat man Hinweise auf Herzklappenveränderungen und arterielle pulmonale Hypertonie gesehen. Wir haben ja für die Epilepsiebehandlung mit einer Maximaldosis von 26 mg/Tag eine deutlich niedrigere Dosierung. Damals lagen die Dosierungen zwei- bis viermal höher.

Dennoch geht man natürlich dann hin und guckt sich an oder monitoriert so etwas ganz genau. Da kommt dieses Programm für den kontrollierten Zugang zum Tragen. Darin muss sich ein Arzt registrieren, wenn er Fintepla verschreiben möchte. Er bekommt dann eine Identifikationsnummer und wird zunächst aufgeklärt, dass Fintepla nur in der zugelassenen Indikation zu verschreiben ist und dass auch regelmäßige kardiologische Untersuchungen stattzufinden haben. Wenn er dann das Fintepla verschreibt, erscheint seine Nummer auch auf dem Rezept. Der Patient geht mit dem Rezept in die Apotheke, und der Apotheker bestellt das über einen UCB-Dienstleister, Arvato, der dann diese Identifikationsnummer nochmals prüft, und dann kann der Patient über die Apotheke Fintepla erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt, okay? – Ja; danke schön. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem noch mal eine Nachfrage eben genau zu diesen kardiovaskulären Risiken. Es ist ja auch ein Ziel, warum dann eben dieses Procedere mit der ID stattfindet. Gibt es denn da jetzt schon irgendwelche Daten, um das einschätzen zu können? Sie sagten hier, die Dosierung zum Abnehmen war zwei- bis viermal höher. Aber wir haben es hier mit kleinen Kindern zu tun. Also, da auch noch einmal die Frage an die Kliniker oder auch an Sie, an UCB Pharma: Wie schätzen Sie die Risiken ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Strelcyk.

Herr Prof. Dr. Strelcyk (DGfE/DGN): Ich glaube, wir haben da die meisten Daten aus dem Dravet-Syndrom. Es ist ja so, dass wir zum einen diese Zulassungsdaten haben, aber auch das Medikament über mehr als zwei Jahrzehnte kontinuierlich in Belgien eingesetzt wurde. Nachdem man dort durch Zufall gesehen hat, dass diese schwerwiegenden Epilepsien von Fenfluramin profitieren, gab es aufgrund eines königlichen Dekrets die Möglichkeit, in Belgien Patienten schon seit den 1990er-Jahren damit zu behandeln. Bislang gab es dort keine Hinweise für kardiale Nebenwirkungen des Medikaments. Das heißt, aus diesen Daten aus Belgien über die Langzeitbehandlung und auch bislang aus den Daten für das Dravet- und das Lennox-Gastaut-Syndrom gab es klinisch keine Hinweise auf kardiale Nebenwirkungen.

Der appetitmindernde Effekt ist da; bei manchen Patienten ist es auch ganz gut, dass er da ist. Aber in der Regel sehen wir keinen großen Gewichtsverlust. Das ist wichtig bei den Kindern, und das wird bei den Kindern und Jugendlichen auch überprüft. Da ist es aber in der Praxis relativ gut einsetzbar. Da sind andere Medikamente deutlich stärker appetitzügelnd wie z.B. das Topiramate. Also, das ist in der Klinik relativ gut handhabbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer jetzt noch und dann UCB.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Adam hat eigentlich alles gesagt; keine weiteren Erläuterungen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann der pharmazeutische Unternehmer.

Frau Dr. Balkaya (UCB): Ich würde auch hier gern noch mal ergänzen: Wir haben in diesen beiden Studienprogrammen zum Dravet-Syndrom und zum Lennox-Gastaut-Syndrom keine derartigen Auffälligkeiten gesehen. Dadurch, dass wir diesen kontrollierten Zugang haben, können wir den Patienten und den Betreuern ja auch das Vertrauen geben, dass man, wenn etwas passieren sollte, wenn sich dahin gehend etwas verändern sollte, es dann sofort sieht und daraufhin die Möglichkeit hat, zu reagieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Balkaya. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. – Dann würde ich Ihnen, Frau Dehmlow, noch das Schlusswort geben, wenn Sie es möchten.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Ja, sehr gerne; vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zunächst möchten wir uns ganz herzlich bei allen Diskutierenden bedanken. Wir haben umfänglich diskutiert und denken, dass alle Fragen beantwortet werden konnten. Wir werden Ihnen die geforderten Daten selbstverständlich nachliefern.

Wir freuen uns, mit Fenfluramin eine wirksame und verträgliche Therapieoption mit neuem Wirkmechanismus zur Behandlung des schwerwiegenden Lennox-Gastaut-Syndroms zur Verfügung stellen zu können. Unsere Analysen zeigen, dass Fenfluramin einen wichtigen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation leisten kann.

Wir haben heute sehr gerne die Möglichkeit zur Erörterung genutzt, um die Argumente für einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen nochmals zu verdeutlichen. – Damit möchten wir schließen und bedanken uns ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie, die unsere Fragen beantwortet haben, an Herrn Professor Strelcyk, an Herrn Professor Hamer; herzlichen Dank auch an alle, die gefragt haben.

Wir werden natürlich in unsere Bewertung einfließen lassen, was heute diskutiert worden ist. Wir werden uns auch die nachzureichenden und nachgereichten Unterlagen dann anschauen.

Damit kann ich diese Anhörung schließen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 11:50 Uhr