

Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre)

Beschluss vom: 15. Juli 2021/5. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 15. Juli 2021/5. Oktober 2023
BANz AT 28.09.2021 B1/ BANz AT 22.01.2024 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

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 Dravet-Syndrom

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fenfluramin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI): Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Für schwere unerwünschte Ereignisse (Schwere UE) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie 1: RCT; 14 Wochen

Studie 1504: RCT; 15 Wochen

Mortalität

Endpunkt;	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Gesamt mortalität					
Studie 1	40	0	40	0	-
Studie 1504	43	0	44	0	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 03.05.2021) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt; Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo	
	N	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	N	MW (SD)	LS Mean (SE) ^a	LS-Mean-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Prozentualer Unterschied ^b [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver Anfälle (normiert auf 28 Tage)								
Studie 1	40	Baseline: 31,35 (30,56) EoT: 18,24 (31,92)	2,00 (0,12)	40	Baseline: 44,21 (40,18) EoT: 37,50 (37,97)	3,00 (0,12)	-0,98 [-1,30; -0,65] < 0,001	-62,29 [-72,80; -47,72] < 0,001
Studie 1504	43	Baseline: 27,90 (36,94) EoT: 24,72 (72,05)	1,94 (0,13)	44	Baseline: 21,62 (27,65) EoT: 20,97 (27,70)	2,72 (0,13)	-0,78 [-1,12; -0,44] < 0,001	-54,04 [-67,23; -35,55] < 0,001
Endpunkt; Studie	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin			
	N	Personen mit Ereignis <i>n (%)</i>	N	Personen mit Ereignis <i>n (%)</i>	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert			
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 %								
Studie 1	40	14 (35,0)	40	36 (90,0)	0,39 [0,25; 0,60]; < 0,0001			
Studie 1504	44	12 (27,3)	43	30 (69,8)	0,39 [0,23; 0,66]; 0,0004			
Meta-Analyse					0,39 [0,28; 0,54]; < 0,0001			
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 %								
Studie 1	40	5 (12,5)	40	27 (67,5)	0,19 [0,08; 0,44]; 0,0001			
Studie 1504	44	2 (4,5)	43	23 (53,5)	0,08 [0,02; 0,34]; 0,0004			
Meta-Analyse					0,15 [0,07; 0,31]; < 0,0001			
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %								
Studie 1	40	1 (2,5)	40	20 (50,0)	0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028			
Studie 1504	44	1 (2,3)	43	15 (34,9)	0,06 [0,01; 0,47]; 0,0067			

Endpunkt; Studie	Placebo		Fenfluramin		Placebo vs. Fenfluramin				
	N	Personen mit Ereignis <i>n (%)</i>	N	Personen mit Ereignis <i>n (%)</i>	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert				
Meta-Analyse	0,06 [0,01; 0,23]; < 0,0001								
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 100 %									
Studie 1	40	3 (7,5)	40	0	n.b.				
Studie 1504	43	1 (2,3)	44	0	n.b.				
Meta-Analyse	n.b.								
Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo				
	N	Personen mit Ereignis <i>n (%)</i>	N	Personen mit Ereignis <i>n (%)</i>	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert				
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 %									
Studie 1	40	3 (7,5)	40	14 (35,0)	0,21 [0,07; 0,68]; 0,0088				
Studie 1504	43	10 (23,3)	44	21 (47,7)	0,49 [0,26; 0,91]; 0,0236				
Meta-Analyse	0,40 [0,23; 0,70]; 0,0012								
Endpunkt; Studie	Fenfluramin				Placebo				Fenfluramin vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean- Differenz [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (normiert auf 28 Tage)									
Studie 1	24	330,73 (756,43)	-207,62 (499,90)	n. v.	21	67,41 (87,42)	66,20 (419,59)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,046

Studie 1504	17	44,57 (74,80)	33,52 (90,97)	n. v.	22	132,46 (485,24)	-29,18 (113,94)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,182
Endpunkt; Studie	Fenfluramin				Placebo				Fenfluramin vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	Baseline MW (SD)	MW (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean- Differenz [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle (gesamt) (normiert auf 28 Tage)									
Studie 1	40	229,79 (608,66)	-137,65 (401,12)	n. v.	40	79,60 (86,06)	30,38 (298,35)	n. v.	n. v. [n. v.]; < 0,001
Studie 1504	43	45,52 (62,40)	10,39 (76,74)	n. v.	44	87,85 (344,77)	-14,88 (80,73)	n. v.	n. v. [n. v.]; 0,137
Endpunkt; Studie	Fenfluramin				Placebo				Fenfluramin vs. Placebo
	N	Verteilung der Anfälle %		N	Verteilung der Anfälle %		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert		
		Baseline	Behandlungs- zeitraum ^m		Baseline	Behandlungs- zeitraum ^m			
Dauer von Anfällen									
Studie 1 < 2 Minuten 2–10 Minuten > 10 Minuten	40	71,6 24,2 4,2	N = 39 72,3 22,9 4,8	40	69,3 26,9 3,9	71,3 26,3 2,4	k. A.		
Studie 1504 < 2 Minuten 2–10 Minuten > 10 Minuten	43	83,5 15,9 0,6	N = 42 81,2 17,1 1,8	44	76,6 22,1 1,3	78,1 20,6 1,3	k. A.		

	N	Personen mit Ereignis n (%)		N	Personen mit Ereignis n (%)		Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Status epilepticus (ergänzend)							
Studie 1	40	k. A.	14 (35,0)	40	k. A.	11 (27,5)	n. v. [n. v.]; 0,461
Studie 1504	43	k. A.	14 (32,6)	44	k. A.	8 (18,2)	n. v. [n. v.]; 0,128
Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen (ergänzend)							
Studie 1	40	k. A.	6 (15,0)	40	k. A.	9 (22,5)	n. v. [n. v.]; 0,568
Studie 1504	43	k. A.	15 (34,9)	44	k. A.	8 (29,5)	n. v. [n. v.]; 0,651
Endpunkt; Studie	Placebo			Fenfluramin			Placebo vs. Fenfluramin Relatives Risiko [95%-KI];p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)		N	Personen mit Ereignis n (%)		
CGI-I Verbesserung							
Studie 1	40	12 (30,0)		40	26 (65,0)		0,47 [0,28; 0,80]; 0,0049
Studie 1504	44	16 (36,4)		43	26 (60,5)		0,57 [0,36; 0,90]; 0,0156
Meta-Analyse	0,53 [0,37; 0,74]; 0,0002						
Endpunkt; Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo Relatives Risiko [95%-KI];p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)		N	Personen mit Ereignis n (%)		
CGI-I Verschlechterung							
Studie 1	40	5 (12,5)		40	10 (25,0)		0,49 [0,18; 1,29]; 0,1478
Studie 1504	43	5 (11,6)		44	3 (6,8)		1,80 [0,46; 7,09]; 0,3982
Meta-Analyse ⁶⁾	0,76 [0,34; 1,68]; 0,4931						
Endpunkt; Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
	N	Baseline MW (SD)	Veränderun g zu Baseline MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	Veränderun g zu Baseline MW (SD)	
BRIEF-P / BRIEF							
BRIEF-P – Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)							
Studie 1	6	127,14 (13,87)	0,17 (22,13)	8	138,33 (22,57)	4,13 (7,72)	6,25 [-8,67; 21,17]; 0,3876
Studie 1504	10	129,10 (20,98)	-1,10 (14,75)	9	130,80 (18,68)	-0,56 (9,07)	0,10 [-13,15; 13,36]; 0,9868
BRIEF-P –Inhibitorische Selbstkontrolle-Index (ISCI)							

Endpunkt; Studie	Fenfluramin			Placebo			Fenfluramin vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Veränderun g zu Baseline MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	Veränderun g zu Baseline MW (SD)	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Studie 1	6	55,43 (6,35)	-3,00 (8,69)	8	57,89 (8,01)	1,13 (4,49)	4,79 [-1,93; 11,52]; 0,1500
Studie 1504	10	55,10 (11,23)	-2,50 (7,82)	9	54,40 (9,52)	0,33 (6,52)	2,02 [-4,69; 8,72]; 0,5297
BRIEF-P – Flexibilitäts-Index (FI)							
Studie 1	6	35,71 (7,78)	0,00 (9,70)	8	40,00 (8,62)	0,00 (3,63)	2,35 [-3,83; 8,53]; 0,4322
Studie 1504	10	35,80 (9,58)	-0,40 (4,22)	9	34,30 (8,12)	0,11 (2,98)	-0,30 [-4,31; 3,71]; 0,8756
BRIEF-P – Metakognitive Entwicklungs-Index (EMI)							
Studie 1	6	54,57 (10,97)	2,00 (9,34)	8	61,22 (13,01)	2,50 (2,93)	1,28 [-4,98; 7,53]; 0,6706
Studie 1504	10	57,40 (10,61)	0,30 (9,51)	9	59,70 (8,12)	0,11 (6,13)	0,11 [-7,70; 7,92]; 0,9762
BRIEF – Globaler Exekutiver Gesamtwert (GEC)							
Studie 1	30	181,39 (40,87)	-11,03 (29,13)	25	177,38 (40,19)	8,92 24,87	18,48 [5,85; 31,11]; 0,0047 Hedges' g [95%-KI]: 0,72 [0,17; 1,27]
Studie 1504	23	183,33 (27,92)	5,17 (28,86)	26	189,42 (29,39)	-2,69 (30,72)	-6,30 [-21,61; 9,00]; 0,4101
BRIEF – Verhaltensregulations-Index (BRI)							
Studie 1	30	75,13 (18,27)	-4,43 (10,47)	25	73,66 (18,13)	3,04 (8,66)	6,99 [2,48; 11,51]; 0,0029 Hedges' g [95%-KI]: 0,76 [0,21; 1,31]
Studie 1504	23	74,75 (11,19)	0,43 (9,64)	26	76,50 (13,62)	-1,19 (9,64)	-1,29 [-6,87; 4,29]; 0,6420
BRIEF – Metakognitions-Index (MI)							
Studie 1	30	106,26 (25,00)	-6,60 (20,68)	25	103,72 (25,12)	5,88 (19,14)	11,32 [2,13; 20,51]; 0,0165 Hedges' g [95%-KI]: 0,62 [0,07; 1,16]
Studie 1504	23	108,58 (20,96)	4,74 (22,06)	26	112,92 (18,46)	-1,50 (22,42)	-4,88 [-15,73; 5,97]; 0,3687

- a) ANCOVA mit Stratifizierungsfaktor Alter und Behandlungsgruppe als unabhängige Variablen, logarithmierte Anfallsfrequenz zu Baseline als Kovariate und logarithmisch transformierter Anfallsfrequenz während der Titrations- und Erhaltungsphase (mit Addition +1 zur Vermeidung des Logarithmus von Null) als abhängige Variable.
- b) Berechnet aus LS Mean auf der logarithmischen Skala wie folgt: $100 \times [1 - \exp(\text{LS Mean}_{\text{Fenfluramin}} - \text{LS Mean}_{\text{Placebo}})]$.

Zur weiteren statistischen Auswertungsmethodik und Endpunkt-Operationalisierung siehe Nutzenbewertung

Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; BRIEF(-P): Behavior Rating Inventory of Executive Function (– Preschool Version; CGI-I: Clinical Global Impression scale – Improvement; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt; Studie	Placebo			Fenfluramin			Placebo vs. Fenfluramin
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Differenz Woche 12 MW (SD)	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]
Veränderung des PedsQL							
PedsQL – Lebensqualität gesamt							
Studie 1	32/40 (80,0)	48,7 (18,1)	5,9 (15,1)	32/40 (80,0)	45,6 (17,1)	-1,6 (10,4)	-7,58 [-13,44; -1,72]; 0,012 -0,53 [-1,01; -0,04]
Studie 1504	30/43 (69,8)	52,5 (12,1)	-0,9 (11,8)	36/44 (81,8)	50,2 (16,6)	-0,3 (12,4)	-1,17 [-7,05; 4,70] 0,691 -0,03 [-0,51; 0,46]
Gepooltes Hedges' g	-0,27 [-0,62; 0,07]; p = 0,12						
Verwendete Abkürzungen: k. A. keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. v.: nicht verfügbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.							

Nebenwirkungen

Endpunkt; Studie	Fenfluramin		Placebo		Fenfluramin vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis <i>n (%)</i>	N	Personen mit Ereignis <i>n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtraten					
UE					
Studie 1	40	38 (95,0)	40	26 (65,0)	-
Studie 1504	43	42 (97,7)	44	42 (95,5)	-
Meta-Analyse					-
Schwere UE					
Studie 1	40	3 (7,5)	40	2 (5,0)	k.A.
Studie 1504	43	2 (4,7)	44	0 (0)	n.b.
Meta-Analyse					n.b.
SUE					
Studie 1	40	5 (12,5)	40	4 (10,0)	1,17 [0,35, 3,92]; 0,7948
Studie 1504	43	6 (14,0)	44	7 (15,9)	0,87 [0,32, 2,38]; 0,7849
Meta-Analyse					0,98 [0,45, 2,13]; 0,9659
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
Studie 1	40	5 (12,5)	40	0 (0)	n.b.
Studie 1504	43	2 (4,7)	44	1 (2,3)	k.A.
Meta-Analyse					n.b.
AESI					
Studie 1	40	18 (45,0)	40	10 (25,0)	1,84 [0,99, 3,42]; 0,0526
Studie 1504	43	10 (23,3)	44	10 (22,7)	1,03 [0,48, 2,22]; 0,9434
Meta-Analyse					1,47 [0,91, 2,37]; 0,1201
Verwendete Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis					

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 Dravet-Syndrom

ca. 450 – 2450 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: 10. März 2021):

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

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fenfluramin	19.066,83 € - 86.647,23 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistung	34,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem Wirkstoff 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 dem Wirkstoff Fenfluramin eingesetzt werden können, zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren:

Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

- Ausnahme von der Benennung von Cenobamat (Ontozry), Brivaracetam (Briviact) [nur für Personen \geq 4 Jahre], Vigabatrin (Kigabeq) und Cannabidiol (Epidyolex) als Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, das aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann, da der G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination mit den Beschlüssen zum Wirkstoff Cannabidiol vom 15.04.2021 (BANz AT 01.06.2021 B3) und zum Wirkstoff Fenfluramin vom 15.07.2021 (BANz AT 28.09.2021 B1) festgestellt hat.