

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Fenfluramin (Fintepla<sup>®</sup>)*

Zogenix GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.02.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	13
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	17

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin für die Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit dem Dravet-Syndrom .....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	16
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	16

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGI-I	Clinical Global Impression Improvement
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Halbs.	Halbsatz
HetT	Heterogenitätstest
I <sup>2</sup>	Inkonsistenzmaß
KI	Konfidenzintervall
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
UE	Unerwünschte Ereignisse

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Zogenix GmbH
<b>Anschrift:</b>	Josephspitalstr. 15 80331 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Zogenix ROI Limited</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Trinity House Charleston Road Ranelagh Dublin 6 D06 C8X4 Irland</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Fenfluramin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Fintepla</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N03AX26</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>00419</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>2,2 mg/ml Fenfluramin 60 ml: 16578267 2,2 mg/ml Fenfluramin 120 ml: 16578273 2,2 mg/ml Fenfluramin 360 ml: 16578310</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>G40.4</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I128083</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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.	18.12.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Fenfluramin hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 am 06.11.2020 eine Verlängerung des Status eines Orphan Drug (EU/3/14/1219) erhalten. Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fenfluramin im Anwendungsgebiet basiert auf zwei wie geplant abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studien: „Studie 2“ (ältere Bezeichnung Studie ZX008-1504 Kohorte 2) und „Studie 1“ (prospektive Zusammenlegung der Studien ZX008-1501 und ZX008-1502). Die Studien zeigten in Meta-Analysen dieser zwei RCT konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo in der Nutzenkategorie Morbidität. Diesen vorteilhaften Effekten standen keine relevanten nachteiligen Effekte in den Kategorien Mortalität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit entgegen.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Fenfluramin (Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen) ist der erste Serotoninrezeptoragonist, der zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika für Patienten ab zwei Jahren zugelassen ist.

Meta-Analysen der beiden RCT Studie 2 und Studie 1 zeigten konsistent Belege statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo in der Kategorie Morbidität, denen keine relevanten Nachteile in den Kategorien Mortalität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit gegenüberstehen (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Fenfluramin für die Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit dem Dravet-Syndrom

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Mortalität</b>			↔
<b>Morbidität</b>			↑↑
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %</b>			
Meta-Analyse	RR: 0,06 [0,01; 0,23] p < 0,0001 <sup>a</sup> HetT: p = 0,85, I <sup>2</sup> = 0 %	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 %</b>			
Meta-Analyse	RR: 0,14 [0,07; 0,29] p < 0,00001 <sup>a</sup> HetT: p = 0,34, I <sup>2</sup> = 0 %	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Häufigkeit konvulsiver Anfälle</b>			
Meta-Analyse	SMD: -0,94 [-1,26; -0,62] p < 0,00001 <sup>a</sup> HetT: p = 0,22, I <sup>2</sup> = 33 %	<b>Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Häufigkeit konvulsiver und nicht konvulsiver Anfälle</b>			
Meta-Analyse	SMD: -0,68 [-0,99; -0,36] p < 0,0001 <sup>a</sup> HetT: p = 0,48, I <sup>2</sup> = 0 %	<b>Beleg für einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - stark oder sehr stark verbessert</b>			
Studie 1	RR: 0,18 [0,07; 0,48] p < 0,001 <sup>a</sup>	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) - leicht, stark oder sehr stark verbessert</b>			
Meta-Analyse	RR: 0,53 [0,38; 0,75] p = 0,0003 <sup>a</sup> HetT: p = 0,46, I <sup>2</sup> = 0 %	<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			↔
<b>PedsQL – Schulische Funktion</b>			
Studie 1	SMD: 1,16 [0,56; 1,76] p < 0,001 <sup>a</sup>	<b>Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Sicherheit</b>			↔
<p>Endpunkte sind in der Reihenfolge abnehmender, angenommener Patientenrelevanz unabhängig von der Effektstärke genannt.</p> <p>a: p-Wert zum z-Score berechnet mit RevMan Version 5.4</p> <p>Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑)</p> <p>Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)</p> <p>Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; HetT: Heterogenitätstest; I<sup>2</sup>: Inkonsistenzmaß; KI: Konfidenzintervall; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>			

Für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom liegt in der Gesamtschau ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor, da Meta-Analysen der beiden pivotalen Studien konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante, sehr starke Effekte auf ein schweres und schwerwiegendes Symptom des Dravet-Syndroms, die konvulsiven Anfälle, ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden gezeigt haben. Es wurde damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA, insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Fenfluramin 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. Das Dravet-Syndrom ist ein seltenes, in der frühen Kindheit beginnendes therapierefraktäres Epilepsiesyndrom, das häufig mit bleibenden schwerwiegenden Einschränkungen in der kognitiven, neurologischen und motorischen Entwicklung einhergeht.

Das Dravet-Syndrom beginnt in der Regel im ersten Lebensjahr in bis dahin gesunden, altersgerecht entwickelten Kindern und manifestiert sich zumeist in Form von fieberinduzierten, generalisierten tonisch-klonischen, klonischen oder hemilateralen Anfällen. Im Krankheitsverlauf nimmt die Anfallsfrequenz ab und die Komorbiditäten treten stärker in den Vordergrund. Es ist mit einem hohen Risiko vorzeitiger Mortalität aufgrund von plötzlichem, unerwartetem Tod bei Epilepsie (SUDEP), tödlichem Status epilepticus und Unfällen verbunden. Die Lebensqualität von Patienten mit Dravet-Syndrom und deren Betreuungspersonen ist in der Regel eingeschränkt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für die Therapie des schwer behandelbaren, hochgradig therapieresistenten Dravet-Syndroms gibt es keine deutsche Leitlinie und daher keine Standardtherapie. Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, um ein optimales Patientenmanagement sicherzustellen, das zu besseren Langzeitergebnissen führt.

In internationalen Empfehlungen werden als nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten ketogene Diät, Epilepsie-Chirurgie und Vagusnerv-Stimulation angegeben.

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten sind Valproat und Clobazam als First-Line Therapie. Wird mit den Mitteln der ersten Wahl keine ausreichende Wirksamkeit erzielt,

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

können Wirkstoffe der Second-Line wie z.B. Stiripentol oder Topiramamat ergänzt werden. Seit 2019 ist zudem Cannabidiol (Epidyolex®) als adjuvante Behandlung zusammen mit Clobazam verfügbar. In der Third-Line stehen weitere Wirkstoffe wie z.B. Kaliumbromid zur Verfügung.

Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit ist bei der Behandlung des Dravet-Syndroms ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz. Mit der derzeit zugelassenen begrenzten Anzahl von Therapien für das Dravet-Syndrom lässt sich in der Regel keine vollständige Anfallskontrolle erreichen und/oder Nebenwirkungen schränken den Einsatz zusätzlich ein. Die Auswirkungen des Dravet-Syndroms auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der betroffenen Patienten und der betreuenden Personen zeigen, dass es einen erheblichen therapeutischen Bedarf an einer neuen Therapie gibt, die die Anfälle reduziert, dabei gut verträglich ist, ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist und die Lebensqualität nicht zusätzlich beeinträchtigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	431 bis 2.445
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	431 bis 2.445
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	9.482,25-86.985,41
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Informationen stammen aus der Fachinformation zu Fenfluramin. Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.6 zusammengefasst berücksichtigt.

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fintepla ist von einem in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen.

Fintepla wird gemäß dem Programm für den kontrollierten Zugang zu Fintepla verordnet und abgegeben (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung von Patienten, die kein Stiripentol einnehmen, beträgt als Anfangsdosis 0,1 mg/kg zweimal täglich und die Tageshöchstdosis nach Titration 26 mg (13 mg zweimal täglich, d. h. 6,0 ml zweimal täglich). Die Dosierung von Patienten, die Stiripentol einnehmen, beträgt als Anfangsdosis 0,1 mg/kg zweimal täglich und die Tageshöchstdosis nach Titration 17 mg (8,6 mg zweimal täglich, d. h. 4,0 ml zweimal täglich). Zum Absetzen der Behandlung ist die Dosis schrittweise zu verringern.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aorten- oder Mitralklappenvitium.

Pulmonale arterielle Hypertonie.

Einnahme innerhalb von 14 Tagen nach der Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms besteht.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Aorten- oder Mitralklappenvitium und pulmonale arterielle Hypertonie

Vor Beginn der Behandlung muss bei Patienten eine Echokardiografie durchgeführt werden, um vor der Behandlung einen Ausgangszustand zu und etwaige vorbestehende

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Herzklappenvitien oder pulmonale Hypertonie auszuschließen. Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und anschließend jährlich erfolgen. Wenn der Befund aus der Echokardiografie nach der Bestätigung auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale arterielle Hypertonie hinweist, wird empfohlen, die Behandlung mit Fenfluramin abzubrechen.

Verminderter Appetit und Gewichtsverlust

Fenfluramin kann zu vermindertem Appetit und Gewichtsverlust führen. Eine additive Wirkung auf die Verminderung des Appetits kann auftreten, wenn Fenfluramin mit anderen Antiepileptika wie z. B. Stiripentol kombiniert wird. Das Ausmaß der Gewichtsabnahme scheint dosisabhängig zu sein. Die meisten Patienten nahmen bei fortgesetzter Behandlung im Laufe der Zeit wieder an Gewicht zu. Das Gewicht des Patienten ist zu überwachen.

Programm für den kontrollierten Zugang zu Fintepla

Es wurde ein Programm für den kontrollierten Zugang eingerichtet, 1) um die zulassungsüberschreitende Anwendung zur Gewichtskontrolle bei adipösen Patienten zu verhindern und 2) um zu bestätigen, dass verordnende Ärzte über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Herzfunktion bei mit Fenfluramin behandelten Patienten informiert wurden.

Laut Risiko-Managementplan gibt es keine wichtigen identifizierten Sicherheitsrisiken.