

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fenfluramin (Fintepla[®])

Zogenix GmbH

Modul 3 A

*Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur
Behandlung von Krampfanfällen im
Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als
Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 01.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.1.1 Natürlicher Krankheitsverlauf des Dravet-Syndroms.....	11
3.2.1.2 Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten.....	16
3.2.1.3 Ätiologie.....	16
3.2.1.4 Pathophysiologie.....	16
3.2.1.5 Diagnostik.....	17
3.2.1.6 Krankheitslast.....	18
3.2.1.7 Leitlinien.....	21
3.2.1.8 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.2.1 Therapieziele.....	23
3.2.2.2 Nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten.....	23
3.2.2.3 Bisherige pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten.....	25
3.2.2.4 Ungedeckter therapeutischer Bedarf.....	29
3.2.2.5 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Fenfluramin.....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57

3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	58
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	69
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	70
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	74
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	74
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	75
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Bisherige medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten für das Dravet-Syndrom (Angaben laut Fachinformationen).....	25
Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz des Dravet-Syndroms auf Basis einer fokussierten Literaturrecherche	31
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz des Dravet-Syndroms innerhalb der nächsten fünf Jahre	32
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland, die für eine Therapie mit Fenfluramin in Frage kommen	33
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-15: Dosierungstabelle mit Werten in ml für Patienten, die kein Stiripentol einnehmen	59
Tabelle 3-16: Dosierungstabelle mit Werten in ml für Patienten, die Stiripentol einnehmen	60
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	70
Tabelle 3-18: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten	70
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AED	Antiepileptic drug (Antiepileptika)
AEK	Apothekeneinkaufspreis
AMPPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CAP	Controlled Access Programme (Programm für den kontrollierten Zugang)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom P
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DISCUSS	Dravet syndrome caregiver survey
DS	Dravet-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECHO	Echokardiografie
EEG	Elektroenzephalografie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EQ-VAS	European Quality of Life Visual Analogue Scale
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
EWP	Efficacy Working Party (Arbeitsgruppe für Wirksamkeit)
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Halbs.	Halbsatz
ILAE	International League Against Epilepsy (Internationale Liga gegen Epilepsie“)
IQ	Intelligenzquotient
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitoren
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
NACP	North American Consensus Panel
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Adaptiver und verhaltensbedingter Entwicklungsquotient
RMP	Risikomanagement-Plan
SCN1A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (Alpha-1-Untereinheit-1 des spannungsabhängigen Natriumkanals)
SD	Standardabweichung
SE	Status epilepticus
SGB	Sozialgesetzbuch
S-IRA	Anfallsinduzierter respiratorischer Arrest
SMEI	Severe myoclonic epilepsy of infancy (Schwere myoklonische Epilepsie im Kindesalter)
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmerl
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy (Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 (1) am 16.01.2014 den Status eines Orphan Drug (EU/3/14/1219) erhalten (2). Dieser ist am 06.11.2020 erneuert worden (2). 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).

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel VerfO G-BA ist der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 29.07.2019 mit der Vorgangsnummer 2019-B-115 stattgefunden (4). Die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie war nicht Gegenstand der Beratung, da für Fenfluramin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel VerfO G-BA ist der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (3).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht auszufüllen gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht auszufüllen gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; 1999 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=NL>.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome; 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1219-public-summary-opinion-orphan-designation-fenfluramine-hydrochloride-treatment-dravet-syndrome_en.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 16.12.2020; 2020 [Stand: 20.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsordnung 2019-B-115: Fenfluramin zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom bei Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren und Erwachsenen; 18.9.2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (AED) (1).

3.2.1.1 Natürlicher Krankheitsverlauf des Dravet-Syndroms

Das Dravet-Syndrom, früher bekannt als „Schwere myoklonische Epilepsie im Kindesalter“ (severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI), 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 (2). Ein Anfall ist definiert als „ein vorübergehendes Auftreten von Symptomen aufgrund abnormal exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn“ (3).

Der Kernphänotyp ist bei verschiedenen Patienten gleich und umfasst die folgenden Merkmale:

- die therapierefraktäre Epilepsie ist durch ein erkennbares Muster der Anfallsarten charakterisiert,
- Neurologische Entwicklungsverzögerungen werden im zweiten Lebensjahr sichtbar, die sich im weiteren Verlauf in Form von kognitiven und motorischen Funktionsstörungen und Verhaltensstörungen manifestieren und bis ins Erwachsenenalter fortbestehen (4).

Anfallsarten, Auslöser der Anfälle, Entwicklung und kognitive Fähigkeiten, Ansprechen auf Arzneimittel, und Komorbiditäten sind patientenindividuell sehr variabel (4). Das Dravet-Syndrom ist mit einem hohen Risiko vorzeitiger Mortalität aufgrund von plötzlichem, unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy), tödlichem Status epilepticus (SE) und Unfällen verbunden (2, 4–7).

Nach der Epilepsie-Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) zählt das Dravet-Syndrom zu den entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien, bei denen diese beiden Komponenten Einfluss auf die klinische Manifestation haben und Entwicklungsverzögerungen sowohl auf häufige epileptische Anfälle, als auch direkt auf die bei den meisten Patienten mit Dravet-Syndrom zu beobachtende Mutation des *SCN1A*-Gens (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1) zurückzuführen sind (8).

Die klinische Manifestation in Bezug auf die Anfälle erfolgt in drei Phasen (2, 4–7, 9–13):

Phase 1: „Fieberphase oder diagnostische Phase im ersten Lebensjahr“

Der erste epileptische Anfall tritt bei über 90 % der zunächst gesunden Kinder vor dem 12., typischerweise im 4.-8. Lebensmonat auf. Es kann sich um einen konvulsiven Fieberkrampf, einen konvulsiven afebrilen Anfall oder einen fokalen Anfall handeln. Konvulsive afebrile Anfälle können durch erhöhte Körpertemperatur nach Impfungen, bei Infektionen oder nach dem Baden auftreten, haben eine längere Dauer (bei 25-49 % der Patienten > 20 Minuten) und sie können in einen SE übergehen. Fokale Anfälle, die aus motorischen Anfällen oder Anfällen mit komplexeren Symptomen bestehen, können Tage oder Wochen vor dem ersten konvulsiven Anfall auftreten. Sie können ohne Fieber auftreten und

isoliert bleiben oder zusammen mit Hyperthermie wiederholt in den Stunden vor dem ersten konvulsiven Anfall auftreten. Der erste Anfall dauert in der Regel länger als ein oft harmloser Fieberkrampf, ist aber möglicherweise für einen Arzt schwer davon zu unterscheiden, wenn mit dem ersten Anfall auch Fieber auftritt. Eine Abgrenzung ist allerdings für eine weiterführende Diagnostik wichtig.

Die Anfallsfrequenz ist zu Beginn in der Regel noch moderat, mit nicht mehr als einem Anfall pro Monat. Bei der Elektroenzephalografie (EEG) sind in dieser frühen Phase bei den meisten Patienten weder im Wachzustand noch in der Schlafphase interiktale Merkmale zu beobachten und das Hintergrund-EEG ist unauffällig. Bei einigen Patienten können generalisierte Spitzenwellen beobachtet werden, entweder spontan oder durch intermittierende Photostimulation hervorgerufen. Die Gehirnbildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) und Computertomografie ist bei Krankheitsbeginn in der Regel unauffällig.

Phase 2: „Verschlechterungsphase vom zweiten bis sechsten Lebensjahr“

Fokal-motorische Anfälle werden häufiger, aber kürzer und manifestieren sich als versive Anfälle, klonische Zuckungen einer Gliedmaße, einer Gesichtshälfte oder einer Kombination aus beidem. Dazu kann ein Bewusstseinsverlust und in seltenen Fällen Steifheit auftreten. Auslöser können Hyperthermie, körperliche Anstrengung oder starke Emotionen sein. Im weiteren Krankheitsverlauf treten im Alter von 1-5 Jahren dann zusätzliche Anfallstypen wie Myoklonien, atypische Absencen oder komplex-fokale Anfälle auf. Myoklonische Anfälle können massiv sein und alle Muskeln umfassen, insbesondere die axiale Muskulatur, wobei die Intensität variabel ist. Heftige myoklonische Anfälle können zum Wegschleudern der vom Kind gehaltenen Gegenstände und zu Stürzen führen. Die Verlangsamung kognitiver Fähigkeiten beginnt um das zweite Lebensjahr herum. Damit sind nicht nur Verhaltensstörungen einschließlich autistischer Züge, sondern auch eine geistige Retardierung unterschiedlichen Schweregrads, motorische Störungen und eine beeinträchtigte visuelle Aufmerksamkeit assoziiert. Diese Phase ist zudem von vielen Notaufnahmen und Krankenhausaufenthalten geprägt. Zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr verändert sich das EEG und zeigt eine zunehmende Steigerung paroxysmaler Auffälligkeiten. In dieser Phase können oft Anfallauslösende Faktoren identifiziert werden: Ein häufig identifizierter Faktor ist Hyperthermie, aber auch körperliche Anstrengung, Überanstrengung, positive und negative Emotionen, flackerndes Licht und visuelle Reize (Muster), Baden oder Essen. Bei wenigen Patienten, insbesondere solche mit einem massiven Myoklonus, kann zudem Photosensitivität auftreten.

Phase 3: „Stabilisierungsphase nach dem siebten Lebensjahr bis ins Erwachsenenalter“

In dieser Phase werden Anfälle seltener und sind bei einigen Patienten tonisch. Die Frequenz konvulsiver Anfälle nimmt in der Regel ab, die Dauer verkürzt sich und sie treten meistens im Schlaf auf. Nur sehr selten sind sie gar nicht mehr zu beobachten. Myoklonische Anfälle und Absencen können verschwinden, fokale Anfälle bleiben bestehen oder nehmen ab. Mit zunehmendem Alter nimmt die Anfallsfrequenz in der Regel ab, wobei sich die Anfallsarten in dieser Phase meist nicht mehr ändern. Im fortgeschrittenen Alter überwiegen generalisierte

tonisch-klonische und tonische Anfälle im Schlaf, und schon geringe Temperaturschwankungen können Anfälle auslösen.

Insgesamt treten im Krankheitsverlauf die Auswirkungen der Komorbiditäten immer mehr in den Vordergrund. Verhaltensstörungen können sich tendenziell verbessern. Kognitive Beeinträchtigungen und motorische Störungen dominieren diese Phase. Zu den späteren klinischen Merkmalen zählen Antecollis, Kauergang und Parkinsonismus. Patientenindividuell können aber auch noch nach dem fünften Lebensjahr Verschlechterungen der Epilepsie und des Verhaltens beobachtet werden. Obgleich Patienten mit Dravet-Syndrom eine Stabilisierungsphase erreichen, benötigen sie aufgrund der häufigen Anfälle und assoziierten Komorbiditäten weiterhin eine 24-Stunden-Versorgung. Die meisten Patienten, die die frühen Krankheitsphasen überleben, sind auf eine Betreuung, später oft in Pflegeheimen, angewiesen.

Status epilepticus

Die European Medicines Agency (EMA) beschreibt einen SE in ihrer Leitlinie als einen akuten medizinischen und neurologischen Notfall, der potenziell lebensbedrohlich ist und eine sofortige Diagnose und Behandlung erfordert, um persistierende neuronale Schäden zu vermeiden oder gering zu halten (14).

Die ILAE definiert den SE über zwei Dimensionen: Die erste ist die Dauer der Anfälle und der Zeitpunkt (t1), nach dem der Anfall als "andauernde Anfallsaktivität" anzusehen ist. Die zweite Dimension ist der Zeitpunkt (t2) ist der Zeitpunkt der andauernden Anfallsaktivität, nach dem ein Risiko von Langzeitfolgen besteht. Die Diagnose erfolgt über die Semiologie, die Ätiologie, EEG und das Alter (15).

Es können verschiedene Formen des SE auftreten. Im Säuglingsalter sind es häufig verlängerte, unilaterale klonische Anfälle, die über 30 Minuten anhalten. Im Alter von vier bis acht Jahren treten SE mit anderen Anfallstypen in den Vordergrund. Neben diesen transienten SE sind schwere SE mit Fieber, die über Tage anhalten können und als akute Enzephalopathie bezeichnet werden, eine besondere Herausforderung (7). Auch bei optimal mit AED eingestellten Patienten kann, insbesondere in jüngeren Jahren, häufig ein oft lang anhaltender SE beobachtet werden (5).

Normalerweise erholt sich der Patient und eine schwerwiegende Verschlechterung nach einem SE ist unüblich, nach lang anhaltenden SE kann aber eine kognitive Verschlechterung beobachtet werden (16).

Der SE trägt zum hohen Risiko vorzeitiger Mortalität bei Patienten mit Dravet-Syndrom bei (5, 17).

Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP)

Eine der Haupttodesursachen bei Patienten mit Dravet-Syndrom ist der SUDEP (7). Nach der aktuellen Leitlinie der American Academy of Neurology für Patienten mit Epilepsie ist der Hauptrisikofaktor für SUDEP die zunehmende Häufigkeit generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (18).

Die meisten pathophysiologischen Erklärungsansätze liegen derzeit für den anfallsassoziierten SUDEP vor. Eine respiratorische Funktionsstörung scheint dabei eine zentrale Rolle zu spielen. Vermutlich führt die Propagation einer langsamen Depolarisationswelle zum Hirnstamm während eines Anfalls zu einer Dysregulation der Atmung, gefolgt von einer Dysregulation der Herzaktivität. Es kommt zum vollständigen Kreislaufstillstand. SUDEP kann aber auch unabhängig von Anfällen auftreten (7, 19).

In einem Tiermodell mit Mäusen der Linie DBA/1, die eine erhöhte Anfälligkeit für SUDEP als Reaktion auf z.B. Hyperthermie oder akustische Stimulation hatten, wurde die sogenannte Serotonin-Hypothese mit der Frage untersucht, ob Serotonin auch einen Einfluss auf den SUDEP haben könnte. Serotonin beeinflusst nachgewiesenermaßen die Atmung und unabhängig davon zusätzlich Anfälle. Vor diesem Hintergrund wurde untersucht, ob Fenfluramin als Serotoninrezeptoragonist unabhängig von seinem Einfluss auf Anfälle auch den anfallsinduzierten respiratorischen Arrest (S-IRA) beeinflusst, der postiktal zum SUDEP führt. Fenfluramin zeigte nicht nur einen dosis- und zeitabhängigen antikonvulsiven Effekt, sondern blockierte auch den S-IRA selektiv, der bei den DBA/1 Mäusen nach audiogenen Anfällen auftrat. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Serotonin unabhängig voneinander Anfälle und Atmung beeinflussen und zudem die Anfälligkeit für den SUDEP senken kann. Zum Nachweis einer möglichen SUDEP-Prophylaxe durch Fenfluramin sind weitere Untersuchungen erforderlich (20).

Komorbiditäten

Die hohe Anfallshäufigkeit beim Dravet-Syndrom ist möglicherweise mit einer höheren Inzidenz von kognitiven und Verhaltensstörungen, häufigeren Notaufnahmen und Notdienstufen sowie einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten assoziiert (21, 22). Die Komorbiditäten lassen sich sowohl auf die entwicklungsbedingte als auch die epileptische Komponente der Enzephalopathie zurückführen (22–25).

Kognition

Mit Beginn der ersten Anfälle bemerken die Eltern oder der Arzt in der Regel noch keine Verzögerungen der kognitiven Entwicklung. Kognitive Defizite können insbesondere in vier Bereichen beobachtet werden: Expressive Sprache, visuell-räumliche Funktion, Verhalten und exekutive Funktion. Exekutive Funktionen beziehen sich auf die Kontrolle von Kognition, Emotionen und Verhalten. Diese höheren kognitiven Verarbeitungsmechanismen sind bei der Planung von Handlungen oder schrittweisen Verfolgung von Intentionen von zentraler Bedeutung (26). Die kognitiven Beeinträchtigungen sind vermutlich zerebellären Ursprungs (27).

Patienten mit Dravet-Syndrom haben erhebliche Sprachstörungen. Die Sprechfähigkeit entwickelt sich zwar im selben Alter wie bei gesunden Kindern, verzeichnet aber nur sehr langsame Fortschritte. Viele Kinder erreichen nicht das Stadium, ganze Sätze bilden zu können. Neben der verzögerten Entwicklung der expressiven Sprache kann oft ein phonologischer Defekt beobachtet werden, mit der Unfähigkeit, Dinge zu benennen. Die verbale Sprachkompetenz kann ebenso eingeschränkt sein wie das verbale Arbeitsgedächtnis (27).

Patienten weisen oft eine Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Funktionen auf. Entsprechende Tests können schon frühzeitig visuelle Probleme, wie eine Abnahme der Sehschärfe oder eine Fixationsverschiebungsstörung, aufzeigen (21, 28). Nach dem siebten Lebensjahr verschlechtert sich die Kognition in der Regel nicht weiter, die Beeinträchtigungen bleiben aber erhalten (4).

Verhalten

Verhaltensstörungen oder -auffälligkeiten sind ein allgemeines Merkmal bei Kindern mit Dravet-Syndrom, die im zweiten Lebensjahr sichtbar werden. Ein Viertel der Patienten entwickelt ein autistisches Verhalten mit schlechtem Blickkontakt und Stereotypen. Zudem besteht oft ein Aufmerksamkeitsdefizit, das für Lernschwierigkeiten verantwortlich ist (21, 27).

Motorik

Die Entwicklung der motorischen Fähigkeiten kann normal verlaufen bis hin zu schweren Behinderungen (29). Im Laufe des zweiten Lebensjahres können sich schleichend motorische Verzögerungen einstellen. Kinder mit Dravet-Syndrom lernen zwar im selben Alter laufen wie gesunde Kinder, jedoch mit dem Unterschied, dass über längere Zeit ein unsicherer Gang zu beobachten ist. Die weitere Gehfähigkeit entwickelt sich bei ungefähr 60 % der Patienten verzögert. Auch die Fähigkeit, selbständig sitzen zu können entwickelt sich verzögert (4, 7, 30).

Ein langfristiges motorisches Defizit ist der sogenannte „Kauergang“, der sich aus bislang unbekanntem Gründen schleichend nach der frühen Kindheit ab einem Alter von ungefähr sechs Jahren entwickeln kann und von dem fast die Hälfte der älteren Patienten betroffen ist. Er kann zu einer Fußdeformität im späteren Leben beitragen (29, 30).

Feinmotorische Fähigkeiten sind z.B. durch einen segmentalen Myoklonus oder eine eingeschränkte Augen-Hand-Koordination beeinträchtigt (4, 7).

Zudem werden Osteopenie und Stürze, die zu Frakturen führen können, beobachtet (31). In Studien wurde postuliert, dass einige AED unerwünschte Effekte auf knochenbildende (Osteoblasten) und knochenabbauende Zellen (Osteoklasten) sowie auf den Haushalt von Vitamin D oder andere Hormone des Knochenmetabolismus haben könnten (32).

Kardiale Anomalien

Bei Patienten mit Dravet-Syndrom wurde von Anomalien des Herzens berichtet. So befindet sich ein Drittel in kardiologischer Behandlung und weist Tachykardie, Bradykardie, unregelmäßigen Herzrhythmus und Anomalien oder Veränderungen der Herzstruktur auf (24, 33). In einer Studie von Delogu *et al.* (2011) wurde von einem Ungleichgewicht der kardialen autonomen Funktion im Sinne von einer relativen Prädominanz eines adrenergen Tonus im Vergleich sowohl zu gesunden Kindern als auch zu Epilepsiepatienten und unabhängig von einer antiepileptischen Therapie berichtet (34).

3.2.1.2 Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

In älteren Studien liegen die Angaben zur geschlechtsspezifischen Verteilung von männlich zu weiblich bei 2 : 1 (31, 35–38). Brunklaus *et al.* (2012) stellten bei der Analyse von 241 Patienten mit Dravet-Syndrom, die positiv auf eine *SCN1A*-Mutation getestet wurden, nur einen leichten Überhang an männlichen Patienten (männlich zu weiblich 1,27 : 1) fest (39).

Die klinische Manifestation des Dravet-Syndroms erfolgt meist in den ersten sechs Lebensjahren (s. Abschnitt 3.2.1.1) (4, 7). Mit zunehmendem Alter nimmt die Anfallsfrequenz in der Regel ab, aber die Anfallsarten ändern sich meist nicht mehr. In einer Studie mit jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Dravet-Syndrom hatten 73,5 % der Jugendlichen und 80 % der Erwachsenen noch Anfälle, die überwiegend als generalisierte tonisch-klonische Anfälle klassifiziert wurden und deren Schwere mit dem Alter abnahm. Insgesamt treten im Krankheitsverlauf die Auswirkungen der nicht-anfallsbezogenen Komorbiditäten immer stärker in den Vordergrund (11).

Insbesondere die Versorgung von erwachsenen Patienten mit Dravet-Syndrom stellt eine große Herausforderung dar. Mit dem Erreichen des Erwachsenenalters erfolgt ein Übergang von der familienzentrierten pädiatrischen Betreuung zur individuellen Erwachsenenbetreuung (40). Das Erkennen und Verstehen der Merkmale des Dravet-Syndroms durch Erwachsenen-Gesundheitsdienstleister ist wesentlich, um eine optimale Versorgung aufrechtzuerhalten. Eine Befragung im Rahmen eines kanadischen Epilepsie-Transitionsprogramms zeigte, dass sich nur 9,8 % der Erwachsenen-Neurologen bei der Diagnose und Behandlung von Epilepsie-Syndromen wie z.B. dem Dravet-Syndrom sicher fühlten (41). Es gibt Grund zur Annahme, dass die Verhältnisse in Deutschland vergleichbar sind.

3.2.1.3 Ätiologie

Laut Leitlinie der ILAE sollte eine ätiologische Einordnung von der ersten Untersuchung an angestrebt werden (42). Das Dravet-Syndrom hat eine genetische Ätiologie, die in Kapitel 3.2.1.4 näher beschrieben wird.

3.2.1.4 Pathophysiologie

Das Dravet-Syndrom ist eine genetische Störung mit einer stark monogenen Komponente mit vererbten oder *de novo* pathogenen Varianten (43). Dabei kann dieselbe monogene Ätiologie ein Spektrum von leichten bis schweren Epilepsien verursachen, wie z.B. eine generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+) oder das Dravet-Syndrom (8). Das Dravet-Syndrom hat bei über 80 % der Patienten seine Ursache in einer zum Funktionsverlust führenden (Loss-of-Function) Mutation des *SCN1A*-Gens (43, 44). Über 90 % der *SCN1A*-Mutationen sind *de novo* Mutationen (45, 46). Studien deuten darauf hin, dass bei bis zu 10 % der Patienten ein Mosaizismus vorliegt (43, 47, 48). Ein genetischer Mosaizismus wird definiert als die gleichzeitige Präsenz von zwei oder mehr Zellpopulationen mit unterschiedlichen Genotypen in einem Individuum (49). Weniger als 1 % der Patienten weisen eine homozygote *SCN1B*-Mutation auf und bei sehr wenigen Patienten findet man weitere Mutationen, wie z.B. in den Natriumkanal-Genen *SCN2A*, *SCN8A*, *SCN9A*, *SCN1B*, in den Kaliumkanal-Genen *HCN1*, *KCNA2*, in den Chloridkanal-Genen *GABRA1*, *GABRG2* sowie in *PCDH19*, *STXBP1*

und *CHD2*. Diese führen zu einem Dravet-Syndrom-ähnlichen Phänotyp, aber nicht zum Kernphänotyp und gelten daher nicht als Dravet-Syndrom (7, 50, 51).

Inzwischen sind mehr als 1.250 verschiedene *SCN1A*-Mutationen identifiziert worden, von denen drei Viertel das väterliche Chromosom betreffen. Das Genotyp-Phänotyp-Verhältnis ist komplex und es scheint eine schwache Phänotyp-Genotyp-Korrelation zu geben: Etwa 52 % sind trunkierende Mutationen von *SCN1A*, die bei 94 % der Patienten mit *de novo* Fällen des klassischen Dravet-Syndroms korrelieren; etwa 27 % sind Missense-Mutationen im porenbildenden Teil, die bei 75 % der Patienten phänotypisch mit dem klassischen Dravet-Syndrom korrelieren; etwa 12 % sind Missense-Mutationen im Spannungs-Sensorteil, die mit einem klinischen Bild im Bereich von fieberhaften Anfällen bis Dravet-Syndrom assoziiert sind (7).

SCN1A kodiert für die alpha-1-Untereinheit des im Gehirn lokalisierten, spannungsabhängigen Natriumkanals vom Typ I ($Na_v1.1$). Der Natriumkanal $Na_v1.1$ ist von wesentlicher Bedeutung für die Signalleitung im Gehirn (52). Die *SCN1A*-Haploinsuffizienz hat die Produktion eines funktionell eingeschränkten Natriumkanals $Na_v1.1$ zur Folge, wodurch primär Neuronen, die auf den inhibitorischen Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) reagieren, beeinflusst werden (7). Es gilt inzwischen als gesichert, dass ein schwerer oder kompletter Funktionsverlust des $Na_v1.1$ -Kanals zu den intractablen Anfällen führt und auch die nicht-epileptische Manifestation der Erkrankung bedingt (7). Aufgrund der Folgen einer gestörten $Na_v1.1$ -Funktion lässt sich das Dravet-Syndrom sowohl als eine epileptische Enzephalopathie als auch als eine Kanalopathie betrachten (45).

3.2.1.5 Diagnostik

Das Dravet-Syndrom beginnt mit einem einzigen Anfall und ist in diesem Stadium oft nicht von anderen, oft harmlosen Fieberkrämpfen zu unterscheiden. Wiederholte Anfälle liefern weitere klinische Informationen und helfen bei der Diagnose (9). Die Diagnose des Dravet-Syndroms wird anhand des klinischen Bildes gestellt (10). Das EEG stellt das wichtigste diagnostische Instrument dar. Bei der diagnostischen Abklärung sollen laut der Leitlinie „Diagnostik bei Epilepsie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Alter, neurologischer Untersuchungsbefund, psychomotorischer Entwicklungsstand, Anfallstyp und Epilepsiesyndrom bedacht werden (53). Initial und im Verlauf sollte unabhängig vom Epilepsiesyndrom eine entwicklungsneurologische und psychologische Diagnostik zur Erfassung und eventuell Behandlung komorbider Störungen angestrebt werden. EEG-Ableitungen sollten bei Kindern eine Schlafphase beinhalten, da sich dadurch die Sensitivität bezüglich des Nachweises epilepsietypischer Potentiale deutlich erhöht. Zu beachten ist, dass das Fehlen epilepsietypischer Potentiale eine Epilepsie nicht ausschließen lässt und andererseits auch gesunde Kinder im Ruhe-EEG epilepsietypische Potentiale zeigen können (53). Eine MRT-Untersuchung ist prinzipiell bei allen Kindern mit neu aufgetretener Epilepsie indiziert (10, 53).

Darüber hinaus dient eine sogenannte Einzel-Gen-Diagnostik dem Nachweis der Mutation im *SCN1A*-Gen zur Bestätigung des Dravet-Syndroms (10, 53). Das Vorhandensein einer

Natriumkanal-Genmutation reicht für die Diagnose nicht aus, und das Fehlen einer solchen Mutation schließt wiederum die Diagnose nicht aus (4, 7, 54). Da sich viele klinische Merkmale erst im zeitlichen Verlauf entwickeln, erfolgt eine definitive Diagnose oft erst im Alter von 2-4 Jahren (55). Eine prospektive, multizentrische Querschnittsstudie mit 93 Eltern und Betreuungspersonen aus Deutschland zeigte, dass die Zeit bis zur Diagnose eines Dravet-Syndroms in den letzten beiden Jahrzehnten verkürzt werden konnte. Die mittlere Dauer zwischen dem ersten epileptischen Anfall und der Diagnosestellung belief sich auf 44,7 Monate (Standardabweichung (SD) 66,5 Monate; Spanne 0 bis 288 Monate), wobei die Zeitdauer bis zur Diagnosestellung insbesondere bei den älteren Patienten (bei Studieneinschluss 12 Jahre und älter) länger war (56).

3.2.1.6 Krankheitslast

Die ILAE stuft das Dravet-Syndrom als eine entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie ein (8, 57), bei der sowohl Häufigkeit und Schwere der Anfälle als auch die Komorbiditäten in erheblichem Maße Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten beeinflussen.

Mortalität

Das Mortalitätsrisiko beim Dravet-Syndrom ist hoch. Hauptursache für die vorzeitigen Todesfälle im Kindesalter ist der SUDEP, gefolgt von SE (7, 17, 58). Auch bei älteren Patienten ist SUDEP eine der Haupttodesursachen (7). Nach der aktuellen SUDEP-Leitlinie der American Academy of Neurology für Epilepsie-Patienten ist der Hauptrisikofaktor für SUDEP die zunehmende Häufigkeit generalisierter tonisch-klonischer Anfälle. So haben z.B. Epilepsie-Patienten mit drei oder mehr generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro Monat ein 15-fach erhöhtes relatives Risiko eines SUDEP. Dies entspricht einem absoluten Risiko von bis zu 18 Verstorbenen pro 1.000 Patientenjahren (18).

In einem Review von Shmueli *et al.* mit einer retrospektiven Auswertung von 30 Studien zur Mortalität von insgesamt 177 verstorbenen Patienten mit Dravet-Syndrom wurde das Todesalter für 142 der 177 Patienten (80 %) angegeben. Es lag bei durchschnittlich $8,7 \pm 9,8$ Jahren (SD), 73 % der Patienten verstarben, bevor sie 10 Jahre alt waren und 93 % bevor sie 20 Jahre alt waren. SUDEP war in fast der Hälfte der Fälle die wahrscheinliche Ursache (n = 87; 49 %), gefolgt von SE (n = 56; 32 %). Ertrinken oder Unfalltod wurde in 14 Fällen (8 %), Infektionen in neun (5 %), andere Ursachen in sechs (3 %) und unbekannte Ursachen in fünf Patienten (3 %) dokumentiert (58).

Cooper *et al.* (2016) untersuchten die Mortalität von 100 Patienten mit Dravet-Syndrom, von denen 61 in Australien und 39 in Übersee lebten und 87 eine *SCN1A* Mutation hatten. 17 von 100 Patienten verstarben in einem medianen Alter von sieben Jahren (Interquartilsbereich 3-11 Jahre). SUDEP war für 59 % der Todesfälle im Alter von 2-20 Jahren verantwortlich, mit einer Häufung zwischen 2-7 Jahren. Die SUDEP-Rate betrug 9,32 pro 1.000-Personenjahre (98 %-Konfidenzintervall (KI) 4,46-19,45). Die Mortalitätsrate betrug 15,84 Todesfälle pro 1.000-Personenjahre (98 %-KI 9,01-27,85); dies entspricht ungefähr einem 15 %igen Mortalitätsrisiko innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung (17).

Morbidität

Das Dravet-Syndrom ist über die Anfallslast hinaus mit einer Vielzahl von Beeinträchtigungen verbunden, die Kognition, Verhalten, Motorik und Schlaf betreffen können.

In der europäischen Querschnittsstudie DISCUSS („Dravet syndrome caregiver survey“) wurden 584 Eltern und Betreuungspersonen, die zu 92 % überwiegend aus Europa stammten, zu ihren Angehörigen mit Dravet-Syndrom befragt. Diese hatten ein Durchschnittsalter von 10,6 Jahren (Spanne < 1-48 Jahre). Trotz der weitgehenden Befolgung der aktuellen Therapieleitlinien in den letzten drei Monaten waren weniger als 10 % der Patienten frei von Anfällen. Fast alle Patienten (99,6 %) im Alter von sechs Jahren oder älter hatten mindestens eine oder mehrere Beeinträchtigung(en): Motorik (74 %), Sprache (80 %), Lernen (98 %), Autismus (42 %), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (24 %) oder sonstige verhaltensbedingte Beeinträchtigung(en) (51 %). Dabei hatten diese Patienten im Durchschnitt vier der sechs abgefragten Komorbiditäten. In Bezug auf Sprachdefizite wurde dies bei mehr Jungen als Mädchen, die zwei Jahre oder älter waren, beobachtet (85 % vs. 76 %, $p = 0,035$). 14,9 % aller Patienten sprachen gar nicht (22).

Epileptische Anfälle

Trotz medikamentöser Therapie sind die wenigsten Patienten anfallsfrei oder fast anfallsfrei. So zeigte eine Untersuchung mit 274 Patienten im Alter von 1-47 Jahren (104 Patienten waren 4-8 Jahre alt und 15 % waren Erwachsene) aus 15 europäischen Ländern, dass 45 % an durchschnittlich vier oder mehr tonisch-klonischen Anfällen pro Monat litten. Von den 30 aus Deutschland eingeschlossenen Patienten waren es 67 %. Ein Drittel aller Patienten musste einmal oder mehrmals wegen eines SE eine Notfallambulanz aufsuchen (59).

In einer prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie von Strzelczyk *et al.* (2019) wurden 93 Patienten mit Dravet-Syndrom in Deutschland im Alter von durchschnittlich 10,1 Jahren (SD 7,1 Jahre, Median 8,7 Jahre, Spanne 15 Monate bis 33,7 Jahre) erfasst. Nur vier Patienten mit einem Durchschnittsalter von 14,8 Jahren (SD 9,1 Jahre, Median 11,9 Jahre, Spanne 7-27 Jahre) waren länger als ein Jahr anfallsfrei. 76 % der Patienten erlitten einen oder mehr Anfälle pro Monat (60, 61).

Kognition

Eine Studie mit 21 französischen Patienten mit Dravet-Syndrom im Alter von 6-21 Jahren zeigte, dass die Patienten im Alter von 6-10 Jahren einen mittels Wechsler Intelligence Scale for Children erhobenen Intelligenzquotienten (IQ) von 47 (SD 2, Spanne 40-73, $n = 5$, Alter 6-10 Jahre) hatten. Nur fünf Patienten hatten einen verbalen und/oder non-verbalen IQ von mehr als 60 Punkten (28). Der Normbereich für Kinder im Alter von 6-10 Jahren liegt bei 106 (SD 13, Spanne 71-147) (62). Villeneuve *et al.* gehen davon aus, dass kognitive Defizite auf die Unterbrechung der Entwicklung der exekutiven Funktionen ab einem Alter von zwei Jahren zurückzuführen sind (28).

Verhalten

In der Studie von Villeneuve *et al.* (2014), die 21 französische Patienten im Alter von 6-10 Jahren mit Dravet-Syndrom eingeschlossen hatte, wurden 20 Patienten mit der Vineland-Skala in Bezug auf ihr Verhalten getestet. Der adaptive und verhaltensbedingte Entwicklungsquotient (QD) war mit einem Wert von QD = 50 (SD 3, Spanne 28-76) niedrig. Allerdings waren die Sozialisationsfähigkeiten deutlich besser als die Autonomie (59 (SD 3) vs. 43 (SD 4), $p = 0,002$, t-Test, $n = 20$) und die Kommunikation (59 (SD 3) vs. 50 (SD 3), $p = 0,04$, $n = 20$). Es wurden autistische Verhaltensweisen beobachtet. Der Augenkontakt war nicht normal, die Kinder konnten keine Freundschaften schließen und hatten Schwierigkeiten, soziale Regeln zu befolgen. Emotionen konnten nur schlecht ausgedrückt werden. Ihre verhaltensbedingten Störungen waren zudem durch Hyperaktivität, Opposition und Provokationen gekennzeichnet. Gegenüber Fremden zeigten sie oft übermäßige Vertrautheit (28).

In einer niederländischen Kohorte mit 116 Patienten mit Dravet-Syndrom beobachtete man bei 43 % der Kinder zwischen 4-8 Jahren Verhaltensauffälligkeiten, die mit einer geringeren Lebensqualität korrelierten (Spearman'sche Korrelationskoeffizient $r_{sp} = -0,523$, $p < 0,0005$) (63).

In einer retrospektiven Analyse von Ragona (2011) hatten 20 der 26 Kinder mit Dravet-Syndrom mehrere Verhaltensauffälligkeiten, davon 18 ein Aufmerksamkeitsdefizit, 15 zeigten Hyperaktivität und vier autistische Verhaltenszüge (64).

Motorik

In der europäischen Querschnittsstudie DISCUSS hatten 21 % der 584 Patienten gar keine, 31 % leichte, 29 % moderate und 14 % schwere Einschränkungen der Gehfähigkeit. 5 % der Patienten konnten gar nicht gehen. Jungen und Mädchen waren ungefähr gleich häufig betroffen (22).

In der Untersuchung von de Lange *et al.* (2019) wurden bei 79 % der 116 Patienten mit Dravet-Syndrom schon früh im Krankheitsverlauf, d.h. in einem Alter von 4-8 Jahren, Gehbehinderungen dokumentiert (63).

In einer Studie von Verheyen *et al.* (2019) mit 43 Kindern im Alter von $53,89 \pm 42,50$ Monaten aus Belgien mit Dravet-Syndrom zeigte sich sowohl bei der Fähigkeit, sitzen zu können (7 von 14 Kindern) als auch beim selbständigen Gehen (11 von 25 Kindern) eine verzögerte Entwicklung (30).

Schlaf

Eine Befragung von Eltern und Betreuungspersonen aus Australien von Licheni *et al.* (2018) zeigte, dass 75 % (43 von 57) der Patienten mit Dravet-Syndrom und einem Alter von durchschnittlich 14 Jahren (2-36 Jahre) Schlafprobleme hatten (65).

Familien von 802 Patienten aus der International Dravet Epilepsy Action (IDEA) League mit einem durchschnittlichen Alter der Patienten von 7,7 Jahren berichteten bei 58 % der Patienten

Schlafprobleme. Die Hälfte der Patienten litt unter nächtlichen Anfällen, 20 % an Schlaflosigkeit und 28 % an verfrühtem Aufwachen (33).

Lebensqualität

Die häufigen Anfälle und der damit verbundene negative Effekt auf die neuropsychologische Entwicklung der Patienten können zu einer niedrigen Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien führen (22, 61, 66).

In der europäischen Querschnittsstudie DISCUSS (n = 584, 83 % Kinder, 17 % Erwachsene) lag der EQ-5D-5L Index-Score der Patienten, die älter als zwei Jahre waren, bei 0,42 (SD 0,29) und damit 0,46 Punkte unter dem Wert der deutschen (0,88 (SD 0,18) oder niederländischen Allgemeinbevölkerung (0,88 (SD 0,19)) (22, 67, 68) und um 0,38 Punkte unter dem von Patienten mit anderen Epilepsie-Formen (22, 69, 70). Die niedrigsten Werte wurden bei den Patienten mit Dravet-Syndrom gemessen, die die meisten Anfälle hatten (22).

In der Querschnittsstudie von Strzelczyk *et al.* (2019) wurde die Lebensqualität von Patienten im Alter von 4-6 Jahren mit einem Durchschnittswert von 65,0 auf dem Kiddy-KINDL (SD 11,1, Median 64,6, Spanne 39,6-82,3) sowie bei Patienten im Alter von 7-17 Jahren mit einem Durchschnittswert von 54,4 auf der Kid-KINDL-Skala (SD 14,2, Median 55,2, Spanne 27,1-80,2) bewertet und war somit deutlich vermindert. Die Durchschnittswerte gesunder Kinder und Jugendlicher im vergleichbaren Alter lagen bei 81,9 und 77,0 (61).

Das Dravet-Syndrom kann auch für Betreuungspersonen und Familien mit hohen körperlichen, emotionalen und finanziellen Belastungen verbunden sein. In der Querschnittsstudie von Strzelczyk *et al.* (2019) erzielten die Betreuungspersonen beim EQ-5D-3L einen Mittelwert von 0,9 (SD 0,18, Median 0,9, Spanne 0,3-1) und beim EQ-VAS einen Mittelwert von 71,3 (SD 18,0, Spanne 19-100) und hatten keine niedrigere Lebensqualität als die Allgemeinbevölkerung (EQ-5D-3L: 0,9 und EQ-VAS: 77,3). Jedoch wiesen 45 % der Betreuungspersonen Symptome einer mittels Becks-Depressions-Inventar BDI-II gemessenen klinischen Depression auf, von mild (22 %, n = 20), mäßig (15 %, n = 14) bis schwer (9 %, n = 8). Dies bestätigte sich bei der Angst-/Depressionskomponente des EQ-5D-3L, bei dem 38,2 % der Betreuungspersonen im Vergleich zu 4,3 % der deutschen Allgemeinbevölkerung von Problemen berichteten (61). Eine Umfrage unter Geschwisterkindern (n = 120, Alter ab 9 Jahre) zeigte, dass diese psychologisch und sozial durch die Dravet-Erkrankung beeinflusst wurden. Je nach Altersgruppe hatten 47-62 % der Geschwister depressive Verstimmungen und 29-49 % zeigten Symptome einer ängstlichen Grundstimmung (71).

3.2.1.7 Leitlinien

Aussagen zur Diagnose des Dravet-Syndroms finden sich in der S1-Leitlinie 022/007 der AWMF „Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien des Kindesalters“ (53) sowie den Diagnosekriterien der ILAE (42).

Es gibt keine deutsche Therapie-Leitlinie und daher keine Standardtherapie für die Therapie der Epilepsie des Dravet-Syndroms.

In den Empfehlungen des nordamerikanischen Konsensuspanels zur Optimierung der Diagnose und des Managements des Dravet-Syndroms wird mit starker Übereinstimmung festgestellt, dass eine vollständige Kontrolle der Anfälle in der Regel nicht möglich ist. Daher sollte das Hauptziel der Behandlung darin bestehen, verlängerte konvulsive Anfälle ganz oder signifikant zu reduzieren und SE zu vermeiden oder sofort zu behandeln (10).

Die EMA stuft klinisch wiederkehrende Anfälle als primäre Marker aller Epilepsieformen ein. Deshalb fordert die EMA im Entwurf der aktualisierten Leitlinie „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ (CHMP/EWP/566/98 Rev.3, Juli 2018), den Wirksamkeitsnachweis primär auf der Erhebung der Häufigkeit und dem Auftreten von Anfällen vorzunehmen. Dabei sollten zwei wichtige Endpunkte im Studienprotokoll definiert werden, nämlich die Feststellung der sogenannten Response, definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50 % und die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit. Der Endpunkt Anfallsfreiheit ist das wichtigste Therapieziel, das aber selten erreicht werden kann („*However, few patients become seizure-free, which is the ultimate goal of treatment.*“). Zum Nachweis einer umfassenden antiepileptischen Wirksamkeit sollten möglichst viele Anfallstypen, d.h. konvulsive Anfälle und andere Anfälle, erfasst werden (14).

Speziell bei antiepileptischen Zusatztherapien sollte der Beurteilungszeitraum zur Bestimmung der Anfallshäufigkeit im Vorfeld definiert werden, z.B. als Anzahl monatlicher Anfälle. Als sekundäre Endpunkte werden unter anderem die Dauer und die Schwere von konvulsiven Anfällen und Patient Reported Outcomes empfohlen (14).

3.2.1.8 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

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 AED (1). 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 bei bis dahin gesunden, altersgerecht entwickelten Kindern und manifestiert sich zumeist in Form von fieberinduzierten, generalisierten tonisch-klonischen, klonischen oder hemilateralen Anfällen (2). Im Krankheitsverlauf nimmt die Anfallsfrequenz ab und die Komorbiditäten treten stärker in den Vordergrund. Das Dravet-Syndrom geht häufig mit bleibenden schwerwiegenden Einschränkungen in der kognitiven, neurologischen und motorischen Entwicklung sowie kardialen Anomalien einher. Es ist mit einem hohen Risiko vorzeitiger Mortalität aufgrund von SUDEP, tödlichem SE und Unfällen verbunden (2, 4, 5, 7). Die Lebensqualität von Patienten mit Dravet-Syndrom ist in der Regel eingeschränkt (22, 61, 63).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu

bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

3.2.2.1 Therapieziele

Das Dravet-Syndrom ist ein schwer behandelbares, hochgradig therapieresistentes Epilepsie-Syndrom, bei dem die betroffenen Patienten trotz patientenindividuell optimierter Kombinationstherapie mit AED oft nicht ausreichend anfallsfrei werden können (72). Es gibt keine deutsche Leitlinie und daher keine Standardtherapie des Dravet-Syndroms.

Die Empfehlungen der ILAE für die Therapie des Dravet-Syndroms konzentrieren sich auf drei Hauptstrategien:

1. Vorbeugung von Hyperthermie-bedingten fieberhaften Anfällen, die durch eine Körperkerntemperatur von über 37°C ausgelöst werden.
2. Verwendung einer geeigneten Notfallmedikation mit Benzodiazepinen zur Verhinderung eines langanhaltenden SE.
3. Erhaltungstherapie mit AED zur Minimierung der Häufigkeit und Dauer aller Anfallstypen (73).

Die frühzeitige Diagnose des Dravet-Syndroms ist wichtig, um ein optimales Patientenmanagement sicherzustellen, das zu besseren Langzeitergebnissen führt. Dazu zählt die Optimierung der Therapiewahl mit Vermeidung von Medikamenten wie Natriumkanalblockern, die meistens zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen können und die Vermeidung invasiver Tests oder potenziell schädlicher Eingriffe wie resektiver Epilepsieoperationen. Bei der Therapie des Dravet-Syndroms sollte die für den individuellen Patienten optimale medikamentöse Kombination zur Behandlung von Anfällen mit tolerierbaren Nebenwirkungen gefunden, SE vermieden, Komorbiditäten behandelt und so das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko gesenkt werden (10, 73). Allerdings lässt sich mit den derzeit zugelassenen Therapien für das Dravet-Syndrom in der Regel keine vollständige Anfallkontrolle erreichen und Nebenwirkungen schränken den Einsatz zusätzlich ein (10, 29, 74, 75).

3.2.2.2 Nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

Ketogene Diät

Laut der Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie „Ketogene Diäten“ (76) sind die Hauptindikationen für ketogene Diäten pharmakotherapieresistente Epilepsien wie z.B. das Dravet-Syndrom im Kindes- und Jugendalter. Ketogene Diäten sind sehr fettreiche, kohlenhydratarme Diäten, die, den metabolischen Zustand des Fastens imitierend, in verschiedenen Formen umgesetzt werden können, wie z.B. der klassischen ketogenen Diät oder der modifizierten Atkins-Diät. Die Ketose lässt sich mit Hilfe der Diäten durch Deckung von 60-90 % des Energiebedarfes aus Nahrungsfett beliebig lange aufrechterhalten. Bei Nichtansprechen auf zwei oder mehr fachgerecht eingesetzter AED sind die kurz- und

mittelfristigen Effekte der sogenannten klassischen ketogenen Diät bei Kindern mit denen von AED vergleichbar (76, 77). Die klassische ketogene Diät kann insbesondere bei Kindern unter sechs Jahren bei unzureichendem Ansprechen auf Clobazam und Valproat eingesetzt werden, eignet sich aber auch noch für Patienten im Alter von 7-12 Jahren. Für ältere Patienten eignen sich andere Diätformen wie die modifizierte Atkins-Diät (10). Das North American Consensus Panel (NACP) schreibt der ketogenen Diät nur einen moderaten Einfluss auf die Anfallshäufigkeit zu (10).

Ketogene Diäten werden unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt, gelingen aber meist nur in einem Team aus Patient, Eltern, Pädiater und spezialisiertem Diätassistenten/Diätologen (73, 76). Es herrscht ein großer Konsens, dass eine ketogene Diät bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf Valproat und Clobazam als Second-Line-Therapie in Betracht zu ziehen sei (10, 29, 78).

Epilepsie-Chirurgie

Bei der Callosotomie handelt es sich um eine chirurgische Durchtrennung des Corpus callosum (ganz oder teilweise), die typischerweise nur bei generalisierten Epilepsien zum Einsatz kommt. Die Datenlage zu Callosotomien oder resektiven Eingriffen bei Patienten mit Dravet-Syndrom ist sehr dünn (29, 78). Das NACP gibt an, dass eine Callosotomie bei Patienten mit therapierefraktären Sturzanfällen in Betracht gezogen werden kann, jedoch nur, wenn Clobazam, Valproat, Stiripentol, Topiramat, Levetiracetam und eine ketogene Diät erfolglos geblieben sind. Da der Nutzen einer Callosotomie unklar ist, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis patientenindividuell schwer abzuschätzen (10, 78). Die Eingriffe sollten nur in Einrichtungen durchgeführt werden, die über angemessene Kapazitäten und Erfahrungen verfügen, um eine sichere Versorgung zu gewährleisten (10, 73).

Vagusnerv-Stimulation

Die Vagusnerv-Stimulation ist als Zusatztherapie bei therapierefraktärer Epilepsie zugelassen. Dabei wird mit Hilfe eines chirurgisch implantierten Stimulationsgerät eine intermittierende, elektrische linkszervikale Stimulation des Vagusnervs erreicht. Der genaue Mechanismus der Anfallskontrolle ist nicht bekannt. Geräte der neueren Generation reagieren auch auf voreingestellte Erhöhungen der Herzfrequenz, die mit Anfällen assoziiert sein können. Die Therapie wird in der Regel gut vertragen und etwa die Hälfte der Patienten erreicht eine Anfallsreduzierung um $\geq 50\%$. Zu den unerwünschten Ereignissen (UE) zählen u.a. Heiserkeit, Dysphagie, Husten, Halsschmerzen und Atemnot (29, 78).

Patienten sollten vor einem Eingriff in einer spezialisierten Epilepsieabteilung mit Epilepsiechirurgie beurteilt werden. Sollte ein chirurgischer Eingriff nicht möglich sein, kann eine Eignung für eine Vagusnerv-Stimulation geprüft werden (73). Laut Empfehlung des NACP können Patienten, bei denen Erst- und Zweitlinientherapien versagt haben, dafür in Betracht gezogen werden. Laut Leitlinie der ILAE gibt es aber keine ausreichende Datenbasis, um dieses Verfahren allgemein bei Kindern mit Dravet-Syndrom zu empfehlen (10).

3.2.2.3 Bisherige pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

Eine deutsche Leitlinie mit medikamentösen Therapieempfehlungen existiert nicht. Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht über die Empfehlungen der Leitlinien der ILAE (73), des NACP (10) und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (79) zu den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Optionen für die Therapie des Dravet-Syndroms.

Tabelle 3-1: Bisherige medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten für das Dravet-Syndrom (Angaben laut Fachinformationen)

Wirkstoff/ Handels- name	Datum der Zulassung	Zugelassen für	Anwendungsgebiet	Empfehlungs- grad Leitlinien
Cannabidiol / Epidyolex®	23.09.2019	Patienten ab zwei Jahren	„Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“ (80)	ILAE: - NACP: - (laufende Studie) NICE: -
Clobazam / Frisium®	09.12.1983	Kinder ab sechs Jahren, Erwachsene	- „Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen. – Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.“(81)	ILAE: - NACP: Erstlinie, stark, III ^a NICE: Zusatztherapie
Kalium- bromid / DESITIN®	07.01.2019	Kinder ab einem halben Jahr, Jugendliche, Erwachsene	„Primär und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei frühkindlicher Grandmal-Epilepsie und schwere myoklonische Syndrome im Kindesalter (z.B. Dravet-Syndrom). Kaliumbromid DESITIN® 850 mg Tabletten ist insbesondere dann indiziert, wenn andere Antiepileptika nicht oder alleine nicht ausreichend wirksam sind.“ (82)	ILAE: Möglicherweise wirksam; schwache Wirksamkeit; C ^b NACP: Nachrangig, kein Konsensus, IV ^a NICE: -
Levetiracetam / Keppra®	29.09.2000	Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab einem Monat	„Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung - partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. - myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen	ILAE: - NACP: Nachrangig, stark, III ^a NICE: -

Wirkstoff/ Handels- name	Datum der Zulassung	Zugelassen für	Anwendungsgebiet	Empfehlungs- grad Leitlinien
			<p>ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.“ (83) 	
Valproat / Ergenyl®	19.06.1980	Kinder ab drei Monaten, Jugendliche, Erwachsene	<p>„Zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen, - fokalen und sekundär generalisierten Anfällen <p>und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.“ (84)</p>	<p>ILAE: Möglicherweise wirksam; schwache Wirksamkeit; C^b</p> <p>NACP: Erstlinie, stark, III^a</p> <p>NICE: Erstlinie</p>
Stiripentol / Diacomit®	04.01.2007	Kinder von 1-3 Jahren nur bei bestätigter Dravet-Diagnose, Kinder ab 3 Jahren, Patienten ≥ 18 Jahren nur solange Wirksamkeit aufrecht erhalten bleibt	<p>„Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.“ (85)</p>	<p>ILAE: Wirksam; starke Wirksamkeit; Einsatz nur zusammen mit Valproat und Clobazam; A^b</p> <p>NACP: Zweitlinie, stark, I^a</p> <p>NICE: Zusatztherapie</p>
Topiramamat / Topamax®	20.07.1998	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab zwei bzw. sechs Jahren	<p>„Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.</p> <p>Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut Syndrom assoziiert sind.“ (86)</p>	<p>ILAE: Möglicherweise wirksam; schwache Wirksamkeit; C^b</p> <p>NACP: Zweitlinie, stark, III^a</p> <p>NICE: Erstlinie</p>
Zonisamid / Zonegran®	10.03.2005	Kinder ab sechs Jahren, Jugendliche, Erwachsene	<p>„Zonegran wird angewendet als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung 	<p>ILAE: Möglicherweise wirksam;</p>

Wirkstoff/ Handels- name	Datum der Zulassung	Zugelassen für	Anwendungsgebiet	Empfehlungs- grad Leitlinien
			bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie - Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.“ (87)	schwache Wirksamkeit; C ^b NACP: nachrangig, stark NICE: -
a: AAN Class of Evidence b: AAN Empfehlung Abkürzungen: ILAE: International League Against Epilepsy; NACP: North American Consensus Panel; NICE: National Institute for Health and Care Excellence Quellen: ILAE (73), NACP (10), NICE (79)				

Valproat und Clobazam werden als First-Line Therapie empfohlen. Wird mit den Mitteln der ersten Wahl keine ausreichende Wirksamkeit erzielt, können Wirkstoffe der Second-Line wie z.B. Stiripentol oder Topiramamat ergänzt werden. In der Third-Line stehen weitere Wirkstoffe wie z.B. Kaliumbromid zur Verfügung (10, 73).

Laut Fachinformationen sind Kaliumbromid, Stiripentol und Cannabidiol (CBD) die einzigen bisher explizit für die Therapie des Dravet-Syndroms zugelassenen Arzneimittel (80, 82, 85).

Kaliumbromid wird in den internationalen Leitlinien mit schwacher Empfehlung bzw. ohne Konsens als Zusatztherapie (Third-Line) empfohlen (10, 73). In der Fachinformation finden sich keine Angaben zu Zulassungsstudien. Pharmakologische Interaktionen mit anderen AED treten nicht auf. In Bezug auf die Sicherheit gibt es den Hinweis, dass Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht werden sollen (82). Es gibt jedoch eine gute Evidenzlage für den Einsatz des Medikamentes aus Kohortenstudien (88–90).

Stiripentol darf nur in Verbindung mit Clobazam und Valproat eingesetzt werden (73, 85). Es wird in den Leitlinien als Zusatztherapie (Second-Line) empfohlen (10, 79). Die Substanz ist seit vielen Jahren in Kanada, Europa und Japan zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom verfügbar und wurde 2018 in den USA zugelassen. Die klinische Grundlage für die Zulassung von Stiripentol bilden zwei kleine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, die jeweils in einem Land durchgeführt wurden (STICLO-Frankreich, N = 41; STICLO-Italien, N = 23). Die beiden Placebo-kontrollierten Studien zeigten über die 8-wöchige Behandlungsdauer im Vergleich zum Ausgangswert eine statistisch signifikante Reduzierung der Anfallshäufigkeit unter Stiripentol vs. Placebo. Es wurden generalisierte tonische oder tonisch-klonische Anfälle eingeschlossen. Als Responder wurden diejenigen Patienten bezeichnet, bei denen eine mehr als 50 %ige Reduktion der Häufigkeit der klonischen (oder tonisch-klonischen) Anfälle während des zweiten Monats des doppelblinden Zeitraums im Vergleich zum Ausgangswert zu verzeichnen war. 15 (71 %) Patienten waren Responder unter Stiripentol, während es nur einen Responder (5 %) unter Placebo gab (Stiripentol 95 %-KI 52,1-90,7 vs. Placebo 0-14,6; Differenz: 95 %-KI 42,2-85,7). 21 der mit

Stiripentol behandelten Patienten wiesen moderate Nebenwirkungen auf im Vergleich zu acht Patienten der Placebogruppe (91).

Bei der Interpretation der Ergebnisse der STICLO-Studie ist zu beachten, dass Stiripentol die Plasmakonzentration anderer AED signifikant beeinflussen kann (85). Die Hemmung der Cytochrom CYP450 Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 kann pharmakokinetische Wechselwirkungen (Hemmung ihres hepatischen Metabolismus) unter anderem mit Clobazam und Valproat auslösen. Die Konsequenzen sind erhöhte Plasmakonzentrationen dieser AED mit dem potenziellen Risiko einer Überdosierung. So wurde ein ungefähr zwei- bis dreifacher Anstieg der Plasmakonzentration von Clobazam bzw. ein fünffacher Anstieg von Norclobazam bei der gleichzeitigen Anwendung von Stiripentol beobachtet. Bei Kombination mit Stiripentol wird eine klinische Überwachung der Plasmaspiegel anderer AED, mit möglicher Dosisanpassung, empfohlen (85).

Cannabidiol wurde 2018 in den USA von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassen. 2019 erteilte die EMA die Zulassung „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom“ (92, 93). Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit beruht auf einer einzelnen multinationalen, randomisierten, doppelblinden Studie, die den Einsatz von Cannabidiol im Vergleich zu Placebo in den USA bei 120 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2-18 Jahren über eine 14-wöchige Behandlungsphase im Vergleich zu einer vierwöchigen Ausgangsphase untersuchte. Die angepasste mediane Änderung der Anfallsfrequenz zwischen der Cannabidiol- und der Placebo-Gruppe betrug -22,8 % ($p = 0,001$). Der Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz konvulsiver Anfälle betrug 43 % in der Cannabidiol- und 27 % in der Placebo-Gruppe (Odds Ratio, 2,00; 95 %-KI, 0,93-4,30; $p = 0,08$). UE traten bei 93 % der Patienten in der Cannabidiol-Gruppe und bei 75 % in der Placebo-Gruppe auf. UE, die häufiger in der Cannabidiol-Gruppe auftraten, waren Durchfall, Erbrechen, Müdigkeit, Pyrexie, Somnolenz und abnormale Ergebnisse bei Leberfunktionstests. In der Cannabidiol-Gruppe brachen mehr Patienten die Studie ab (9 von 61) als in der Placebo-Gruppe (3 von 59). Es konnte kein signifikanter Einfluss auf die Lebensqualität nachgewiesen werden (94).

Man kann davon ausgehen, dass sich die Therapiestrategien bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Dravet-Syndrom nicht unterscheiden (Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Cannabidiol (D-484 und D-485): Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie) und DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)): *....,Das Dravet-Syndrom im Erwachsenenalter. Selbstverständlich würde ich mir als Erwachsenen-Neurologe für meine Therapieentscheidung auch im Erwachsenenalter in diesem Syndrom viel mehr evidenzbasierte Grundlage wünschen. Das ist derzeit nicht der Fall. Aus pathophysiologischer Sicht gibt es aber eigentlich keinen Grund, zu glauben, dass diese arbiträre 18-Jahre-Grenze krankheitsspezifisch einen Sinn macht. Dasselbe wird durch unsere klinischen Erfahrungen unterstützt. Es gibt beim Dravet-Syndrom wie bei anderen auch, zwischen neuropädiatrischen Kollegen und Erwachsenen-Neurologen eigentlich übereinstimmende Erfahrungen, was die Therapiestrategien, was das Ansprechen, was die Nebenwirkungsart und -häufigkeit angeht, sodass ich glaube: Aus Sicht*

der DGfE und der DGN, also der Erwachsenen-Neurologie, gibt es derzeit keinen hinreichenden Grund anzunehmen, dass die Behandlung des Dravet-Syndroms im Erwachsenenalter anderen Strategien als zum Beispiel denjenigen bei Jugendlichen folgen sollte.“ (95).

Nicht geeignet für die Therapie des Dravet-Syndroms sind in der Regel Phenytoin, Fosphenytoin, Carbamazepine, Oxcarbazapinem, Lamotrigin, Vigabatrin, Rufinamid und Tiagabin (10, 73, 79) sowie Gabapentin (79).

3.2.2.4 Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit ist bei der Behandlung des Dravet-Syndroms ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz (96). Mit den derzeit zugelassenen Therapien für das Dravet-Syndrom lässt sich in der Regel keine vollständige Anfallskontrolle erreichen und/oder Nebenwirkungen schränken den Einsatz zusätzlich ein (10, 29, 74, 75, 97). Die zuvor dargestellten 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 Therapie gibt, die die Anfälle reduziert, dabei gut verträglich ist, ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist und die Lebensqualität nicht zusätzlich beeinträchtigt.

In einer Untersuchung mit 274 Patienten im Alter von 1-47 Jahren (104 Patienten waren 4-8 Jahre alt und 15 % waren Erwachsene) aus 15 europäischen Ländern kam nur ein Patient ohne Medikamente aus, 14 (5 %) erhielten eine Monotherapie. Im Durchschnitt nahmen die Patienten (40 %) drei AED und 25 % der Patienten nahmen vier AED ein. Bei Patienten, die durchschnittlich mehr als vier tonisch-klonische Anfälle pro Monat hatten ($n = 124$), lag dieser Anteil bei 31 % (59).

In der Querschnittsstudie von Strzelczyk *et al.* (2019) waren trotz der Einnahme von durchschnittlich 2,5 AED täglich (SD 1,1, Median 3, Spanne 0-6) nur 4 % ($n = 4$) der 93 Patienten mehr als ein Jahr lang anfallsfrei. 23 % der Patienten ($n = 21$) hatten mindestens einen Anfall pro Tag, 22 % ($n = 20$) mindestens einen Anfall pro Woche, 31 % ($n = 29$) mindestens einen Anfall in sechs Monaten und 3 % ($n = 3$) mindestens einen Anfall im Jahr. 54 % ($n = 50$) der Patienten nahmen täglich drei oder mehr, 17 % ($n = 16$) vier oder mehr AED ein. Die fünf am häufigsten verschriebenen Medikamente waren Valproat (66 % der Patienten, $n = 61$), Kaliumbromid (44 %, $n = 38$), Stiripentol (35 %, $n = 31$) und Topiramamat (24 %, $n = 22$). Das häufigste AED-Schema war eine Kombinationstherapie mit Valproat, Stiripentol und Clobazam bei 16 % der Patienten ($n = 15$ von 93). 66 % der Patienten ($n = 61$ von 93) hatten in den letzten drei Monaten antiepileptische Notfallmedikamente eingenommen. Man kann davon ausgehen, dass viele Patienten auf die bestehenden AED nur unzureichend ansprechen (61). Das Hauptziel jeder Behandlung sollte die Reduktion der Häufigkeit, Dauer und Schwere von Anfällen sein. Das Ziel einer vollständigen oder nahezu vollständigen Anfallsfreiheit (10, 14) wurde mit den bestehenden Medikationen allerdings nur bei sehr wenigen Patienten (4 %, $n = 4$) erreicht (61).

3.2.2.5 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Fenfluramin

Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurden in zwei kontrollierten, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit Dravet-Syndrom im Alter von 2-18 Jahren, sowie die Langzeitsicherheit in einer offenen Verlängerungsstudie nachgewiesen.

Mit Fenfluramin steht Patienten mit Dravet-Syndrom eine neue Therapie zur Verfügung, die die Anfälle bei einem höheren Anteil der Patienten vollständig oder deutlich reduziert, die Anfallshäufigkeit verringert und längere Perioden der Anfallsfreiheit ermöglicht. Fenfluramin ist dabei gut verträglich.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Fenfluramin (Fintepla®) lautet:

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 AED (1).

Epidemiologisches Modell

In einer fokussierten Literaturrecherche (Suchstrategie Kapitel 3.2.6) wurden sechs Publikationen für die Ermittlung von Spannen für die Prävalenz und die Inzidenz des Dravet-Syndroms identifiziert (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz des Dravet-Syndroms auf Basis einer fokussierten Literaturrecherche

Quelle	Jahr	Land	Methodik	Stichprobe [Patienten mit DS]	Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
Brunklaus, 2012 (39)	2005- 2010	Ver- einigtes König- reich (UK)	Prospektiv, Populations- basiert	1.023 [241]	Kohorte für die Inzidenz- bestimmung n = 88, Alter 3-7 Jahre	Keine Angabe	1:40.900 (1:28.600 ^a) Geburten
Rosander, 2015 (44)	2007- 2011	Schweden	Retrospektiv, Populations- basiert	1.919.206 [42]	Jünger als 18 Jahre (Spanne 1-17 Jahre)	1:45.700 (95 %-KI 1:33.800- 1:63.400)	1:33.000 Lebendgeburten (95 %-KI 1:20.400- 1:56.200)
Bayat, 2015 (98)	2004- 2009	Däne- mark	Retrospektiv, Populations- basiert	388.207 [17]	Geburts- kohorte, alle dänischen SCN1A- positiven Kinder mit Dravet- Syndrom im Alter von 4-9 Jahren	1:22.000	
Wu, 2015 (99)	2007- 2010	USA	Retrospektiv, Populations- basiert	125.547 [8]	Bis 1 Jahr	Keine Angabe	1:15.700 Geburten (1:20.900 mit <i>de novo</i> SCN1A)
Symonds, 2019 (100)	2014- 2017	Schottland	Prospektiv, Kohorten- basiert	343 [14, davon 11 final genetisch bestätigt]	1,5-19 (Median 6,5) Monate	Keine Angabe	1:12.200 Lebendgeburten (8,26:100.000 (95 %-KI 3,93-12,6)
Reaven, 2019 (101)	2010- 2015	USA	Retrospektiv, Populations- basiert	90.000.000 [989]	Private Versicherung: 0-62 (Durchschnitt 10,8 (SD 10,8)) Jahre Medicaid Versicherung 0-69 (Durchschnitt 17 (SD 15,5) Jahre	1,1:100.000	Keine Angabe

a: Berücksichtigung von 30 % Mutations-negativen Patienten
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SCN1A: alpha-1-Untereinheit-1 des spannungsabhängigen Natriumkanals;
SD: Standardabweichung

Für die Prävalenz ergab sich die Untergrenze aus einer US-amerikanischen Analyse mit einer Prävalenz von einem Fall (1,1) auf 100.000 Versicherte für den Zeitraum 2010-2015 (101). Die Obergrenze mit einem Patienten mit Dravet-Syndrom auf 22.000 Kinder (entspricht 4,54 : 100.000) stammt aus einer retrospektiven dänischen Studie, in die alle Kinder mit positiver SCN1A-Gen-Mutation und Geburt in den Jahren 2004 bis 2009 einbezogen wurden

(98). Mit dieser Spanne wird möglichen Unsicherheiten, die sich z.B. aus unterschiedlichen Operationalisierungen ergeben könnten, Rechnung getragen.

Es sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede oder altersspezifische Besonderheiten bekannt, die berücksichtigt werden müssten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Laut der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2)) wird die Bevölkerungszahl von 83,36 Millionen im Jahr 2020 bis zum Jahr 2026 nur leicht auf 83,63 Millionen ansteigen (102). Es wird davon ausgegangen, dass sich die Gesamtanzahl der Patienten mit Dravet-Syndrom in den nächsten fünf Jahren nicht signifikant ändern wird (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz des Dravet-Syndroms innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Bevölkerung	83.495.000	83.591.000	83.654.000	83.682.000	83.674.000	83.631.000
Prävalenzrate, min	0,000011	0,000011	0,000011	0,000011	0,000011	0,000011
Prävalenzrate, max	0,0000454	0,0000454	0,0000454	0,0000454	0,0000454	0,0000454
Prävalenz, untere Grenze	918	920	920	921	920	920
Prävalenz, obere Grenze	3.791	3.795	3.798	3.799	3.799	3.797
Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum Quelle: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2)); (103)						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Fenfluramin	490 bis 2.784	431 bis 2.445

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Berechnung der Zielpopulation mit Bildung einer Unsicherheitsspanne

Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation von Fenfluramin sind Prävalenzdaten. Tabelle 3-5 stellt die Berechnung der Patienten mit Dravet-Syndrom, die in Deutschland für eine Therapie mit Fenfluramin im Anwendungsgebiet in Frage kommen, unter Angabe von Unsicherheiten zusammen (103).

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland, die für eine Therapie mit Fenfluramin in Frage kommen

		Untergrenze	Obergrenze
1	Personen ab 2 Jahren in Deutschland (2019)	81.597.709	
2	Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland	898	3.705
3	Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland ohne Kontraindikation	757	3.212
4	Zielpopulation der Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom unter Berücksichtigung der Mortalität	490	2.784
5	GKV-Patienten in der Zielpopulation	431	2.445

Die Zielpopulation der Patienten im Alter ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom wird wie folgt berechnet (Tabelle 3-5):

1. Anzahl der Personen ab 2 Jahren in Deutschland im Jahr 2019.
2. Berechnung der Anzahl Patienten mit Dravet-Syndrom auf Basis von Prävalenzdaten aus der Literatur.
3. Abzug der Patienten mit Kontraindikationen. Insgesamt ist die Anzahl der Patienten mit Dravet-Syndrom, bei denen Fenfluramin kontraindiziert ist, mit Unsicherheit belegt. Kontraindikationen sind laut Fachinformation die kardiovaskulären Erkrankungen Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz und pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), sowie eine Hypersensitivität gegenüber Fenfluramin oder einem der Hilfsstoffe und eine Verabreichung von Monoaminoxidase-Hemmern weniger als 14 Tage vor der ersten Fenfluramingabe aufgrund eines erhöhten Risikos für ein Serotonin-Syndrom (1). Für die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom liegen nur belastbare Daten aus den beiden pivotalen Fenfluramin-Studien „Studie 2“ (ältere Bezeichnung Studie ZX008-1504 Kohorte 2) und „Studie 1“ (prospektive Zusammenlegung der Studien ZX008-1501 und ZX008-1502) vor. Aufgrund entsprechender Echokardiografie (ECHO)-Befunde wurden 13,29 % (23 von 173) der für die Studie 1 gescreenten Patienten (104), bzw. 15,65 % (18 von 115) der für die Studie ZX008-1504 gescreenten Patienten (105) nicht randomisiert. Eine Hypersensitivität gegen Fenfluramin oder einem der Hilfsstoffe wird in der Regel vor Therapiebeginn nicht festzustellen sein, weshalb die Zielpopulation hierdurch zunächst nicht eingeschränkt ist. In den pivotalen Studien waren Hypersensitivitäten gegen die Studienmedikation selten und führten in keinem Fall zum Studienabbruch (104, 105).
4. Alle identifizierten Studien beziehen sich auf eine Population von Kindern und Jugendlichen. Zur Abschätzung der Anzahl älterer Patienten mit Dravet-Syndrom wurden die Unter- und Obergrenzen des 98 %-KI der von Cooper *et al.* (17) ermittelten Mortalitätsrate mit den altersspezifischen Sterberaten der australischen Gesamtbevölkerung abgeglichen. Aus der so erhaltenen relativen Sterberate von Patienten mit Dravet-Syndrom bis zu einem Alter von einschließlich 20 Jahren wurden Überlebensraten für über 20-jährige Patienten mit Dravet-Syndrom von minimal 64,76 % und maximal 86,66 % errechnet. Es ist davon auszugehen, dass die relativen altersspezifischen Sterberaten der über 20-jährigen Patienten mit Dravet-Syndrom überdurchschnittlich hoch sind. Damit sind sowohl die Untergrenze als auch die Obergrenze der Zielpopulation überschätzt.
5. Berechnung der GKV-Versicherten in der Zielpopulation. Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung betrug im Jahr 2019 87,84 % (73.052.55/83.166.711) (106), dessen Gültigkeit auch für das Kalenderjahr 2020 angenommen wird.

Damit ergibt sich für die Zielpopulation der Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom eine Spanne von 490 bis 2.784 Patienten und für die Anzahl der GKV-Patienten eine Spanne von 431 bis 2.445 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Fenfluramin	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	erheblich	431-2.445

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1. Es finden sich somit 431 bis 2.445 Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt. Es wird vor dem Hintergrund einer Meta-Analyse ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Identifikation von Referenzen für die Beschreibung der Erkrankung ohne Begrenzung des Zeitintervalls durchgeführt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien bestverfügbarer Evidenz und Sicherheit, auf denen sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Zusätzlich herangezogen wurden Informationen des G-BA (www.g-ba.de), des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de), des BMG (www.bmg.bund.de) und von Orphanet (www.orpha.net; (38)), dem Portal für seltene Krankheiten.

Die Quellen zu epidemiologischen Daten wurden durch eine fokussierte Recherche in MEDLINE ermittelt (107):

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	10.11.2020	
Zeitsegment	Keine Begrenzung	
Suchfilter	kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	epilepsy, myoclonic[MeSH Terms]	4.752
#2	dravet syndrom*[Title/Abstract]	1.002
#3	myoclon*[Title/Abstract]	13.897
#4	((epilep*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]) OR encephalopath*[Title/Abstract]	242.901
#5	#3 AND #4	8.058
#6	#1 OR #2 OR #5	10.176
#7	prevalence[MeSH Terms]	297.290
#8	incidence[MeSH Terms]	265.917
#9	epidemiology[all fields]	2.530.924
#10	#7 OR #8 OR #9	2.583.214
#11	#6 AND #10	715

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fenfluramin; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Dravet C. Dravet syndrome history. *Developmental medicine and child neurology* 2011a; 53 Suppl 2:1–6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03964.x.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4):470–2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
4. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011b; 52 Suppl 2:3–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x.
5. Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Developmental medicine and child neurology* 2011; 53 Suppl 2:19–23. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03968.x.
6. Catarino CB, Liu JYW, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011; 134(Pt 10):2982–3010. doi: 10.1093/brain/awr129.
7. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* 2017; 44:58–64. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.014.
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4):512–21. doi: 10.1111/epi.13709.
9. Incorpora G. Dravet syndrome. *Ital J Pediatr* 2009; 35(1):27. doi: 10.1186/1824-7288-35-27.
10. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* 2017; 68:18-34.e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025.
11. Darra F, Battaglia D, Dravet C, Patrini M, Offredi F, Chieffo D et al. Dravet syndrome: Early electroclinical findings and long-term outcome in adolescents and adults. *Epilepsia* 2019; 60 Suppl 3:S49-S58. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31904122/>.
12. Fasano A, Borlot F, Lang AE, Andrade DM. Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology* 2014; 82(24):2250–1. doi: 10.1212/WNL.0000000000000521.

13. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2:44–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03001.x.
14. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (Draft): CHMP/EWP/566/98 Rev.3, Committee for medicinal products for human use (CHMP); 2018 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf.
15. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10):1515–23. doi: 10.1111/epi.13121.
16. Chipaux M, Villeneuve N, Sabouraud P, Desguerre I, Boddaert N, Depienne C et al. Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure* 2010; 19(3):190–4. doi: 10.1016/j.seizure.2010.01.007.
17. Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016; 128:43–7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006.
18. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E et al. Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2017; 17(3):180–7. doi: 10.5698/1535-7511.17.3.180.
19. Kalume F. Sudden unexpected death in Dravet syndrome: respiratory and other physiological dysfunctions. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189(2):324–8. doi: 10.1016/j.resp.2013.06.026.
20. Tupal S, Faingold CL. Fenfluramine, a serotonin-releasing drug, prevents seizure-induced respiratory arrest and is anticonvulsant in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsia* 2019; 60(3):485–94. doi: 10.1111/epi.14658.
21. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2:45–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00688.x.
22. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Developmental medicine and child neurology* 2018; 60(1):63–72. doi: 10.1111/dmcn.13591.
23. Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, Barcia G, Bouis C, Dubouch C et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:176. doi: 10.1186/1750-1172-8-176.
24. Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav* 2017; 74:81–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.031.

25. Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol* 2012; 69(7):873–8. doi: 10.1001/archneurol.2011.3275.
26. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res* 2000; 63(3-4):289–98.
27. Battaglia D, Chieffo D, Siracusano R, Waure Cd, Brogna C, Ranalli D et al. Cognitive decline in Dravet syndrome: is there a cerebellar role? *Epilepsy Res* 2013; 106(1-2):211–21. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.03.012.
28. Villeneuve N, Laguitton V, Viellard M, Lépine A, Chabrol B, Dravet C et al. Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2014; 31:143–8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.11.021.
29. Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr Drugs* 2016; 18(3):197–208. doi: 10.1007/s40272-016-0171-7.
30. Verheyen K, Verbecque E, Ceulemans B, Schoonjans A-S, van de Walle P, Halleman A. Motor development in children with Dravet syndrome. *Developmental medicine and child neurology* 2019; 61(8):950–6. doi: 10.1111/dmcn.14147.
31. Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci* 2016; 43 Suppl 3:S3-8. doi: 10.1017/cjn.2016.243.
32. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res* 2010; 89(1):89–95. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2009.09.008.
33. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2:95–101. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03012.x.
34. Delogu AB, Spinelli A, Battaglia D, Dravet C, Nisco A de, Saracino A et al. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2:55–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03003.x.
35. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. In: In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th ed. London: John Libbey; 2005. pp. 89-113.
36. Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31(4):397–400.
37. Yakoub M, Dulac O, Jambaque I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain & development* 1992; 14(5):299–303.
38. Orphanet. Dravet-Syndrom; 2020 [Stand: 16.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=33069.

39. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135(Pt 8):2329–36. doi: 10.1093/brain/aws151.
40. Camfield P, Camfield C, Pohlmann-Eden B. Transition from pediatric to adult epilepsy care: a difficult process marked by medical and social crisis. *Epilepsy Curr* 2012; 12(Suppl 3):13–21. doi: 10.5698/1535-7511-12.4s.13.
41. Borlot F, Tellez-Zenteno JF, Allen A, Ali A, Snead OC, Andrade DM. Epilepsy transition: challenges of caring for adults with childhood-onset seizures. *Epilepsia* 2014; 55(10):1659–66. doi: 10.1111/epi.12752.
42. International League Against Epilepsy (ILAE). *Epilepsy Diagnosis Diagnostic Manual; 2020* [Stand: 16.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ilae.org/education/diagnostic-manual>.
43. Jonghe P de. Molecular genetics of Dravet syndrome. *Developmental medicine and child neurology* 2011; 53 Suppl 2:7–10. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03965.x.
44. Rosander C, Hallböök T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Developmental medicine and child neurology* 2015; 57(7):628–33. doi: 10.1111/dmcn.12709.
45. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome--from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia* 2014; 55(7):979–84. doi: 10.1111/epi.12652.
46. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, Reavey E, Duncan J, Forbes GH. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology* 2011; 76(7):594–600. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820c309b.
47. Vadlamudi Lata, Dibbens Leanne M., Lawrence Kate M., Iona Xenia, McMahon Jacinta M., Murrell Wayne et al. Timing of De Novo Mutagenesis — A Twin Study of Sodium-Channel Mutations. *N Engl J Med* 2010; 363(14):1335–40.
48. Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, Schneider AL, Thuesmunn Z, Knupp A et al. Parental Mosaicism in "De Novo" Epileptic Encephalopathies. *N Engl J Med* 2018; 378(17):1646–8. doi: 10.1056/NEJMc1714579.
49. Campbell IM, Shaw CA, Stankiewicz P, Lupski JR. Somatic mosaicism: implications for disease and transmission genetics. *Trends Genet* 2015; 31(7):382–92. doi: 10.1016/j.tig.2015.03.013.
50. Schoonjans A-S, Lagae L, Ceulemans B. Low-dose fenfluramine in the treatment of neurologic disorders: Experience in Dravet syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(6):328–38. doi: 10.1177/1756285615607726.
51. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia* 2017; 58(11):1807–16. doi: 10.1111/epi.13889.
52. Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. NaV1.1 channels and epilepsy. *J Physiol (Lond)* 2010; 588(Pt 11):1849–59. doi: 10.1113/jphysiol.2010.187484.

53. Neubauer Bernd A., Hahn Andreas. S1 Leitlinie: Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien des Kindesalters. AWMF-Register-Nr. 022-007 Klasse S1; 2017 [Stand: 16.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-0071_S1_Diagnostische-Prinzipien-bei-Epilepsien-des-Kindesalters_2018-03.pdf.
54. Miller IO, Sotero de Menezes, Marcio A. SCN1A Seizure Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K et al., Hrsg. GeneReviews((R)) [Internet]. Seattle (WA); 1993-2019 Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1318/>.
55. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E, Lee E, Forbes G et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Developmental medicine and child neurology* 2013; 55(2):154–61. doi: 10.1111/dmcn.12030.
56. Kalski M, Schubert-Bast S, Kieslich M, Leyer A-C, Polster T, Herting A et al. Klinische Charakteristika, Ressourcenverbrauch, Lebensqualität und Versorgungssituation beim Dravet-Syndrom in Deutschland. *Z. Epileptol.* 2019; 32(4):326–38. doi: 10.1007/s10309-019-00287-7.
57. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4):676–85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
58. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A):69–74. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.007.
59. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2015; 44:104–9. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.12.028.
60. Schubert-Bast S, Wolff M, Wiemer-Kruel A, Spiczak S von, Trollmann R, Reif PS et al. Seizure management and prescription patterns of anticonvulsants in Dravet syndrome: A multicenter cohort study from Germany and review of literature. *Epilepsy Behav* 2019; 98(Pt A):88–95. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.021.
61. Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol* 2019. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.014.
62. Földényi M, Tagwerker-Neuenschwander F, Giovanoli A et al. Die Aufmerksamkeitsleistungen von 6-10-jährigen Kindern in der TAP. *Zeitschrift für Neuropsychologie*:87–102.
63. Lange IM de, Gunning B, Sonsma ACM, van Gemert L, van Kempen M, Verbeek NE et al. Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav* 2019; 90:252–9. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.041.

64. Ragona F. Cognitive development in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2:39–43. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03000.x.
65. Licheni SH, McMahon JM, Schneider AL, Davey MJ, Scheffer IE. Sleep problems in Dravet syndrome: a modifiable comorbidity. *Developmental medicine and child neurology* 2018; 60(2):192–8. doi: 10.1111/dmcn.13601.
66. Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure* 2019; 65:72–9. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.018.
67. Hoeymans N, van Lindert H, Westert GP. The health status of the Dutch population as assessed by the EQ-6D. *Qual Life Res* 2005; 14(3):655–63. doi: 10.1007/s11136-004-1214-z.
68. Grochtdreis T, Dams J, König H-H, Konnopka A. Health-related quality of life measured with the EQ-5D-5L: estimation of normative index values based on a representative German population sample and value set. *Eur J Health Econ* 2019; 20(6):933–44. doi: 10.1007/s10198-019-01054-1.
69. Stavem K, Bjørnæs H, Lossius MI. Properties of the 15D and EQ-5D utility measures in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 44:179–89.
70. Westerhuis W, Zijlmans M, Fischer K, Andel J, Leijten FSS. Coping style and quality of life in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *J Neurol* 2011; 258(1):37–43. doi: 10.1007/s00415-010-5677-2.
71. Bailey LD, Schwartz L, Dixon-Salazar T, Meskis MA, Galer BS, Gammaitoni AR et al. Psychosocial impact on siblings of patients with developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsy Behav* 2020; 112:107377. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107377.
72. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review. *Expert Rev Neurother* 2020:1–15. doi: 10.1080/14737175.2020.1801423.
73. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, van Bogaert P et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015; 56(8):1185–97. doi: 10.1111/epi.13057.
74. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2:72–5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03007.x.
75. Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, Knupp KG. Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20(12):52. doi: 10.1007/s11940-018-0537-y.
76. Klepper J et al. Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie Ketogene Diäten (022-021): Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie Ketogene Diäten; 2014 [Stand: 16.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/022-021.html>.

77. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11:CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub4.
78. Knupp KG, Wirrell EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs* 2018; 32(4):335–50. doi: 10.1007/s40263-018-0511-y.
79. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management, Clinical Guideline CG137; 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
80. GW Pharma (International) B.V. Fachinformation Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: Juli 2020; 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022728>.
81. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Frisium®. Stand: November 2020; 2020a [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.
82. DESITIN® Arzneimittel GmbH. Fachinformation Kaliumbromid DESITIN® 850 mg Tabletten. Stand: August 2019; 2019 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022847>.
83. UCB Pharma S.A. Fachinformation Keppra® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: Oktober 2020; 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012887>.
84. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Ergenyl® 150 mg/300 mg/500 mg/Lösung. Stand: März 2020; 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007061>.
85. Biocodex. Fachinformation Diacomit 500 mg Hartkapseln. Stand: Dezember 2018; 2018 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010665>.
86. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation Topamax® Filmtabletten. Stand: November 2019; 2019 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014374>.
87. Eisai GmbH. Fachinformation Zonegran® 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2020; 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009147>.
88. Ernst JP, Doose H, Baier WK. Bromides were effective in intractable epilepsy with generalized tonic-clonic seizures and onset in early childhood. *Brain & development* 1988; 10(6):385–8. doi: 10.1016/s0387-7604(88)80098-6.
89. Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994; 35(6):1140–5. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb01780.x.
90. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2012; 43(1):17–21. doi: 10.1055/s-0032-1307454.

91. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* (London, England) 2000; 356(9242):1638–42.
92. European Medicines Agency, CHMP. Summary of product characteristics Epidyolex; 2019 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf.
93. Greenwich Biosciences, Inc. (GW). Prescribing information Epidiolex (FDA); 2018 [Stand: 16.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf.
94. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21):2011–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Cannabidiol (D-484 und D-485); 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-499/2020_02_24_Wortprotokoll_Cannabidiol_D-484.pdf.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre); 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: www.g-ba.de.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre); 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: www.g-ba.de.
98. Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015; 56(4):e36-9. doi: 10.1111/epi.12927.
99. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics* 2015; 136(5):e1310-5. doi: 10.1542/peds.2015-1807.
100. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142(8):2303–18. doi: 10.1093/brain/awz195.

101. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD, Story TJ. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav* 2019; 93:65–72. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.01.045.
102. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2); 2019 [Stand: 16.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12421#abreacrumb>.
103. Zogenix GmbH. Eigene Berechnungen zur Epidemiologie des Dravet-Syndroms; 2021.
104. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy in in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: (ZX008 Study 1: Subjects from Studies ZX008-1501 and ZX008-1502); 2019.
105. Zogenix International Limited. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Evaluation of the Efficacy, Safety, and Tolerability of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution, as Adjunctive Antiepileptic Therapy to Stiripentol Treatment in Children and Young Adults with Dravet Syndrome: Study ZX008-1504 Cohort 2: Final Clinical Study Report; 2018.
106. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019: Stand: 14. April 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0; 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Fenfluramin	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	Kontinuierlich	2 x /Tag, d.h. 730 x /Jahr	365
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Fenfluramin bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fachinformation wird Fenfluramin Lösung zweimal täglich eingenommen, wobei die Therapie mit Fenfluramin zeitlich nicht begrenzt ist (2)).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Fenfluramin	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	Kontinuierlich	365
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Fenfluramin bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fenfluramin	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	365	2 x 0,10-2 x 0,35 mg/kg/Tag ^b	1.029-9.490 mg ^b
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Fenfluramin bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1). b: Tageshöchstdosis: 26 mg Fenfluramin ohne, bzw. 17 mg Fenfluramin mit Stiripentol-Komedikation				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß der Fachinformation ist Fenfluramin für Patienten ab zwei Jahren zugelassen. Die Anfangsdosis beträgt bei Patienten mit und ohne Stiripentol-Einnahme 0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag). Die empfohlene Höchstdosis beträgt für Patienten, die kein Stiripentol einnehmen, 0,35 mg/kg zweimal täglich (0,7 mg Fenfluramin/kg/Tag). Die Tageshöchstdosis von 26 mg (13 mg zweimal täglich, d. h. 6,0 ml zweimal täglich) sollte nicht überschritten werden. Die empfohlene Höchstdosis beträgt für Patienten, die Stiripentol einnehmen, 0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag). Eine Gesamtdosis von 17 mg (8,6 mg zweimal täglich, d. h. 4,0 ml zweimal täglich) sollte nicht überschritten werden (2).

Ein zweijähriges Kind wiegt in Deutschland durchschnittlich 14,1 kg ((3), Stand: 2017). Das Körpergewicht von Kindern mit Dravet-Syndrom liegt in der Regel eher unter diesem Durchschnitt. So konnten Eschbach *et al.* (2017) aufzeigen, dass Kinder mit Dravet-Syndrom eine geringere Größen- und Gewichtszunahme bei geringerer Körperlänge und geringerem Körpergewicht im Vergleich zu geschlechts- und altersspezifischen bevölkerungsbezogenen

Normen hatten (4). Die untere Grenze des Jahresverbrauchs pro Patient errechnet sich aus dem Durchschnittsgewicht eines zweijährigen Kindes in Deutschland von 14,1 kg ((3), Stand: 2017) und der möglicherweise im Einzelfall auch als Erhaltungstherapie ausreichenden Dosis von 0,2 mg/kg/Tag. Die obere Grenze beschreibt den Jahresverbrauch eines Patienten, der kontinuierlich die Tageshöchstdosis von 26 mg Fenfluramin erhält.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fenfluramin	Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen 60 ml Flasche (PZN: 16578267): 1.299,40 120 ml Flasche (PZN: 16578273): 2.555,41 360 ml Flasche (PZN: 16578310): 7.551,45	1.226,30 2.410,97 7.121,69
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Fenfluramin bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1). Abkürzung: PZN: Pharmazentralnummer Quelle: (5)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels werden zum 01.02.2021 in der Lauer-Taxe veröffentlicht. Gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) (6) wurden zu dem in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) nach § 2 Absatz 1 ein variabler Großhandelszuschlag von 3,15 % des ApU, höchstens jedoch 37,80 € und ein fixer Großhandelszuschlag von 0,70 € addiert. Dem Apothekeneinkaufspreis (AEK) wurden gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV ein variabler Apothekenzuschlag von 3 % auf den AEK, ein fixer Apothekenzuschlag von 8,35 € und ein Notdienstzuschlag von 0,21 € zugeschlagen. Zur Ermittlung des Apothekenverkaufspreises (AVP) wird anschließend gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV die Umsatzsteuer von 19 % addiert (5).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Fenfluramin	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	Echokardiografie (ECHO)	<ul style="list-style-type: none"> • Einmal vor Behandlungsbeginn; • In den ersten 2 Jahren alle 6 Monate; • Danach einmal jährlich. 	Jahr 1: 2-3 x Jahr 2: 2 x Ab Jahr 3: 1 x
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Fenfluramin bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1). Quelle: (2)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut Fachinformation ist vor dem Beginn der Behandlung mit Fenfluramin eine Echokardiografie durchzuführen, um einen Ausgangszustand zu ermitteln und etwaige vorbestehende Herzklappenvitien oder PAH auszuschließen (2).

Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten zwei Jahren alle sechs Monate und anschließend jährlich erfolgen (2).

Wenn eine Echokardiografie auf pathologische Veränderungen der Herzklappen schließen lässt, ist zu einem früheren Zeitpunkt eine Folge-Echokardiografie in Erwägung zu ziehen, um zu untersuchen, ob die Anomalie anhält. Wenn in der Echokardiografie pathologische Anomalien festgestellt werden, wird empfohlen, den Nutzen und die Risiken einer weiteren Behandlung mit Fenfluramin zusammen mit dem verordnenden Arzt, der Betreuungsperson und dem Kardiologen gegeneinander abzuwägen. Wenn die Behandlung aufgrund eines Aorten- oder Mitralklappenvitiums abgebrochen wird, sind eine angemessene Überwachung und Nachbeobachtung gemäß den lokalen Leitlinien zur Behandlung von Aorten- oder Mitralklappenvitien durchzuführen (2).

Wenn der Echokardiografie-Befund bestätigt wird und auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PAH hinweist, definiert als „intermediäre Wahrscheinlichkeit“ gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) aus dem Jahr 2015, sollte dies zu einer Nutzen-Risiko-Bewertung über die Fortsetzung der Therapie mit Fenfluramin seitens des verordnenden Arztes, der Betreuungsperson und des Kardiologen führen. Wenn der Befund aus der Echokardiografie nach der Bestätigung auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale arterielle Hypertonie gemäß der Definition der Leitlinien der ESC und der ERS aus dem Jahr 2015 hinweist, wird empfohlen, die Behandlung mit Fenfluramin abzubrechen (2).

Für das erste Behandlungsjahr wird eine Spanne von zwei bis drei Echokardiografien angenommen (vor Behandlungsbeginn und dann alle sechs Monate) und für das zweite Behandlungsjahr zwei Echokardiografien. Ab Behandlungsjahr drei wird eine Echokardiografie jährlich durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Fenfluramin	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	Echokardiografie (ECHO), EBM 04410 oder 13545 plus 13540 oder plus 13541	Jahr 1: 164,42-318,39 Jahr 2: 164,42-212,26 Ab Jahr 3: 82,21-106,13
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Fenfluramin bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1). Quelle: (7)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Fenfluramin	Patienten mit Dravet-Syndrom ab zwei Jahren	9.400,04-86.667,02	82,21-318,39	0	9.482,25-86.985,41
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Fenfluramin bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).
Quelle: (5)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulatem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit Dravet-Syndrom in der Zielpopulation beträgt wie in Kapitel 3.2.4 dargelegt, geschätzt 431-2.445 Patienten.

Kontraindikationen

Wie in Kapitel 3.2.4 dargestellt, ist laut Fachinformation Fenfluramin bei Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz und PAH, Hypersensitivität gegenüber Fenfluramin oder einem der Hilfsstoffe und innerhalb von 14 Tagen nach Verabreichung von Monoaminoxidase-Hemmern aufgrund eines erhöhten Risikos für das Serotonin-Syndrom kontraindiziert.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden im Anwendungsgebiet noch nicht erhoben.

Aufteilung ambulant/stationär

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolgen. Lediglich im Fall einer Hospitalisierung wird eine stationäre Weiterbehandlung in Frage kommen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Änderung der beschriebenen Jahrestherapiekosten wird sich aller Voraussicht nach nicht ergeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

Die Informationen zur Notwendigkeit von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformationen von Fenfluramin. Die Angaben zur ärztlichen Honorierung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand zum 1. Quartal 2021 entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 16.12.2020; 2020 [Stand: 20.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fenfluramin; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. Gesundheitsberichterstattung (GBE). Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de>.
4. Eschbach K, Scarbro S, Juarez-Colunga E, Allen V, Hsu S, Knupp K. Growth and endocrine function in children with Dravet syndrome. *Seizure* 2017; 52:117–22. doi: 10.1016/j.seizure.2017.09.021.
5. Zogenix GmbH. Eigene Berechnungen zu Jahrestherapiekosten; 2021.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV); 2020 [Stand: 16.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/>.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 1. Quartal 2021; 2021 [Stand: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen stammen aus der Fachinformation zu Fenfluramin (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2-6.4 und 6.6 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).

Pädiatrische (Kinder ab einem Alter von 2 Jahren) und erwachsene Patientengruppen

*Patienten, die **kein** Stiripentol einnehmen*

Die Anfangsdosis beträgt 0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag). Nach 7 Tagen kann bei Patienten, die Fenfluramin vertragen und eine weitere Verringerung der Krampfanfälle benötigen, die Dosis auf 0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag) erhöht werden. Nach weiteren 7 Tagen kann bei Patienten, die Fenfluramin vertragen und eine weitere Verringerung der Krampfanfälle benötigen, die Dosis auf maximal 0,35 mg/kg zweimal täglich (0,7 mg/kg/Tag), die empfohlene Erhaltungsdosis, erhöht werden. Für Patienten, die eine schnellere Titration benötigen, kann die Dosis alle 4 Tage erhöht werden. Die Tageshöchstdosis von 26 mg (13 mg zweimal täglich, d. h. 6,0 ml zweimal täglich) sollte nicht überschritten werden. Die Dosis in ml für die zweimal tägliche Gabe kann wie folgt ermittelt werden:

Tabelle 3-15: Dosierungstabelle mit Werten in ml für Patienten, die **kein** Stiripentol einnehmen

Empfohlenes Titrationsschema – ohne Stiripentol ^a	Dosis für die zweimal tägliche Gabe (mg/kg)	Gewicht (kg)												
		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Anfangsdosis	0,1	0,5 ml	0,6 ml	0,8 ml	1,0 ml	1,3 ml	1,5 ml	1,7 ml	1,9 ml	2,1 ml	2,3 ml	2,5 ml	2,7 ml	2,9 ml
Tag 7	0,2	0,8 ml	1,2 ml	1,6 ml	2,0 ml	2,4 ml	2,8 ml	3,2 ml	3,6 ml	4,0 ml	4,4 ml	4,8 ml	5,2 ml	5,6 ml
Tag 14	0,35	1,6 ml	2,4 ml	3,2 ml	4,0 ml	4,8 ml	5,6 ml	6,0 ml						

a: Bei Patienten, die eine schnellere Titration benötigen, kann die Dosis alle 4 Tage erhöht werden.

Wenn die berechnete Dosis 3,0 ml oder weniger beträgt, ist die grün bedruckte 3-ml-Spritze zu verwenden.

Wenn die berechnete Dosis mehr als 3,0 ml beträgt, ist die lilafarben bedruckte 6-ml-Spritze zu verwenden.

Die berechnete Dosis ist auf den nächsten Skalierungsschritt zu runden.

Patienten, die Stiripentol einnehmen

Die Anfangsdosis beträgt 0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag). Nach 7 Tagen kann bei Patienten, die Fenfluramin vertragen und eine weitere Verringerung der Krampfanfälle benötigen, die Dosis auf 0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag), die empfohlene Erhaltungsdosis, erhöht werden. Für Patienten, die eine schnellere Titration benötigen, kann die Dosis alle 4 Tage erhöht werden. Eine Gesamtdosis von 17 mg (8,6 mg zweimal täglich, d. h. 4,0 ml zweimal täglich) sollte nicht überschritten werden. Die Dosis in ml für die zweimal tägliche Gabe kann wie folgt ermittelt werden:

Tabelle 3-16: Dosierungstabelle mit Werten in ml für Patienten, die Stiripentol einnehmen

Empfohlenes Titrations- schema – mit Stiripentol ^a	Dosis für die zwei- mal tägliche Gabe (mg/kg)	Gewicht (kg)												
		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Ausgangs- dosis	0,1	0,5 ml	0,6 ml	0,8 ml	1,0 ml	1,3 ml	1,5 ml	1,7 ml	1,9 ml	2,1 ml	2,3 ml	2,5 ml	2,7 ml	2,9 ml
Tag 7	0,2	1,0 ml	1,5 ml	2,0 ml	2,5 ml	3,0 ml	3,6 ml	4,0 ml						

a: Bei Patienten, die eine schnellere Titration benötigen, kann die Dosis alle 4 Tage erhöht werden.

Wenn die berechnete Dosis 3,0 ml oder weniger beträgt, ist die grün bedruckte 3-ml-Spritze zu verwenden.

Wenn die berechnete Dosis mehr als 3,0 ml beträgt, ist die lilafarben bedruckte 6-ml-Spritze zu verwenden.

Die berechnete Dosis ist auf den nächstgelegenen Skalierungsschritt zu runden.

Absetzen der Behandlung

Beim Absetzen der Behandlung ist die Dosis schrittweise zu verringern. Wie bei allen Antiepileptika ist ein abruptes Absetzen nach Möglichkeit zu vermeiden, um das Risiko eines vermehrten Auftretens von Krampfanfällen und eines Status epilepticus zu minimieren.

Besondere Patientengruppen*Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Es liegen keine klinischen Daten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen keine klinischen Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor.

Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fintepla bei älteren Patienten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fintepla bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Fintepla ist zum Einnehmen.

Fintepla kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Fintepla ist mit im Handel erhältlichen Magen- und Nasensonden kompatibel (siehe Abschnitt 6.6).

Fintepla enthält eine sehr geringe Menge verdaulicher Kohlenhydrate und ist mit einer ketogenen Ernährung kompatibel.

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

Da Fälle von Herzklappenvitien gemeldet wurden, die möglicherweise durch die Anwendung von höher dosiertem Fenfluramin zur Behandlung von Adipositas bei Erwachsenen verursacht wurden, muss die Herzfunktion mittels Echokardiografie überwacht werden. In den kontrollierten klinischen Studien zur Untersuchung von Fenfluramin für die Behandlung des Dravet-Syndroms wurden keine Herzklappenvitien beobachtet.

Vor Beginn der Behandlung muss bei Patienten eine Echokardiografie durchgeführt werden, um vor der Behandlung einen Ausgangszustand zu ermitteln (siehe Abschnitt 4.3) und etwaige vorbestehende Herzklappenvitien oder pulmonale Hypertonien auszuschließen.

Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und anschließend jährlich erfolgen. Wenn eine Echokardiografie auf pathologische Veränderungen der Herzklappen schließen lässt, ist zu einem früheren Zeitpunkt eine Folge-Echokardiografie in Erwägung zu ziehen, um zu untersuchen, ob die Anomalie anhält. Wenn in der

Echokardiografie pathologische Anomalien festgestellt werden, wird empfohlen, den Nutzen und die Risiken einer weiteren Behandlung mit Fenfluramin zusammen mit dem verordnenden Arzt, der Betreuungsperson und dem Kardiologen gegeneinander abzuwägen.

Wenn die Behandlung aufgrund eines Aorten- oder Mitralklappenvitiums abgebrochen wird, sind eine angemessene Überwachung und Nachbeobachtung gemäß den lokalen Leitlinien zur Behandlung von Aorten- oder Mitralklappenvitien durchzuführen.

Im Rahmen der früheren Anwendung mit höheren Dosen zur Behandlung von Adipositas bei Erwachsenen war Fenfluramin Berichten zufolge mit pulmonaler arterieller Hypertonie assoziiert. Im Rahmen des klinischen Programms wurde zwar keine pulmonale arterielle Hypertonie beobachtet, aber aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Erkrankung reichen die Erfahrungen mit Fenfluramin aus klinischen Prüfungen nicht aus, um zu ermitteln, ob Fenfluramin das Risiko für pulmonale arterielle Hypertonie bei Patienten mit dem Dravet-Syndrom erhöht.

Wenn die Ergebnisse der Echokardiografie auf eine pulmonale arterielle Hypertonie hinweisen, ist die Echokardiografie so schnell wie möglich sowie innerhalb von 3 Monaten zu wiederholen, um diese Befunde zu bestätigen. Wenn der Echokardiografie-Befund bestätigt wird und auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie hinweist, definiert als „intermediäre Wahrscheinlichkeit“ gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) aus dem Jahr 2015, sollte dies zu einer Nutzen-Risiko-Bewertung über die Fortsetzung der Therapie mit Fintepla seitens des verordnenden Arztes, der Betreuungsperson und des Kardiologen führen. Wenn der Befund aus der Echokardiografie nach der Bestätigung auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale arterielle Hypertonie gemäß der Definition der Leitlinien der ESC und der ERS aus dem Jahr 2015 hinweist, wird empfohlen, die Behandlung mit Fenfluramin abzubrechen.

Verminderter Appetit und Gewichtsverlust

Fenfluramin kann zu vermindertem Appetit und Gewichtsverlust führen (siehe Abschnitt 4.8). 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. Vor Beginn der Behandlung mit Fenfluramin bei Patienten mit Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa in der Anamnese ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen.

Programm für den kontrollierten Zugang zu Fintepla

Es wurde ein Programm für den kontrollierten Zugang eingerichtet, 1) um den nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch 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 Fintepla behandelten Patienten informiert wurden.

Somnolenz

Fenfluramin kann Somnolenz verursachen.

Andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel, einschließlich Alkohol, könnten die Wirkung von Fenfluramin bzgl. Somnolenz verstärken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Anwendungsgebieten behandelt wurden. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika, die Fenfluramin nicht umfassten, hat ein geringfügig erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten und Suizidgedanken gezeigt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt, und anhand der verfügbaren Daten ist die Möglichkeit eines erhöhten Risikos im Zusammenhang mit Fenfluramin nicht auszuschließen. Patienten und Betreuungspersonen von Patienten sind anzuweisen, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von suizidalem Verhalten und Suizidgedanken auftreten.

Serotoninsyndrom

Wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen kann bei der Behandlung mit Fenfluramin ein Serotoninsyndrom, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer serotonerger Wirkstoffe (einschließlich SSRI, SNRI, trizyklischer Antidepressiva oder Triptane), bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, die den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (wie z. B. MAOI) oder bei gleichzeitiger Anwendung von Antipsychotika, die Auswirkungen auf die serotonergen Neurotransmittersysteme haben können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die Symptome des Serotoninsyndroms können Veränderungen des geistigen Zustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z. B. Hyperreflexie, Inkoordination) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) umfassen.

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Fenfluramin und anderen serotonergen Wirkstoffen, die die serotonergen Systeme beeinflussen können, klinisch gerechtfertigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und bei Dosiserhöhungen.

Vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen

Wie bei anderen Antiepileptika kann während der Behandlung mit Fenfluramin eine klinisch relevante Zunahme der Häufigkeit von Krampfanfällen auftreten, was eine Anpassung der Dosis von Fenfluramin und/oder gleichzeitig angewendeten Antiepileptika oder aber, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist, das Absetzen von Fenfluramin erfordern kann.

Cyproheptadin

Cyproheptadin ist ein starker Serotoninrezeptor-Antagonist und kann daher die Wirksamkeit von Fenfluramin reduzieren. Wenn zusätzlich zur Behandlung mit Fenfluramin Cyproheptadin

angewendet wird, sind die Patienten auf eine Verschlimmerung der Krampfanfälle zu beobachten. Wenn bei einem Patienten, der Cyproheptadin anwendet, die Behandlung mit Fenfluramin eingeleitet wird, kann die Wirksamkeit von Fenfluramin reduziert sein.

Glaukom

Fenfluramin kann zu Mydriasis führen und ein Winkelblockglaukom herbeiführen. Bei Patienten mit einer akuten Verminderung der Sehschärfe ist die Therapie abzubrechen. Ein Therapieabbruch ist in Erwägung zu ziehen, wenn Augenschmerzen auftreten und keine andere Ursache gefunden werden kann.

Starke CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren kann zu einer Verminderung der Fenfluramin-Konzentrationen im Plasma führen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Erhöhung der Dosierung von Fenfluramin ist in Erwägung zu ziehen, wenn dieses gleichzeitig mit einem starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktor angewendet wird; die Tageshöchstdosis ist hierbei nicht zu überschreiten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (E 215) und Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

Es enthält außerdem Schwefeldioxid (E 220), das selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen kann.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tageshöchstdosis von 12 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Glucose. Glucose kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit anderen das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkstoffen erhöhen das Risiko einer verstärkten Dämpfung des Zentralnervensystems. Beispiele für solche das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkstoffe sind andere serotonerge Wirkstoffe (einschließlich SSRI, SNRI, trizyklischer Antidepressiva oder Triptane), Wirkstoffe, die den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (wie z. B. MAOI) oder Antipsychotika, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Klinische Studien

Wirkung von Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat im Steady-State auf Fenfluramin

Im Steady-State führte in den Phase-III-Studien die gleichzeitige Anwendung von 0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag) und höchstens 17 mg/Tag Fenfluramin mit einem antiepileptischen Standard-Arzneimittel-Behandlungsschema bestehend aus Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat, verglichen mit 0,35 mg/kg zweimal täglich (0,7 mg/kg/Tag) und höchstens 26 mg/Tag Fenfluramin ohne Stiripentol, zu einer 130 %igen Zunahme der AUC₀₋₂₄ von Fenfluramin und zu einer 60 %igen Abnahme der AUC₀₋₂₄ von Norfenfluramin (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkung von Cannabidiol im Steady-State auf Fenfluramin

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit wiederholten Gaben von Cannabidiol vergrößerte, verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein, die AUC_{0-INF} von Fenfluramin um 59 % und die C_{max} um 10 % und verkleinerte die AUC_{0-INF} von Norfenfluramin um 22 % und die C_{max} um 33 %. Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit wiederholten Gaben von Cannabidiol hatte, verglichen mit der alleinigen Gabe von Cannabidiol, keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Cannabidiol. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Fenfluramin gleichzeitig mit Cannabidiol angewendet wird.

In-vitro-Studien

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren kann zu einer Verminderung der Fenfluramin-Konzentrationen im Plasma führen.

Wirkung von Fenfluramin auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,7 mg/kg zusammen mit einer einzelnen Dosis einer Kombination aus Stiripentol, Clobazam und Valproinsäure hatte, verglichen mit der alleinigen Gabe der Kombination aus Stiripentol, Clobazam und Valproinsäure, weder Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Stiripentol noch auf die Pharmakokinetik von Clobazam oder seines N-Desmethyl-Metaboliten Norclobazam noch auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure.

Wirkung von Fenfluramin auf CYP2D6-Substrate

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Fenfluramin möglicherweise CYP2D6 hemmt. Es wurde berichtet, dass die Desipramin-Konzentrationen im Steady-State bei gleichzeitiger Anwendung von Fenfluramin etwa um das 2-Fache ansteigen. Die gleichzeitige Anwendung von Fenfluramin mit CYP2D6-Substraten kann deren Plasmakonzentrationen erhöhen.

Wirkung von Fenfluramin auf CYP2B6- und CYP3A4-Substrate

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Fenfluramin möglicherweise CYP2B6 sowie intestinales CYP3A4 induziert. Die gleichzeitige Anwendung von Fenfluramin mit CYP2B6-Substraten oder CYP3A4-Substraten kann deren Plasmakonzentrationen verringern.

Wirkung von Fenfluramin auf MATE1-Substrate

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Norfenfluramin (Haupt- und pharmakologisch aktiver Metabolit) bei klinisch relevanten Konzentrationen möglicherweise MATE1 hemmt. Die gleichzeitige Anwendung von Fenfluramin mit MATE1-Substraten kann deren Plasmakonzentrationen erhöhen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) über die Anwendung von Fenfluramin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität, bei Nichtvorliegen einer Toxizität beim Vater- oder Muttertier (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fintepla während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fenfluramin / Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen /toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Fenfluramin / Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fintepla verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fintepla zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bis zu klinischen Dosen von 104 mg/Tag wurden keine Auswirkungen auf die menschliche Fertilität festgestellt. Tierexperimentelle Studien lassen jedoch darauf schließen, dass Fintepla möglicherweise Auswirkungen auf die weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fintepla hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu Somnolenz und Ermüdung führen kann. Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichend Erfahrung haben, um abzuwägen, ob das Arzneimittel negative Auswirkungen auf ihre Fähigkeiten hat (siehe Abschnitt 4.8).

Überdosierung

Es wurde nur eine begrenzte Menge von Daten zu den klinischen Wirkungen und der Behandlung einer Überdosierung von Fenfluramin gemeldet. Agitiertheit, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Hitzewallungen, Tremor (oder Zittern), Fieber, Schwitzen, Bauchschmerzen, Hyperventilation und erweiterte, nicht reagierende Pupillen wurden bei Dosen berichtet, die deutlich höher waren als jene, die im Programm zur klinischen Prüfung angewendet wurden.

Berichten zufolge sollte die Behandlung einer Intoxikation mit Fenfluramin eine Magenspülung einschließen. Die Vitalfunktionen sind engmaschig zu überwachen, und bei Krämpfen, Arrhythmien oder Atemschwierigkeiten ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch

Dieses Arzneimittel nach Anbruch der Flasche nicht länger als 3 Monaten verwenden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Einsetzen des Flaschenadapters:

Beim ersten Öffnen der Flasche muss der Flaschenadapter in die Flasche gedrückt werden.

Hände waschen und abtrocknen.

Die Verpackung des Flaschenadapters entfernen.

Die Flasche auf eine flache, feste Oberfläche stellen.

Flasche öffnen.

Flasche gut festhalten.

Den Flaschenadapter an der geöffneten Oberseite der Flasche ausrichten.

Den Flaschenadapter mit der Handfläche in die Flasche drücken.

Der Flaschenadapter sollte mit der Oberkante der Flasche bündig abschließen.

Der Flaschenadapter verbleibt in der Flasche.

Der Flaschenverschluss kann bei eingesetztem Flaschenadapter auf die Flasche geschraubt werden.

Reinigen der Applikationsspritze:

Kolben aus der Spritze nehmen, um jedes Teil zu spülen.

Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen nach jeder Verwendung mit sauberem Wasser abspülen und trocknen lassen.

Das Innere der Spritze und den Kolben abspülen.

Die Spritze und der Kolben können in einem Geschirrspüler gereinigt werden.

Zur Reinigung der Applikationsspritze kann mehrmals mithilfe des Kolbens sauberes Wasser in die Applikationsspritze aufgezogen und wieder hinausgedrückt werden.

Die Applikationsspritze und der Kolben müssen vor der nächsten Verwendung vollständig trocken sein.

Magen- und Nasensonden

Fintepla Lösung zum Einnehmen ist mit den meisten Magen- und Nasensonden für die enterale Ernährung kompatibel.

Füllen Sie zum Spülen der Magen- oder Nasensonde die zur Dosisgabe verwendete Applikationsspritze mit Wasser und spülen Sie damit die Sonde. Wiederholen Sie diesen Schritt 3-mal.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung mit Fenfluramin sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden (1, 2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Fenfluramin sind in Anhang IID der Produktinformation des European Public Assessment Report (EPAR) genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (2).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Fenfluramin ist in der Fach- und Gebrauchsinformation durch ein schwarzes Dreieck gekennzeichnet und unterliegt dadurch einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung sind (2):

1. Ein Programm für den kontrollierten Zugang (Controlled Access Programme, CAP)
2. Schulungsmaterial (Educational Material)
 - Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärzte
 - Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten und Betreuungspersonen
 - Fachinformation
 - Gebrauchsinformation.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken des RMP findet sich in Tabelle 3-17 und eine Übersicht über die Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten bei der Anwendung von Fenfluramin in Tabelle 3-18 (2).

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Herzklappenerkrankungen Pulmonal arterielle Hypertonie Selbstmordgedanken und -verhalten Vermindertes Körpergewicht
Fehlende Informationen	Langzeit-Sicherheit bei Patienten mit Dravet-Syndrom Off-Label-Anwendung (bei weiter gefassten pädiatrischen Epilepsien; Adipositas) Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Tabelle 3-18: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Herzklappenerkrankungen	Risikofaktoren und -gruppen: Patienten mit vorbestehender Herzklappenerkrankung	
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 - Packungsbeilage Abschnitte 2, 4	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärzte - Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten und Betreuungspersonen - CAP 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - ZX008-1503: Offene Langzeit-Verlängerungsstudie zum Nachweis der Langzeitsicherheit von ZX008 (Fenfluraminhydrochlorid) orale Lösung als Zusatztherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom - Register für mit Fenfluramin behandelte Patienten mit Dravet-Syndrom - Europäische Studie zur Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung für Fenfluramin beim Dravet-Syndrom - Arzneimittelanwendungsstudie für Fenfluramin in Europa.
Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	Risikofaktoren und -gruppen: Patienten mit PAH	
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 - Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärzte - Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten und Betreuungspersonen - CAP 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - ZX008-1503: Offene Langzeit-Verlängerungsstudie zum Nachweis der Langzeitsicherheit von ZX008 (Fenfluraminhydrochlorid) orale Lösung als Zusatztherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom - Register für mit Fenfluramin behandelte Patienten mit Dravet-Syndrom - Europäische Studie zur Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung für Fenfluramin beim Dravet-Syndrom - Arzneimittelanwendungsstudie für Fenfluramin in Europa.
Selbstmordgedanken und -verhalten	Risikofaktoren und -gruppen: Patienten mit Depressionen oder Selbstmordgedanken oder -verhalten in der Vorgeschichte	
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitt 4.4 - Packungsbeilage Abschnitt 2 - Verschreibungspflichtiges Medikament 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - Fragebogen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
	Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärzte - Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten und Betreuungspersonen - Verschreibungspflichtiges Medikament 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - ZX008-1503: Offene Langzeit-Verlängerungsstudie zum Nachweis der Langzeitsicherheit von ZX008 (Fenfluraminhydrochlorid) orale Lösung als Zusatztherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom
Vermindertes Körpergewicht	Risikofaktoren und -gruppen: Patienten mit Ernährungs- oder Wachstumsproblemen oder bei Therapie mit Medikamenten, die Appetit- oder Gewichtsverlust verursachen können in der Vorgeschichte	
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 - Packungsbeilage Abschnitt 4 - Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Register für mit Fenfluramin behandelte Patienten mit Dravet-Syndrom
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheit bei Patienten mit Dravet-Syndrom	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - Keine Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - ZX008-1503: Offene Langzeit-Verlängerungsstudie zum Nachweis der Langzeitsicherheit von ZX008 (Fenfluraminhydrochlorid) orale Lösung als Zusatztherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom - Register für mit Fenfluramin behandelte Patienten mit Dravet-Syndrom.
Off-Label-Anwendung (bei weiter gefassten pädiatrischen Epilepsien; Adipositas)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.1, 4.2., 4.4. - Packungsbeilage Abschnitte 1, 2 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - CAP 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung von Fenfluramin-Verkäufen und Patienten-Expositionsdaten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
		<ul style="list-style-type: none"> - Arzneimittelanwendungsstudie für Fenfluramin in Europa - Europäische Studie zur Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung für Fenfluramin beim Dravet-Syndrom
Anwendung bei Patienten Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.2, 5.2 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> - ZX008-1902: Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Adaptive, Multipart Study to Evaluate The Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluraminehydrochloride) bei Personen mit unterschiedlichem Ausmaß von eingeschränkter und normaler Nierenfunktion
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.2, 5.2 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> - ZX008-1903: A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ZX008 (Fenfluraminehydrochloride) bei Personen mit unterschiedlichem Ausmaß hepatischer Beeinträchtigung
Quelle: (2)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation gilt für das Absetzen der Therapie (1):

Absetzen der Behandlung

Beim Absetzen der Behandlung ist die Dosis schrittweise zu verringern. Wie bei allen Antiepileptika ist ein abruptes Absetzen nach Möglichkeit zu vermeiden, um das Risiko eines vermehrten Auftretens von Krampfanfällen und eines Status epilepticus zu minimieren.

Gemäß Fachinformation gilt für Verlaufskontrollen (1):

Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten zwei Jahren alle sechs Monate und anschließend jährlich erfolgen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgenden Dokumente zugrunde:

- Fachinformation Fenfluramin, Stand 18.12.2020, (1)
- EMA Assessment report Fintepla, Stand 15.10.2020 (veröffentlicht am 08.01.2021) (2)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fenfluramin; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Fintepla, Procedure No. EMEA/H/C/003933/0000: EMA/639853/2020, first published 08/01/2021; 2021 [Stand: 15.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Echokardiografie	<p><u>Aorten- oder Mitralklappenvitium und pulmonale arterielle Hypertonie</u></p> <p>Vor Beginn der Behandlung muss bei Patienten eine Echokardiografie durchgeführt werden, um vor der Behandlung einen Ausgangszustand zu ermitteln (siehe Abschnitt 4.3) und etwaige vorbestehende Herzklappenvitien oder pulmonale Hypertonien auszuschließen.</p> <p>Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und anschließend</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>jährlich erfolgen. Wenn eine Echokardiografie auf pathologische Veränderungen der Herzklappen schließen lässt, ist zu einem früheren Zeitpunkt eine Folge-Echokardiografie in Erwägung zu ziehen, um zu untersuchen, ob die Anomalie anhält. Wenn in der Echokardiografie pathologische Anomalien festgestellt werden, wird empfohlen, den Nutzen und die Risiken einer weiteren Behandlung mit Fenfluramin zusammen mit dem verordnenden Arzt, der Betreuungsperson und dem Kardiologen gegeneinander abzuwägen.</p> <p>Wenn die Behandlung aufgrund eines Aorten- oder Mitralklappenvitiums abgebrochen wird, sind eine angemessene Überwachung und Nachbeobachtung gemäß den lokalen Leitlinien zur Behandlung von Aorten- oder Mitralklappenvitien durchzuführen.</p> <p>Wenn die Ergebnisse der Echokardiografie auf eine pulmonale arterielle Hypertonie hinweisen, ist die Echokardiografie so schnell wie möglich sowie innerhalb von 3 Monaten zu wiederholen, um diese Befunde zu bestätigen. Wenn der Echokardiografie-Befund bestätigt wird und auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie hinweist, definiert als „intermediäre Wahrscheinlichkeit“ gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) aus dem Jahr 2015, sollte dies zu einer Nutzen-Risiko-Bewertung über die Fortsetzung der Therapie mit Fintepla seitens des verordnenden Arztes, der Betreuungsperson und des Kardiologen führen. Wenn der Befund aus der Echokardiografie nach der Bestätigung auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale arterielle Hypertonie gemäß der Definition der Leitlinien der</p>	

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		ESC und der ERS aus dem Jahr 2015 hinweist, wird empfohlen, die Behandlung mit Fenfluramin abubrechen. Abschnitt 4.4 der Fachinformation	
Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Fenfluramin hat den Stand vom 18.12.2020 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19 die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2021 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fenfluramin; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 1. Quartal 2021; 2021 [Stand: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf.