

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fenfluramin (Fintepla[®])

Zogenix GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function®
CGI-I	Clinical Global Impression Improvement
CS	Klonischer Anfall (clonic seizure)
EEG	Elektroenzephalografie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FS	Fokaler Anfall (focal seizure)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GTC	Generalisiert tonisch-klonisch (generalized tonic-clonic)
Halbs.	Halbsatz
HS	Hemiklonischer Anfall (hemiclonic seizure)
Hz	Hertz
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer
invRR	Inverses relatives Risiko
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGTC	Sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall (secondarily generalized tonic-clonic seizure)
SUDEP	Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie (Sudden unexpected death in epilepsy)
T+E	Titration- und Erhaltungsphase
TA	Tonisch/atonisch
TS	Tonischer Anfall (tonic seizure)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Zogenix GmbH
Anschrift:	Altheimer Eck 6 80331 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fenfluramin
Handelsname:	Fintepla®
ATC-Code:	N03AX26
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	00419
Pharmazentralnummer (PZN)	2,2 mg/ml Fenfluramin 60 ml: 16578267 2,2 mg/ml Fenfluramin 120 ml: 16578273 2,2 mg/ml Fenfluramin 360 ml: 16578310
ICD-10-GM-Code	G40.4
Alpha-ID	I81840
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.	Datum der Zulassung der Type-II-Variation 24.01.2023	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.	18.12.2020

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

Fenfluramin hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 am 15.12.2022 im Rahmen der „Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation“ eine Verlängerung des Status eines Orphan Drug erhalten (EMA/CHMP/916921/2022). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Hintergrund

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene, im Kindesalter beginnende und lebenslang andauernde, schwere, entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie. Fenfluramin ist das erste Antikonvulsivum, das mit seinem dualen Wirkmechanismus sowohl auf einer agonistischen Wirkung auf mehrere Serotoninrezeptorsubtypen als auch auf einer modulierenden Wirkung auf den Sigma-Rezeptor vom Subtyp σ_1 (σ_1R) basiert. Fenfluramin ist der erste Serotoninrezeptoragonist, der zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika für Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren zugelassen ist.

Bewertung des Zusatznutzens von Fenfluramin

Der medizinische Nutzen von Fenfluramin hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit im Anwendungsgebiet wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens von der EMA bewertet und bestätigt. Die Herleitung des Zusatznutzens von Fenfluramin im Rahmen des vorliegenden Dossiers basiert auf einer abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie: „Studie 4, Teil 1“ (Studie ZX008-1601, Teil 1, Kohorte A).

Wirksamkeit

Studie 4, Teil 1 zeigte konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo in der Nutzenkategorie Morbidität. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (Tabelle 1-7):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (2-wöchige Titrationsphase, 12-wöchige Erhaltungsphase)
- Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (2-wöchige Titrationsphase, 12-wöchige Erhaltungsphase)
- Anteil Patienten mit $\geq 25\%$ Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (2-wöchige Titrationsphase, 12-wöchige Erhaltungsphase)
- Anteil Patienten mit $\geq 25\%$ Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (2-wöchige Titrationsphase, 12-wöchige Erhaltungsphase)
- Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden zu Baseline in Bezug auf das Ende der Studie, Teil 1 (Woche 14)
- Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung) des CGI-I aus Sicht der Eltern/Betreuenden zu Baseline in Bezug auf das Ende der Studie, Teil 1 (Woche 14).

Verträglichkeit

Da es sich beim Lennox-Gastaut-Syndrom um eine schwere, therapierefraktäre und chronische Erkrankung handelt, ist eine wichtige Anforderung ein auch langfristig tolerierbares Nebenwirkungsprofil. Insgesamt war Fenfluramin gut verträglich und es brachen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten wegen unerwünschter Ereignisse die Behandlung ab. In zwei Langzeit-Verlängerungsstudien, Studie 4, Teil 2 und Studie 5, traten keine neuen oder unerwarteten Signale bezüglich der Verträglichkeit auf (Tabelle 1-7).

Zusammenfassend standen den vorteilhaften Effekten in der Kategorie Morbidität keine relevanten nachteiligen Effekte in den Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit entgegen (Tabelle 1-7).

Tabelle 1-7: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom

Kategorie Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^a p-Wert ^b	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität			↔
Morbidität			↑↑

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^a p-Wert ^b	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 2,34 [1,14; 4,78] invRR: 0,43 [0,21; 0,88] p = 0,0202	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 2,63 [1,23; 5,61] invRR: 0,38 [0,18; 0,81] p = 0,0123	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,67 [1,15; 2,42] invRR: 0,60 [0,41; 0,87] p = 0,0067	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit ≥ 25 % Reduktion der Frequenz aller zählbaren motorischen Anfälle (GTC, SGTC, TS, AS, TA, CS, FS, HS) pro 28 Tage zu Baseline (kombinierte T+E)			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,49 [1,04; 2,13] invRR: 0,67 [0,47; 0,96] p = 0,0317	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit Verbesserung (starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende			
Studie 4, Teil 1	RR: 6,96 [2,56; 18,98] invRR: 0,14 [0,05; 0,39] p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Anteil Patienten mit Verbesserung (leichte, starke oder sehr starke Verbesserung) des klinischen Gesamteindrucks mittels Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) aus Sicht der Eltern/Betreuenden bis Studienende			
Studie 4, Teil 1	RR: 1,65 [1,18; 2,31] invRR: 0,61	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Relatives Risiko [95 %-KI] Inverses relatives Risiko ^a p-Wert ^b	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
	[0,43; 0,85] p = 0,0032		
Lebensqualität			↔
Verträglichkeit			↔
a: Inverse relative Risiken (Kehrwerte) zum Vergleich mit vom IQWiG publizierten, inferenzstatistischen Schwellenwerten b: p-Werte ermittelt durch logistische Regression adjustiert für den Stratifizierungsfaktor Gewicht (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) Bei der Benennung von Endpunkten und in Tabellen wurde wegen der besseren Lesbarkeit nicht gegendert. Alle Angaben gelten für alle Geschlechter. Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Zusatztherapie des Lennox-Gastaut-Syndroms bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren ist gekennzeichnet durch einen Mangel an zugelassenen und gut verträglichen Therapieoptionen. Bei fast allen Betroffenen kann mit den bestehenden Behandlungsoptionen keine Anfallskontrolle bei guter Verträglichkeit erreicht werden. Ein großer therapeutischer Bedarf besteht damit an der Entwicklung neuer medikamentöser Therapieansätze, die die epileptischen Anfälle reduzieren, gut vertragen werden und sich damit günstig auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und deren Familien auswirken. Dieser Bedarf wird von Expertinnen und Experten immer wieder dargestellt und eingefordert.

Die Analysen in diesem Nutzendossier zeigen, dass Fenfluramin zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs in der Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom einen wichtigen Beitrag leisten kann:

Die pivotale Studie Studie 4, Teil 1 zeigte mit einer hohen Ergebnissicherheit unter Berücksichtigung ihrer internen und externen Validität konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante, sehr starke Effekte von Fenfluramin auf schwere und schwerwiegende Symptome des Lennox-Gastaut-Syndroms. Das sind insbesondere die Endpunkte zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Frequenz von Sturzanfällen und zählbaren motorischen Anfällen. Zudem bewirkte Fenfluramin eine starke oder sehr starke Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks, ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden zu haben.

Mit Fenfluramin wird eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA erreicht [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.

In der Gesamtschau ergibt sich für Fenfluramin als Zusatztherapie von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

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

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

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene, im Kindesalter beginnende und bis in das hohe Alter persistierende, schwere, entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie. Mehr als 75 % der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom sind über 18 Jahre alt. Das erstmalige Auftreten der verschiedenen therapierefraktären Anfälle liegt vor der Vollendung des 18. Lebensjahres. In der Regel liegt der Erkrankungsbeginn zwischen einem Alter von 18 Monaten bis 8 Jahren. Ein Beginn in der zweiten Dekade ist eher selten.

In der Literatur wird für das Lennox-Gastaut-Syndrom eine Trias von drei wesentlichen Merkmalen beschrieben:

- Multiple, therapieresistente Anfallstypen: Tonische Anfälle (häufig aus dem Schlaf heraus), atonische Anfälle, atypische Absencen, myoklonische Anfälle, fokale Anfälle, generalisiert tonisch-klonische Anfälle, non-convulsiver Status epilepticus. Die tonischen Anfälle sind obligat für das Stellen der Diagnose
- Charakteristische EEG-Veränderungen: Interiktale Muster diffuser langsamer Spike-Wave Komplexe (< 3 Hz) im Wachzustand und paroxysmale schnelle Rhythmen (10 - 20 Hz) während des Schlafs
- Mentale Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Therapie des schwer behandelbaren, hochgradig therapieresistenten Lennox-Gastaut-Syndroms gibt es keine deutsche Leitlinie und daher keine Standardtherapie. Die aktuellen und sehr umfassenden Publikationen der deutschen Experten Strzelczyk & Schubert-Bast (2021) sowie Bast (2021) können jedoch in dieser Situation eine Orientierung für die Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms geben.

Zur Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms in Deutschland zugelassen sind die Antikonvulsiva Cannabidiol, Clonazepam, Felbamat, Lamotrigin, Rufinamid und Topiramate. Es ist davon auszugehen, dass ähnlich wie bei anderen Epilepsieformen, auch beim Lennox-Gastaut-Syndrom zunächst Arzneimittel eingesetzt werden, die schon länger auf dem Markt erhältlich sind und für die schon umfassende Erfahrungen im klinischen Behandlungsalltag vorliegen. Auch wirtschaftliche Aspekte sprechen dafür, dass länger auf dem Markt erhältliche Arzneimittel, beispielsweise Generika, zuerst in der Therapie eingesetzt werden. Die vorgeschlagenen Therapieschemata klinischer Expertinnen und Experten bestätigen diese Annahme. Daher ist davon auszugehen, dass Fenfluramin hinsichtlich des Einsatzes im Therapieverlauf des Lennox-Gastaut-Syndroms vergleichbar zu Cannabidiol ist. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Cannabidiol der einzige Wirkstoff ist, der für die Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durchlaufen hat und vom G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet wurde.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene, im Kindesalter beginnende und lebenslang andauernde, entwicklungsbedingte, epileptische Enzephalopathie. Es handelt sich um eine sehr schwere Form der Epilepsie: Die Vielzahl verschiedener, hoch therapieresistenter Anfallsformen, welche auch zu Stürzen mit entsprechenden Verletzungen führen können, sowie das Auftreten von Status epilepticus und SUDEP sind Risiken dieses Erkrankungsbildes, die es durch eine adäquate Therapie zu vermeiden gilt. Die mit der Erkrankung einhergehenden kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten stellen zusammen mit den therapieresistenten Anfällen für die Patientinnen und Patienten sowie deren Familien eine hohe Belastung dar. Die Patientinnen und Patienten sind in der Regel lebenslang auf die Unterstützung durch ihre Bezugspersonen angewiesen. Die sich hieraus ergebenden sozialen, psychischen und wirtschaftlichen Belastungen für die Familien sind enorm. Da die Prognose beim Lennox-Gastaut-Syndrom insgesamt schlecht ist, ist es umso bedeutsamer für die Patientinnen und Patienten und deren Familien durch die Therapie das bestmögliche Ergebnis in Hinblick auf die Anfallkontrolle und damit auch auf die kognitiven Fähigkeiten zu erzielen, um das gesamte familiäre Netzwerk zu entlasten.

Die Zusatztherapie des Lennox-Gastaut-Syndroms bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren ist gekennzeichnet durch einen Mangel an zugelassenen und gut verträglichen Therapieoptionen. Bei fast allen Betroffenen kann mit den bestehenden Behandlungsoptionen keine Anfallkontrolle bei guter Verträglichkeit erreicht werden. Ein großer therapeutischer Bedarf besteht damit an der Entwicklung und Zulassung neuer medikamentöser Therapieansätze, die die epileptischen Anfälle reduzieren, gut vertragen werden und sich damit günstig auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und deren Familien auswirken. Dieser Bedarf wird von Expertinnen und Experten immer wieder dargestellt und eingefordert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fenfluramin kann zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs in der Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom durch folgende Eigenschaften einen wichtigen Beitrag leisten:

- **Gute Wirksamkeit:** Unter Fenfluramin zeigte sich in der zulassungsrelevanten RCT eine signifikante und anhaltende Reduktion der epileptischen Anfälle. Dies galt insbesondere für Sturzanfälle und zählbare motorische Anfälle. Diese umfassen die schwersten Anfallsformen beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Insgesamt zeigte sich eine starke bis sehr starke Verbesserung im klinischen Gesamteindruck.
- **Gutes Verträglichkeitsprofil:** Fenfluramin hatte in der Zulassungsstudie und in den supportiven Langzeit-Verlängerungsstudien bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom ein gutes Verträglichkeitsprofil.
- **Einfache Anwendung:** Fenfluramin liegt als Lösung zum Einnehmen vor. Dies ermöglicht die Umsetzung der unterschiedlichen Dosierungen von Fenfluramin. Darüber hinaus hat eine oral flüssige Darreichungsform weitere Vorteile: Oral flüssige Darreichungsformen sind besonders geeignet für Patientinnen und Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken fester oraler Darreichungsformen haben. Die Lösung zum Einnehmen kann auch über eine Magen- oder Nasensonde verabreicht werden. Des Weiteren kann die Fenfluramin Lösung zum Einnehmen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
- **Neuer Wirkmechanismus zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms:** Die antiepileptische Aktivität von Fenfluramin beruht sowohl auf einer agonistischen Wirkung auf mehrere Serotoninrezeptorsubtypen als auch auf einer modulierenden Wirkung auf den Sigma-Rezeptor vom Subtyp σ_1 (σ_1R). Dieser Wirkmechanismus ist einzigartig in der Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms und deckt damit den Bedarf an neuen Therapieansätzen für dieses schwere Krankheitsbild.

Zusammenfassend kann durch Fenfluramin die Versorgungssituation der sehr schwer betroffenen Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom verbessert werden. Fenfluramin kann als neuer Therapieansatz durch seine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dazu beitragen, den gegenwärtig noch ungedeckten therapeutischen Bedarf zukünftig zu decken.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	2.109 bis 4.744
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde anhand von aktuellen Publikationen zur Epidemiologie des Lennox-Gastaut-Syndroms hergeleitet. Details zu dieser Herleitung finden sich im Modul 3 (Abschnitt 3.2.3). Obwohl sich die Symptome des Lennox-Gastaut-Syndroms wie bereits beschrieben in der Regel zwischen einem Alter von 18 Monaten bis 8 Jahren manifestieren, handelt es sich bei dem Lennox-Gastaut-Syndrom um eine lebenslange und auch im hohen Alter persistierende Erkrankung. Für die deutsche Bevölkerung ergibt sich, dass mehr als 75 % der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom über 18 Jahre alt sind.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.109 bis 4.744
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika mit einem Körpergewicht von $\leq 37,5$ kg	3.474,02 € bis 33.284,23 €
	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika mit einem Körpergewicht von $> 37,5$ kg	33.284,23 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im DossierVerminderter Appetit und Gewichtsverlust

Fenfluramin kann zu vermindertem Appetit und Gewichtsverlust führen (siehe Abschnitt 4.8). Das Ausmaß der Gewichtsabnahme scheint dosisabhängig zu sein. Die meisten Patienten nahmen bei fortgesetzter Behandlung im Laufe der Zeit wieder an Gewicht zu. Das Gewicht des Patienten ist zu überwachen.

Programm für den kontrollierten Zugang zu Fintepla

Es wurde ein Programm für den kontrollierten Zugang eingerichtet, 1) um 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.

Laut Risiko-Managementplan gibt es keine wichtigen identifizierten Sicherheitsrisiken.