

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fenfluramin (Fintepla[®])

Zogenix GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Potenzieller Wirkmechanismus von Fenfluramin 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
σ 1R	Sigma-Rezeptor vom Subtyp σ 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GABA	Gamma-Aminobuttersäure (gamma-aminobutyric acid)
PZN	Pharmazentralnummer
SCN1A	Sodium channel, voltage gated, type 1 alpha subunit
S-IRA	Anfallsinduzierter respiratorischer Arrest (seizure-induced respiratory arrest)
SUDEP	Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy)
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fenfluramin
Handelsname:	Fintepla®
ATC-Code:	N03AX26

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16578267	EU/1/20/1491/001	2,2 mg/ml Fenfluramin	60 ml
16578273	EU/1/20/1491/002	2,2 mg/ml Fenfluramin	120 ml
16578304	EU/1/20/1491/003	2,2 mg/ml Fenfluramin	250 ml
16578310	EU/1/20/1491/004	2,2 mg/ml Fenfluramin	360 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Fenfluramin (3-Trifluoromethyl-*N*-ethyl-amphetamin) ist ein Amphetaminderivat, das in zwei stereoisomeren Formen ((+)- und (-)-Isomer) vorliegt und *in vivo* hauptsächlich zu Norfenfluramin metabolisiert wird (1, 2).

Die Wirkweise von Fenfluramin ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch scheinen verschiedene Wirkmechanismen zu greifen. 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) (2–5).

Agonistische Wirkung von Fenfluramin auf Serotoninrezeptoren

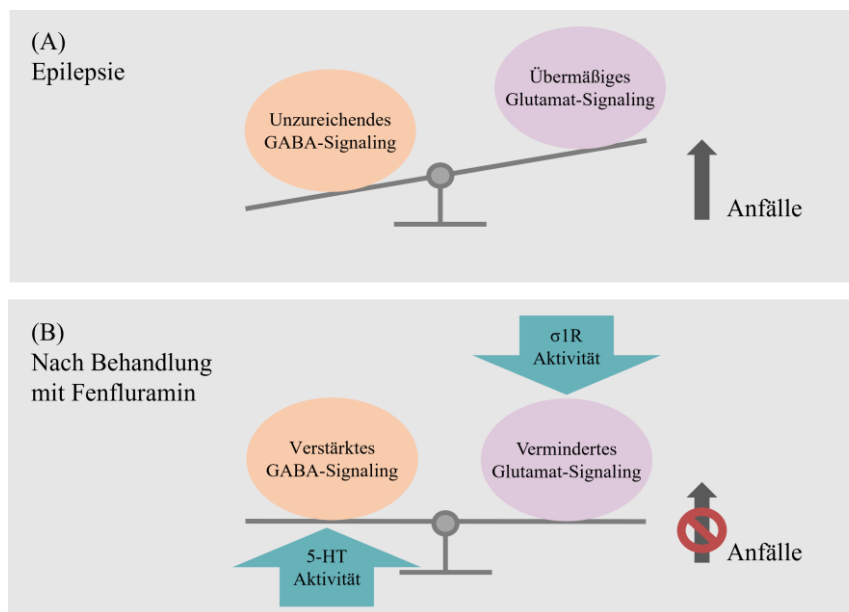
Bei Epilepsie konnte eine Störung der Serotonin-Neurotransmission festgestellt werden (6). Als Serotoninrezeptoragonist verstärkt Fenfluramin die Ausschüttung des Neurotransmitters Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und reduziert die Serotonin-Wiederaufnahme, so dass die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt erhöht wird (1, 2, 7). Fenfluramin wirkt dabei gezielt auf die 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}- und 5-HT_{1D}- Rezeptoren, wie Untersuchungen an Mäusen und „sodium channel, voltage gated, type 1 alpha subunit“ (SCN1A)-homozygoten Zebrafischmutanten gezeigt haben (3, 4). Die Wirkung von Fenfluramin auf 5-HT-Rezeptoren führt zu einem verstärkten Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Signaling und damit zu einer Verstärkung inhibitorischer Signale (7) (siehe Abbildung 2-1).

Vor dem Hintergrund der Hypothese, dass Serotonin einen Einfluss auf den „Sudden Unexpected Death in Epilepsy“ (plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie, SUDEP) haben könnte, ging man der Frage nach, ob Fenfluramin als Serotoninrezeptoragonist unabhängig von seinem Einfluss auf Anfälle auch den „Seizure-Induced Respiratory Arrest“ (anfallsinduzierter respiratorischer Arrest, S-IRA) beeinflusst, der postiktal zum SUDEP führt. In einem Tiermodell mit Mäusen, die eine erhöhte Anfälligkeit für SUDEP als Reaktion auf z.B. akustische Stimulation haben, zeigte Fenfluramin nicht nur einen dosis- und zeitabhängigen antikonvulsiven Effekt, sondern blockierte auch den S-IRA selektiv. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Serotonin Anfälle und Atmung beeinflussen und Fenfluramin als Serotoninrezeptoragonist die Anfälligkeit für SUDEP unabhängig von seinem Einfluss auf

Anfälle senken kann. Zum Nachweis einer möglichen SUDEP-Prophylaxe durch Fenfluramin sind weitere Untersuchungen erforderlich (8).

Modulierende Wirkung von Fenfluramin auf $\sigma 1R$

Es gibt zudem Hinweise darauf, dass das (+)-Isomer von Fenfluramin ein positiver allosterischer Modulator des Sigma-Rezeptors vom Subtyp $\sigma 1$ ist, und dies ebenfalls für die antikonvulsive Wirkung der Substanz bedeutsam ist (2, 9). $\sigma 1R$ sind Chaperone, die sich hauptsächlich im Mitochondrien-assoziierten endoplasmatischen Retikulum verschiedener Gewebe, darunter auch das zentrale Nervensystem (ZNS), befinden (10). Im ZNS führt die Wirkung von Fenfluramin auf $\sigma 1R$ zu einem verminderten Glutamat-Signaling, was in einer Verminderung exzitatorischer Signale resultiert (7) (siehe Abbildung 2-1).



Quelle: modifiziert nach Martin *et al.* 2021 (7)

Abbildung 2-1: Potenzieller Wirkmechanismus von Fenfluramin

GABA: Gamma-Aminobuttersäure; **5-HT:** Serotonin; **$\sigma 1R$:** Sigma1 Rezeptor

(A) Es wird angenommen, dass bei Epilepsie ein Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen GABA-Signalen und exzitatorischen glutamatergen Signalen besteht, das zu Anfällen führt.

(B) Das Gleichgewicht zwischen Hemmung und Erregung wird durch den dualen Wirkmechanismus von Fenfluramin wiederhergestellt: Die Wirkung von Fenfluramin auf 5-HT-Rezeptoren führt zu einem verstärkten GABA-Signaling und damit zu einer Verstärkung inhibitorischer Signale. Die Wirkung von Fenfluramin auf den Sigma1 Rezeptor führt zu einem verminderten Glutamat-Signaling, was in einer Verminderung exzitatorischer Signale resultiert.

Dieser potenzielle Mechanismus steht im Einklang mit einem Großteil, jedoch nicht mit allen der veröffentlichten Forschungsergebnisse.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit von Fenfluramin als Zusatztherapie beim Dravet-Syndrom und beim Lennox-Gastaut-Syndrom auf der Modulation serotonerger Signalwege beruht. Neben der gut untersuchten agonistischen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aktivität auf Ebene der 5-HT Rezeptoren, scheint eine Modulation von $\sigma 1R$ eine Rolle zu spielen (2, 3, 7, 11) (siehe Abbildung 2-1).

Damit lässt sich Fenfluramin klar gegen klassische Serotonin-Wiederaufnahmehemmer abgrenzen, die nur Serotonin-Transportproteine im ZNS blockieren, die für die Wiederaufnahme des Serotonins in die Präsynapse verantwortlich sind (7, 12).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	Datum der Zulassung der Type-II-Variation 24.01.2023	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Fenfluramin (2) und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (13) entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die in Tabelle 2-4 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Fenfluramin (2) und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (13) entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus entstammen der Fachinformation von Fenfluramin (2) sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die während einer orientierenden Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Rowland NE, Carlton J. Neurobiology of an anorectic drug: Fenfluramine. *Progress in Neurobiology* 1986; 27(1):13–62. doi: 10.1016/0301-0082(86)90011-0.
2. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de;
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230124158297/anx_158297_de.pdf.
3. Sourbron J, Smolders I, Witte P, Lagae L. Pharmacological Analysis of the Anti-epileptic Mechanisms of Fenfluramine in scn1a Mutant Zebrafish. *Frontiers in pharmacology* 2017; 8:191. doi: 10.3389/fphar.2017.00191.
4. Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Garzón J. Fenfluramine diminishes NMDA receptor-mediated seizures via its mixed activity at serotonin 5HT2A and type 1 sigma receptors. *Oncotarget* 2018; 9(34):23373–89. doi: 10.18632/oncotarget.25169.
5. Sourbron J, Lagae L. Serotonin receptors in epilepsy: Novel treatment targets? *Epilepsia Open* 2022; 7(2):231–46. doi: 10.1002/epi4.12580.
6. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem* 2007; 100(4):857–73. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x.
7. Martin P, Reeder T, Sourbron J, Witte PAM de, Gammaitoni AR, Galer BS. An Emerging Role for Sigma-1 Receptors in the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Int J Mol Sci* 2021; 22(16). doi: 10.3390/ijms22168416.
8. 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.
9. Vavers E, Zvejniece L, Maurice T, Dambrova M. Allosteric Modulators of Sigma-1 Receptor: A Review. *Frontiers in pharmacology* 2019; 10:223. doi: 10.3389/fphar.2019.00223.
10. Ryskamp DA, Korban S, Zhemkov V, Kraskovskaya N, Bezprozvanny I. Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci* 2019; 13:862. doi: 10.3389/fnins.2019.00862.
11. Vavers E, Svalbe B, Lauberte L, Stonans I, Misane I, Dambrova M et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models in vivo. *Behavioural brain research* 2017; 328:13–8. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.008.
12. Khushboo SB. Antidepressants: Mechanism of Action, Toxicity and Possible Amelioration. *JABB* 2017; 3(5). doi: 10.15406/jabb.2017.03.00082.
13. European Commission. Commission implementing decision of 18.12.2020 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Fintepla - fenfluramine", an orphan medicinal product for human use; 2020 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201218149821/dec_149821_en.pdf.