

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fenfluramin (Fintepla[®])

Zogenix GmbH

Modul 3 B

Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika bei Patienten ab 2 Jahren

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

Stand: 15.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	78
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	79
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: In Deutschland zugelassene Medikamente zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms (LGS) mit Jahr der Einführung in die Therapie, Zulassungsalter, Anwendungsgebiet und Bewertung der Evidenz durch den G-BA.....	23
Tabelle 3-2: Prävalenz des eng definierten Lennox-Gastaut-Syndroms auf Basis einer fokussierten Literaturrecherche.....	31
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz des Lennox-Gastaut-Syndroms innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	33
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-5: Anzahl der Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland, die für eine Therapie mit Fenfluramin in Frage kommen.....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-7: Ein- und Ausschlusskriterien.....	38
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	48
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	49
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	50
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	57
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	57
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken.....	75
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	75
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	79

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: ILAE-Klassifikation modifiziert nach Scheffer et al. (2018).	11
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach epidemiologischen Studien zum Lennox-Gastaut-Syndrom.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AED	Antiepileptische Begleitmedikation
AEK	Apothekeneinkaufspreis
AMPA-Rezeptor	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptor
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
bzw.	beziehungsweise
CHD2	Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 2
CPRD	Clinical Practice Research
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DS	Dravet-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalografie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
Halbs.	Halbsatz
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
ICD-10-GM	ICD-10, Deutsche Modifikation
ICD-11	International Classification of Diseases and Related Health Problems, 11. Revision
ILAE	International League Against Epilepsy
IQ	Intelligenz-Quotient

IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MADDS	Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study
Max.	Maximum
mg	Milligramm
Min.	Minimum
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
PICO	Population, Intervention, Comparator (Vergleichstherapie), Outcome (Endpunkt)
PZN	Pharmazentralnummer
SCN1A	Alpha-1-Untereinheit-1 des spannungsabhängigen Natriumkanals (Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUDEP	Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie (Sudden unexpected death in epilepsy)
TSC	Tuberöse Sklerose
UK	Vereinigtes Königreich
VerfO	Verfahrensordnung
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

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 27.02.2017 für die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms den Status eines Orphan Drug (EU/3/17/1836) erhalten (2). Dieser ist 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“ verlängert worden (EMA/CHMP/916921/2022) (3).

Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist daher der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (4).

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).

Nicht auszufüllen gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (siehe Abschnitt 3.1.1) (4).

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) (4).

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) (4).

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: 04.01.2023]. 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 Lennox Gastaut syndrome; 2017 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1836-public-summary-opinion-orphan-designation-fenfluramine-hydrochloride-treatment-lennox-gastaut_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation: EMA/CHMP/916921/2022; 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 04.02.2023; 2023 [Stand: 07.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf.

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.

3.2.1.1 Zielpopulation

Fenfluramin wird angewendet bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika (1). Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation umfasst aufgrund der Zulassungserweiterung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom. Charakteristik und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

Fenfluramin hat bereits für das Dravet-Syndrom ein Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen, in dem der G-BA mit Beschluss vom 15.07.2021 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen hat (2).

3.2.1.2 Überblick über die Erkrankung

Definition und Klassifikation

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene, im Kindesalter beginnende und lebenslang andauernde, entwicklungsbedingte, epileptische Enzephalopathie. Im Folgenden werden verschiedene mit der Krankheit zusammenhängende Begriffe erläutert und es erfolgt eine Einordnung in die relevanten Klassifikationssysteme:

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch das wiederholte, spontane, unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist. (3). Über viele Jahrzehnte hinweg wurden zur Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsien die Klassifikationsschemata der International League Against Epilepsy (ILAE) von 1981 und 1989 verwendet (4, 5). Aufgrund des im Laufe der Jahrzehnte deutlich erweiterten Wissens über Epilepsien war eine Überarbeitung dieser Klassifikation notwendig. Daraus entstanden die drei neuen ILAE-Klassifikationen zu den Anfallsformen (6, 7), der Art der Epilepsie (8, 9) und den Epilepsie-Syndromen (10). Diese setzen sich nach und nach im klinischen Alltag durch. Der Prozess der Klassifikation erfolgt in drei Stufen (Scheffer, 2018; Abbildung 1:

Anfallsform: Zunächst wird die Anfallsform klassifiziert. Dabei unterscheidet man zwischen Anfällen mit fokalem, mit generalisiertem oder mit unklassifiziertem Beginn.

Art der Epilepsie: In einem zweiten Schritt erfolgt die Festlegung, ob es sich um eine fokale, generalisierte, kombiniert generalisierte und fokale oder eine unklassifizierte Epilepsie handelt. Die Kategorie „kombiniert generalisiert und fokal“ trägt der Tatsache Rechnung, dass viele Epilepsien mit verschiedenen Arten von Anfällen einhergehen können. Zu diesen Epilepsieformen zählt z. B. auch das Lennox-Gastaut-Syndrom.

Epilepsie-Syndrom: Die Zuordnung zu einem Epilepsie-Syndrom ist die letzte und anspruchsvollste Stufe der Klassifikation und kann gegebenenfalls erst durch erfahrene Epileptologinnen und Epileptologen erfolgen. Ein Syndrom setzt sich aus einer Gruppe von Merkmalen zusammen: So unterscheiden sich die verschiedenen Syndrome z. B. durch die auftretenden Anfallsformen, die EEG-Befunde, die Ergebnisse der Bildgebung, aber auch durch

das Alter bei Erkrankungsbeginn bzw. das Auftreten einer Regression oder das Bestehen von Komorbiditäten.

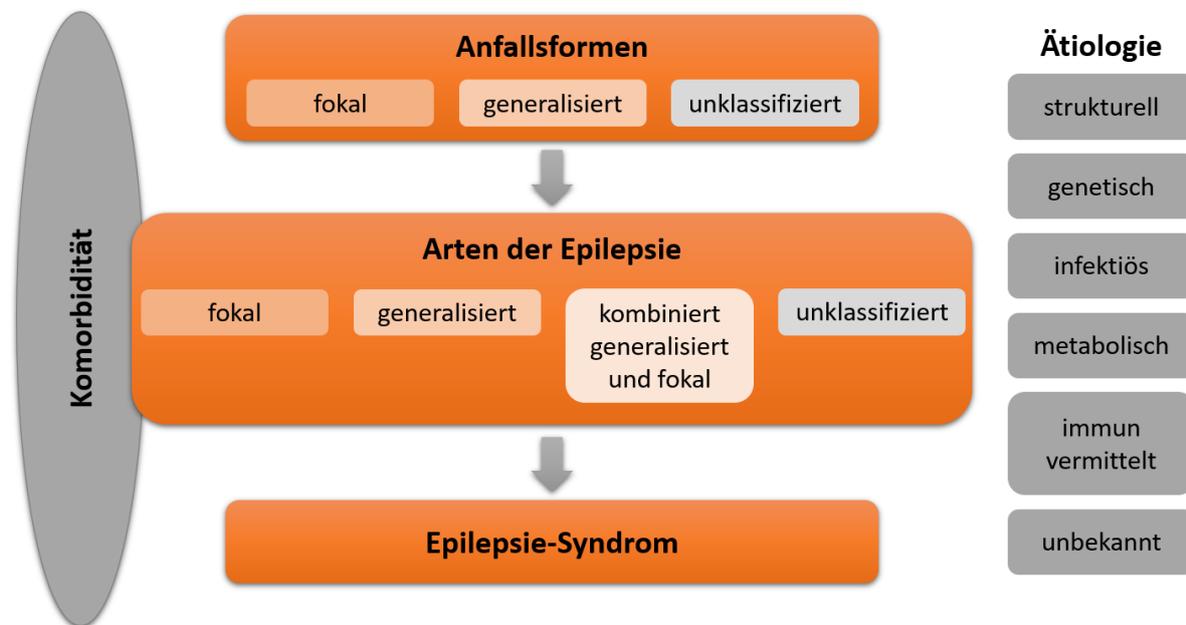


Abbildung 1: ILAE-Klassifikation modifiziert nach Scheffer *et al.* (2018) (9).

Im Rahmen der neuen ILAE-Klassifikation wird empfohlen, die Ätiologie bei jedem einzelnen der Diagnoseschritte zu berücksichtigen. Die neue ILAE-Klassifikation beinhaltet daher sechs verschiedene Ätiologie-Kategorien ((9), Abbildung 1):

- **Strukturell:** Hiermit sind Auffälligkeiten in der strukturellen Bildgebung (z. B. Magnetresonanztomografie, MRT) gemeint. Dies können erworbene Schädigungen des Gehirns sein (z. B. nach einem Hirntrauma oder einem Schlaganfall) oder genetisch bedingte Fehlbildungen (z. B. Fehler in der kortikalen Entwicklung). Wenn eine strukturelle Ätiologie eine bekannte genetische Ursache hat, dann können die beiden Kategorien „strukturell“ und „genetisch“ gewählt werden.
- **Genetisch:** Diese Kategorie wird verwendet, wenn der Epilepsie eine bekannte oder vermutete genetische Mutation zugrunde liegt.
- **Infektiös:** In dieser Kategorie ist die Epilepsie die direkte Folge einer bekannten Infektion. Es gibt Infektionen, die auch zu strukturellen Veränderungen des Gehirns führen. In diesem Fall können beide Kategorien „infektiös“ und „strukturell“ verwendet werden.
- **Metabolisch:** Hier ist die Epilepsie durch eine bekannte oder angenommene Stoffwechselstörung bedingt. Stoffwechselstörungen treten häufig in Zusammenhang

mit einem genetischen Defekt auf. In diesem Fall können die Kategorien „metabolisch“ und „genetisch“ verwendet werden.

- **Immun vermittelt:** Eine Epilepsie gilt als immun-vermittelt, wenn sich Hinweise auf eine autoimmun-vermittelte Entzündung des zentralen Nervensystems ergeben.
- **Unbekannt:** Trotz des Erkenntnisgewinns über die Ätiologie von Epilepsien in den letzten Jahrzehnten und den verbesserten diagnostischen Methoden, gibt es weiterhin Fälle, in denen die Ätiologie nicht bekannt ist und die sich in dieser Kategorie wiederfinden.

Diese Kategorien schließen sich nicht gegenseitig aus, sondern die Ätiologie einer individuellen Patientin oder eines individuellen Patienten kann durchaus in mehrere Kategorien fallen. Beispielsweise kann eine strukturelle Ätiologie, d. h. eine krankhafte Veränderung des Gehirns, aufgrund eines Traumas entstanden sein. Aber es gibt auch strukturelle Ätiologien, die genetisch bedingt sind. Dies trifft z. B. auf viele kortikale Fehlbildungen zu. In diesem Fall würde man die Kategorien „strukturell“ und „genetisch“ verwenden (9).

In der Literatur sind häufig noch die drei älteren Kategorien „symptomatisch“, „kryptogen“ und „idiopathisch“ zur Beschreibung der Ätiologie zu finden. Diese sind im Vergleich zu den oben genannten Kategorien weniger ausdifferenziert und wie folgt zu verstehen (3):

- **Symptomatisch:** Epilepsie als Symptom einer strukturellen Veränderung bzw. einer Grunderkrankung des Gehirns (z. B. Schlaganfall, Entzündung, Trauma, Tumor oder Fehlbildung).
- **Kryptogen:** Hier wird eine symptomatische Ursache vermutet, die jedoch mit den derzeit zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden (z. B. MRT) noch nicht nachgewiesen werden kann.
- **Idiopathisch:** Epilepsie aufgrund genetischer Veränderungen.

Nach der neuen ILAE-Klassifikation der Epilepsie-Syndrome zählt das Lennox-Gastaut-Syndrom zu den Syndromen mit Erkrankungsbeginn in der Kindheit (10). Um Epilepsie-Syndrome mit Beginn im Kindesalter richtig einordnen und diagnostizieren zu können muss eine genaue Analyse der Anfallssemiologie und der EEG-Muster im Entwicklungsverlauf erfolgen. Dies ist erforderlich, da diese Charakteristika sich mit zunehmendem Alter verändern können bzw. diese Veränderungen gerade typisch für bestimmte Epilepsie-Syndrome sind (11, 12).

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine in der Regel lebenslang bestehende, altersgebundene, entwicklungsbedingte epileptische Enzephalopathie, welche durch das Auftreten verschiedener therapierefraktärer Anfallsformen, charakteristischer EEG-Veränderungen und kognitiver Beeinträchtigungen und häufig auch durch Verhaltensauffälligkeiten gekennzeichnet ist (10) 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 (10). Der Begriff der „epileptischen Enzephalopathie“ impliziert, dass die meist erst im Krankheitsverlauf auftretenden kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensauffälligkeiten durch die epileptische Aktivität selbst bedingt sind und über das hinausgehen, was aufgrund der zugrundeliegenden Krankheitsursache (z. B. einer Hirnschädigung) zu erwarten wäre (9, 13–15). Daraus folgt wiederum die Annahme, dass durch eine frühzeitige Behandlung und die damit verbundene Unterdrückung der epileptischen Aktivität, einer weiteren Verschlechterung der Kognition und des Verhaltens entgegengewirkt werden kann (9, 15, 16).

Im Klassifikationssystem ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision) hat das Lennox-Gastaut-Syndrom keine eigene Kodierung, sondern wird unter den sonstigen generalisierten Epilepsien und epileptischen Syndromen (G40.4) kodiert (17, 18). Die aktualisierte Version ICD-11, die am 01.01.2022 in Kraft getreten ist, sieht eine eigene Kodierung für das Lennox-Gastaut-Syndrom vor. Ein genaues Datum für die Umsetzung des ICD-11 in Deutschland gibt es noch nicht (19).

Symptomtrias

In der Literatur wird für das Lennox-Gastaut-Syndrom eine Trias von drei wesentlichen Merkmalen beschrieben (10, 11, 15, 16, 20):

- **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**

Details zu den Symptomen sowie zum Verlauf der Erkrankung und den damit verbundenen Belastungen sind im Folgenden ausgeführt:

Multiple Anfallstypen

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist gekennzeichnet durch das Auftreten verschiedener therapierefraktärer epileptischer Anfallstypen (16). Zum Erkrankungsbeginn können bei einer Patientin und einem Patienten alle oder auch nur einige der oben genannten Anfallstypen vorliegen. Im Verlauf der Erkrankung bzw. im Übergang zum Erwachsenenalter können neue Anfallstypen hinzukommen und ursprünglich vorhandene Anfallstypen in den Hintergrund rücken. Typisch für das Lennox-Gastaut-Syndrom und gleichzeitig zwingend erforderlich für die Diagnose ist jedoch das Auftreten tonischer Anfälle (12, 16). Das Management der Anfälle ist beim Lennox-Gastaut-Syndrom besonders herausfordernd, da diese in den meisten Fällen therapierefraktär sind und eine vollständige Anfallsfreiheit oft nicht erreicht werden kann (21).

Neben Veränderungen der vorliegenden Anfallstypen und der Anfallsfrequenz, treten im Erwachsenenalter auch deutliche Veränderungen der EEG-Charakteristika auf (12). So werden die generalisierten Spike-Wave Entladungen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom eher selten beobachtet, während die paroxysmalen schnellen Rhythmen während des Schlafs weiterhin bestehen (12). Zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf kann das Lennox-Gastaut-Syndrom anderen entwicklungsbedingten epileptischen Enzephalopathien ähneln. Insgesamt wird die Differentialdiagnose durch die beschriebene Variabilität im EEG und in den präsentierten Anfallsformen deutlich erschwert (11, 16).

Sturzanfälle

Unter dem Begriff „Sturzanfälle“ werden verschiedene Anfallstypen zusammengefasst, welche dazu führen, dass die betroffene Patientin und der betroffene Patient stürzt. Folgende Anfallstypen können zu Stürzen führen (22):

- Generalisiert tonisch-klonische Anfälle
- Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Entwicklung des Anfalls von fokal zu bilateral tonisch-klonisch)
- Tonische Anfälle
- Atonische Anfälle
- Tonisch-atonische Anfälle

Sturzanfälle können die Mobilität der Patientinnen und Patienten deutlich einschränken und zu schweren Verletzungen führen. Die Patientinnen und Patienten müssen häufig mit einer besonderen Ausrüstung wie z. B. Helm, Gesichtsschutz und Rollstuhl geschützt werden, um das Verletzungsrisiko durch die Sturzanfälle so gering wie möglich zu halten. Die Umsetzung mancher Schutzmaßnahmen, wie z. B. der Verbleib im Rollstuhl, kann jedoch selbst zum wesentlichen begrenzenden Faktor für die Mobilität der Patientinnen und Patienten werden (11). Es wird deutlich, dass die Kontrolle von Sturzanfällen ein wesentliches Ziel in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom ist (16, 23). Daher ist die Reduktion der Sturzanfälle auch in klinischen Studien zum Lennox-Gastaut-Syndrom ein primärer Wirksamkeitsendpunkt (24).

Status epilepticus

Ca. 50 – 75 % der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom erleiden in ihrem Leben eine oder mehrere Episoden eines non-convulsiven Status epilepticus (10, 25). Dieser ist gekennzeichnet durch das Vorliegen kontinuierlicher oder fast kontinuierlicher atypischer Absencen, welche Bewusstseins Einschränkungen unterschiedlicher Ausprägungen verursachen (14). Der non-convulsive Status epilepticus kann gelegentlich auch durch kurze tonische Anfälle überlagert werden (14). Das klinische Bild kann von leichter Verwirrung bis hin zu einem komatösen Zustand reichen. Das Auftreten ist jedoch eher durch eine schleichende

Verschlechterung des mentalen Status gekennzeichnet und weniger durch eine abrupte Veränderung des Verhaltens (12). Ein non-convulsiver Status epilepticus kann Stunden bis hin zu Tagen dauern. Das Erkennen dieser Statusform kann bei den ohnehin schon kognitiv stark beeinträchtigten Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom schwierig sein. Zudem ist anzunehmen, dass der non-convulsive Status epilepticus zu einer weiteren Verschlechterung der intellektuellen Beeinträchtigungen beiträgt (14, 23).

Mortalität

Schwere therapieresistente Epilepsien mit vielen Anfällen, zu denen auch das Lennox-Gastaut-Syndrom zählt, gehen mit erhöhten Mortalitätsraten einher (26, 27). Dies kann bedingt sein durch den plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP, Sudden Unexpected Death in Epilepsy) oder durch die von Anfällen verursachten Unfälle (27). In einer Untersuchung von Strzelczyk *et al.* (2017) (27) lag die Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit schweren therapieresistenten Epilepsien innerhalb eines Beobachtungszeitraums von drei Jahren bei 14 % im Vergleich zu 2,1 % in einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe, die die allgemeine Bevölkerung repräsentiert.

Ogleich die Angaben in der Literatur zur Mortalität beim Lennox-Gastaut-Syndrom teilweise variieren, wird insgesamt das erhöhte Risiko eines frühzeitigen Todes für Lennox-Gastaut-Patientinnen und Patienten bestätigt:

Gemäß einer retrospektiven Datenbankstudie von Chin *et al.* (2021) (28) starben während des einbezogenen Zeitraums (1987 – 2018) 18 von 122 Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (15 %). Strzelczyk *et al.* (2021) (18) analysierten die Daten von Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom über einen Zeitraum von 10 Jahren. Die Mortalität lag in dieser deutschen Studie in der Stichprobe von Patientinnen und Patienten mit sehr engen Definitionskriterien des Lennox-Gastaut-Syndroms bei 2,88 % und in der Stichprobe von Patientinnen und Patienten mit eher breit gefassten Kriterien bei 10,01 %. In einer Studie von Camfield & Camfield (2007) (29) zur Langzeitprognose verschiedener schwerer kindlicher Epilepsiesyndrome über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren waren auch vier Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom eingeschlossen. Am Ende des Beobachtungszeitraums war einer der vier Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom verstorben. In einer Beobachtungsstudie von Autry *et al.* (2010) (26) verstarben 12 von 34 Patientinnen und Patienten (35 %) mit Lennox-Gastaut-Syndrom innerhalb des Beobachtungszeitraums von ca. 20 Jahren. Die häufigste Todesursache waren neurologische Ereignisse wie z. B. prolongierte epileptische Anfälle und Status epilepticus. Autry *et al.* (2010) betonen die daraus resultierende Bedeutung einer bestmöglichen Anfallskontrolle für Lennox-Gastaut-Patientinnen und -Patienten und fordern in diesem Zusammenhang die Entwicklung neuer Therapieoptionen zur Behandlung der epileptischen Enzephalopathien (26).

SUDEP

Der SUDEP ist ein noch wenig verstandenes, aber katastrophales Risiko einer Epilepsie (30). Der Begriff wird definiert als plötzlicher unerwarteter Tod bei einer Person mit Epilepsie, mit oder ohne Anzeichen für einen vorangegangenen epileptischen Anfall, bei dem es keine

Hinweise auf eine andere Krankheit, Verletzung oder Ertrinken gibt, die den Tod verursacht haben (31). Die Inzidenz des SUDEP variiert stark in Abhängigkeit von der untersuchten Population und ist am höchsten bei Patientinnen und Patienten mit therapierefraktären Epilepsien (32). Ebenso gibt es Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen mit Epilepsie: Innerhalb eines Jahres verstirbt eines von 4.500 Kindern und einer von 1.000 Erwachsenen durch SUDEP (30). Betrachtet man die Situation speziell für das Lennox-Gastaut-Syndrom, so ist festzustellen, dass dieses Epilepsiesyndrom verschiedene Charakteristika aufweist, die als Risikofaktoren für SUDEP bekannt sind: Häufige tonisch-klonische Anfälle, nächtliche Anfälle, früher Erkrankungsbeginn, lange Dauer der Epilepsie und Vorliegen einer intellektuellen Beeinträchtigung sind hier zu nennen (30, 33).

Mentale Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten

Kognitive Störungen sind Teil der Symptomtrias des Lennox-Gastaut-Syndroms. Es liegen jedoch nicht bei allen Patientinnen und Patienten bereits zu Beginn der Erkrankung kognitive Einschränkungen vor. Dies ist stark abhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie, welche beim Lennox-Gastaut-Syndrom sehr unterschiedlich sein kann. So kann es vorkommen, dass Patientinnen und Patienten bis zum Erkrankungsbeginn eine völlig unauffällige Entwicklung zeigen (20). Daher zählt das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung zu Beginn der Erkrankung nicht zu den zwingend notwendigen diagnostischen Kriterien (11, 18).

Im Laufe der Erkrankung entwickeln jedoch fast alle Patientinnen und Patienten kognitive Beeinträchtigungen, welche häufig mit Verhaltensauffälligkeiten wie Aggression, Hyperaktivität oder autistischem Verhalten einhergehen (14, 34). Zum Zeitpunkt der Diagnose liegen bei etwa 20 – 60 % der Patientinnen und Patienten kognitive Beeinträchtigungen vor (14). Die Schwere der kognitiven Beeinträchtigungen nimmt in der Regel im Erkrankungsverlauf zu (14). Innerhalb der ersten fünf Jahre nach dem Beginn der Epilepsie zeigen 75 - 95 % der Patientinnen und Patienten schwere kognitive Auffälligkeiten. Über die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom hat einen Intelligenz-Quotienten (IQ) von unter 50 (34). Dem Konzept der epileptischen Enzephalopathie entsprechend, welches von einer Verschlechterung der Kognition durch die epileptischen Anfälle selbst ausgeht, sind die kognitiven Beeinträchtigungen stärker ausgeprägt bei Patientinnen und Patienten mit sehr vielen epileptischen Anfällen und ausgeprägter interiktaler epileptischer Aktivität (15, 34). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Kontrolle der epileptischen Aktivität (18).

Durch die intellektuellen Beeinträchtigungen und die persistierenden epileptischen Anfälle ist es den Patientinnen und Patienten in der Regel nicht möglich, ein eigenständiges Leben zu führen (12, 18). Risikofaktoren für eine ausgeprägtere mentale Retardierung sind ein niedriges Alter bei Erkrankungsbeginn, ein vorangegangenes West-Syndrom, eine symptomatische Ätiologie und Episoden von non-convulsivem Status epilepticus (34). Es gibt jedoch einige wenige Patientinnen und Patienten, die ein normales oder annähernd normales intellektuelles Niveau aufweisen. Bei diesem kleinen Anteil der Patientinnen und Patienten scheint sich ein späterer Erkrankungsbeginn günstig auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausgewirkt zu haben (12, 14).

Wie bereits erwähnt entwickeln Patientinnen und Patienten neben den kognitiven Beeinträchtigungen auch Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrische Störungen. Auffälligkeiten wie oppositionelles Verhalten, intermittierende explosive Ausbrüche, Angstzustände und Depressionen können mit zunehmendem Alter häufiger auftreten. Ca. 50 % der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom entwickeln Verhaltensauffälligkeiten (11). Dabei ist das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung ein Risiko für die Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten (12). Es ist jedoch auch zu beachten, dass Verhaltensauffälligkeiten – zumindest in Teilen – durch die bei Lennox-Gastaut-Patientinnen und -Patienten häufig eingesetzte Polytherapie mit verschiedenen Antikonvulsiva bedingt sein können (35). Um bestehende Verhaltensauffälligkeiten oder psychiatrische Störungen nicht weiter zu verstärken, sollte die Behandlung mit einer möglichst niedrigen Anzahl an Antikonvulsiva (= niedrige „Drug Load“) erfolgen. Darüber hinaus sollte sich die verwendete Therapieoption durch ein für Verhalten und Kognition günstiges Nebenwirkungsprofil auszeichnen (36).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Es sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede oder altersspezifische Besonderheiten bekannt, die berücksichtigt werden müssten. Es finden sich keine einheitlichen Angaben, ob die Erkrankung häufiger bei Patienten oder Patientinnen auftritt. In einigen Studien findet sich die Angabe, es seien mehr Patienten betroffen (37–40), in einer Studie sind es mehr Patientinnen (41).

Die altersspezifischen Besonderheiten bzw. die Besonderheiten im Übergang vom Kindes- in das Erwachsenenalter werden im Abschnitt zum Langzeitverlauf dargestellt.

Lebensqualität & Caregiver Burden

Die schwer beeinflussbare Anfallssituation und die damit verbundenen Verletzungen, die starke intellektuelle Beeinträchtigung sowie die häufig auftretenden Verhaltensauffälligkeiten ermöglichen Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom kein eigenständiges Leben. Sie sind daher dauerhaft auf die Unterstützung der Familie oder geeigneter Pflegeeinrichtungen angewiesen (18).

Die Schwere dieser Erkrankung hat eine massive Auswirkung auf die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen und Patienten, der primären Bezugspersonen sowie auf das gesamte familiäre Umfeld. Dabei beeinflusst die Erkrankung fast alle Aspekte des Familienlebens, z. B. die Organisation des Familienalltags, die Kommunikation zwischen den Familienmitgliedern sowie die Beziehungen innerhalb der Familie (42). Besonderen Belastungen sind die Mütter ausgesetzt, die in der Regel die primären Bezugspersonen Betroffenen sind (42).

Den betroffenen Familien ist es nicht mehr möglich, Freizeitaktivitäten wie vor Beginn der Erkrankung durchzuführen. Es bleibt weniger Zeit für eigene Hobbies und für Erholung, obwohl gerade dies bei den Herausforderungen, die die Erkrankung an die gesamte Familie stellt, wichtig wäre. Häufig ist es schwer, eine Betreuung für die Patientinnen und Patienten zu finden, so dass auch kurze Auszeiten, wie ein gemeinsames Abendessen oder eine kurze Wochenendreise für die Eltern, nicht realisierbar sind. Durch den hohen Betreuungsaufwand

geraten die Bedürfnisse der anderen Familienmitglieder in den Hintergrund, was wiederum zu Frustration und Ärger führen kann (z.B. (42)). Neben vielen Einschränkungen und Belastungen der gesamten Familie, ist auch noch auf die gesellschaftliche Stigmatisierung durch die Epilepsie hinzuweisen (43).

Die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom und deren Familien ist von verschiedenen Faktoren abhängig: Die Schwere der Erkrankung, der Grad der erkrankungsbedingten Beeinträchtigung, die Komplexität der Behandlung, die Einschränkung familiärer Aktivitäten, die Bewältigungsfähigkeit der Familie („Coping“) und das Ausmaß der Unterstützung im sozialen Umfeld spielen hier unter anderem eine Rolle (42).

Viele Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben Schwierigkeiten eigenständig zu laufen und sind daher auf einen Rollstuhl angewiesen. Dieser wird mit zunehmendem Alter immer schwerer und für die Bezugspersonen auch immer schwieriger zu bewegen und zu transportieren. Die Schwierigkeiten beim Laufen, aber auch die epileptischen Anfälle selbst führen oft zu Stürzen, welche wiederum häufig eine ärztliche (Notfall-) Behandlung zur Folge haben. Die dadurch bedingte Notwendigkeit, die Betroffenen ständig im Auge zu behalten, kann neben der körperlichen auch zur emotionalen und geistigen Erschöpfung der Bezugspersonen führen. Durch das Auftreten nächtlicher Anfälle ist nicht nur den Lennox-Gastaut-Patientinnen und -Patienten selbst, sondern auch den Bezugspersonen die Erholung durch einen ungestörten Schlaf genommen. Die durchgehende Bedrohung durch das nicht vorhersehbare Auftreten von schweren Anfällen führt in den Familien zu einem Gefühl des Kontrollverlustes. In der Folge treten bei Familienmitgliedern häufig psychische Auffälligkeiten wie z.B. Angststörungen, Depressionen, Stress und posttraumatische Belastungsstörungen auf (42).

Prognose und Langzeitverlauf

Das Lennox-Gastaut-Syndrom hat eine ungünstige Langzeitprognose (20). In fast allen Fällen bleiben therapieresistente epileptische Anfälle bis in das Erwachsenenalter bestehen (10, 12, 44). Nur bei maximal 5 % der Patientinnen und Patienten kommt nach jahrzehntelangem Krankheitsverlauf mit den zur Verfügung stehenden Therapien zu einer weitestgehenden Anfallsfreiheit (20). Auch die intellektuellen Beeinträchtigungen bleiben bestehen (10).

In einer Stichprobe erwachsener Lennox-Gastaut-Patientinnen und Patienten im Alter von 18–35 Jahren, die über einen Zeitraum von im Mittel 19,3 Jahren beobachtet wurden, persistierten die epileptischen Anfälle trotz antikonvulsiver Therapie bei 77 % der Patientinnen und Patienten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit neuer Therapieoptionen. Fast alle Patientinnen und Patienten (94,7 %) zeigten eine mäßige bis schwere geistige Behinderung. Nur 39,7 % der Patientinnen und Patienten verfügten über Fähigkeiten, die ihnen eine selbstständige Lebensführung ermöglichten. 25,4 % konnten nicht eigenständig laufen (45).

3.2.1.3 Pathophysiologie und Ätiologie

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch das wiederholte, spontane, unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist. Von einer Epilepsie zu unterscheiden sind die sogenannten „akut symptomatischen Anfälle“

bzw. „Gelegenheitsanfälle“, die nicht chronisch, sondern als Reaktion auf einen Auslöser auftreten. Ein solcher Auslöser kann z. B. eine Hypoglykämie oder eine toxisch bedingte Hirnschädigung sein. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) definiert in der aktuellen Leitlinie epileptische Anfälle als „[...] ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn [...]. Epileptische Anfälle dauern in der Regel nicht länger als zwei Minuten“ (3).

Die Ursachen für das Lennox-Gastaut-Syndrom sind äußerst heterogen und können in jede bzw. in mehrere der in Abschnitt 3.2.1.2 beschriebenen Ätiologie-Kategorien des ILAE-Klassifikationssystems fallen (8, 9). Bei etwa 65 – 75 % der Patientinnen und Patienten ist die Ursache für das Lennox-Gastaut-Syndrom bekannt (23). Hierzu zählen Ursachen wie z. B. Gehirnschädigungen (z. B. hervorgerufen durch Kopfverletzungen oder Geburtsasphyxie), Infektionen des Nervensystems, Missbildungen des Gehirns (z. B. kortikale Dysplasie), ischämischer/hämorrhagischer Schlaganfall oder Tumore (16, 23). Bei etwa 20 – 30 % der Patientinnen und Patienten entwickelt sich das Lennox-Gastaut-Syndrom aus einem vorbestehenden West-Syndrom (20, 23). Auch genetische Ursachen sind bekannt wie z. B. die tuberöse Sklerose oder erbliche metabolische Störungen (16). Die bekannten Ursachen sind in der Regel bestehende (statische) Gehirnschädigungen und seltener fortschreitende (progressive) oder metabolische Störungen des Gehirns (23).

In ca. 25 – 35 % der Fälle ist die Ursache für das bestehende Lennox-Gastaut-Syndrom nicht bekannt (23). In diesen Fällen sollte eine genetische Abklärung eingeleitet werden (Bast, 2021). So wurden in Verbindung mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom Kopienzahlvarianten, Sodium channel protein type 1 subunit alpha (SCN1A)-Mutationen, Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 2 (CHD2)-Mutationen, *de novo* Missense-Mutation im Forkhead Box G1 (FOXG1)-Gen und Mutationen im Dynamin 1 (DNM1)-Gen, welches das präsynaptische Protein DNM1 kodiert, berichtet (23).

3.2.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik der verschiedenen Epilepsie-Syndrome mit Beginn in der Kindheit sowie deren Abgrenzung voneinander ist sehr anspruchsvoll. Dies ist dadurch bedingt, dass sich sowohl die charakteristischen EEG-Merkmale als auch die Semiologie der Anfälle bei den verschiedenen Syndromen ähneln können und sich zudem mit der Entwicklung der Patientinnen und Patienten verändern (10). Dies trifft insbesondere auf das Lennox-Gastaut-Syndrom zu:

So liegen z. B. die für das Lennox-Gastaut-Syndrom typischen kognitiven Störungen und Verhaltensauffälligkeiten nicht zwingend bereits zu Erkrankungsbeginn vor (11, 16, 20). Auch die charakteristischen EEG-Merkmale des Syndroms entwickeln sich, insbesondere bei sehr jungen Kindern, erst im Laufe der Zeit (11). Im Übergang zum Erwachsenenalter können sich die Anfallsfrequenz, der Anfallstyp und auch das EEG-Muster verändern, so dass die klassischen Diagnosekriterien häufig nicht mehr nachvollzogen werden können (12, 16, 20). Die Abgrenzung der Syndrome voneinander ist beispielsweise dadurch erschwert, dass sich ein Lennox-Gastaut-Syndrom aus einem bestehenden West-Syndrom entwickeln kann (20, 23).

Auch das Fehlen einer einheitlichen Ätiologie stellt eine Herausforderung in der Diagnostik des Lennox-Gastaut-Syndroms dar (16).

Es wird deutlich, dass die Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms eine hohe Expertise der behandelnden Ärztin und des behandelnden Arztes voraussetzt. Die Diagnose wird in der Regel im Kindesalter gestellt und im Erwachsenenalter übernommen (20). Die Veränderung der Charakteristika des Syndroms über die Zeit hinweg machen jedoch eine kontinuierliche Re-Evaluation und kritische Prüfung der Korrektheit der Diagnose notwendig (11). Dem Konzept der epileptischen Enzephalopathie folgend ist eine frühzeitige Diagnose besonders wichtig, da die Annahme besteht, dass eine frühzeitige Kontrolle der epileptischen Aktivität einer weiteren Verschlechterung der Kognition und der Verhaltensauffälligkeiten entgegenwirken kann (9, 15, 16).

3.2.1.5 Leitlinien

In der außerordentlich herausfordernden Therapiesituation beim Lennox-Gastaut-Syndrom kann die Entwicklung von Therapieleitlinien helfen, die Behandlung dieser Patientinnen und Patienten abzustimmen und zu optimieren. Bei der Entwicklung von Leitlinien sollten robuste Methoden der Evidenzgenerierung eingesetzt werden wie z. B. systematische Analysen der Literatur oder strenge Formen des Expertenkonsenses. Für seltene Erkrankungen existieren jedoch meist keine derartigen Therapieleitlinien (21). Dies gilt auch für das Lennox-Gastaut-Syndrom: Es existiert keine deutsche Therapie-Leitlinie und damit auch keine Standardtherapie.

Die deutsche **DGN-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“** (3) enthält eine Angabe zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms, die sich jedoch nur auf ein Antikonvulsivum bezieht. Eine umfassende Darstellung der Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms ist in der genannten Leitlinie nicht enthalten.

Eine weitere Quelle für Therapieempfehlungen sind publizierte Expertenmeinungen. Hier sind für Deutschland die Publikationen von Strzelczyk & Schubert-Bast (2021) (16) und von Bast (2021) (20) zu nennen. Die Inhalte der Expertenmeinungen fließen in den Abschnitt zu den pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten (Abschnitt 3.2.2.2) ein.

3.2.1.6 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene, im Kindesalter beginnende und lebenslang andauernde, entwicklungsbedingte, epileptische Enzephalopathie. Die vorangegangenen Ausführungen machen deutlich, dass es sich beim Lennox-Gastaut-Syndrom um eine sehr schwere Form der Epilepsie handelt, welche diagnostisch und therapeutisch eine große Herausforderung für behandelnde Ärztinnen und Ärzte darstellt. Die Vielzahl verschiedener, hoch therapieresistenter Anfallsformen, welche auch zu Stürzen mit entsprechenden Verletzungen führen können, sowie die Veränderungen der Anfallssemiologie und der EEG-Charakteristika im Krankheitsverlauf erfordern eine durchgängige kritische Re-Evaluation des Krankheitsbildes und der therapeutischen Maßnahmen durch Expertinnen und Experten, insbesondere im Übergang zum Erwachsenenalter. Status epilepticus und SUDEP sind weitere 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 Familien der Patientinnen und Patienten 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 Familie 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 Anfallskontrolle und damit auch auf die kognitiven Fähigkeiten der Patientinnen und Patienten zu erzielen, um das gesamte familiäre Netzwerk zu entlasten.

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

Häufig wird als wichtigstes Ziel einer medikamentösen Epilepsitherapie die Anfallsfreiheit bei guter Verträglichkeit der Medikamente genannt (z.B. (3)). Diese Forderung muss man bei einer derart schweren Epilepsieform wie dem Lennox-Gastaut-Syndrom realistisch abschwächen und dennoch eine bestmögliche Reduzierung der Anfälle bei Minimierung des Risikos von Nebenwirkungen anstreben. Dabei sollte vor allem eine Reduzierung der mit hohem Verletzungsrisiko verbundenen Sturzanfälle angestrebt werden (16, 23, 44). Da Anfallsfreiheit beim Lennox-Gastaut-Syndrom nur selten erreicht werden kann, ist ein umfassenderes Therapiekonzept notwendig, das auch darauf abzielt, die Lebensqualität und den Alltag der Patientinnen und Patienten und deren Familien zu verbessern und zu erleichtern (20).

3.2.2.2 Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

Die drei Pfeiler der Epilepsiebehandlung sind die medikamentöse Therapie mit Antikonvulsiva, diätische Anpassungen und die Epilepsiechirurgie. Auch die Vagusnervstimulation kann bei einigen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommen (11, 12, 16, 20). Die medikamentöse Therapie mit Antikonvulsiva ist jedoch der Grundpfeiler der Epilepsitherapie. Dabei ist die medikamentöse Behandlung der Anfälle beim Lennox-Gastaut-Syndrom aus folgenden Gründen besonders herausfordernd (16, 18, 21, 24):

- Die Anfälle sind in den meisten Fällen therapierefraktär und eine vollständige Anfallsfreiheit kann oft nicht erreicht werden.

- Für die unterschiedlichen Anfallstypen müssen gleichzeitig Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen eingesetzt werden (Polytherapie).
- Das Ansprechen auf die Antikonvulsiva kann patientenindividuell variieren.
- Antikonvulsiva können über die Zeit weniger wirksam werden.
- Manche Antikonvulsiva können die Kontrolle bestimmter Anfallsformen verschlechtern.

Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte müssen daher die auftretenden Anfallsformen und deren Wechsel im Krankheitsverlauf kontinuierlich im Blick behalten und entsprechende Anpassungen in der Therapie vornehmen.

In Deutschland sind die Antikonvulsiva Cannabidiol, Clonazepam, Felbamat, Lamotrigin, Rufinamid und Topiramat, sowie seit dem 25.01.2023 auch Fenfluramin zur Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms zugelassen. In Tabelle 3-1 sind diese Antikonvulsiva mit dem Jahr ihrer Einführung in die Therapie, dem Zulassungsalter und dem Anwendungsgebiet sowie – sofern zutreffend – dem zugehörigen Verfahren zur Nutzenbewertung bei Lennox-Gastaut-Syndrom gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) dargestellt.

Tabelle 3-1: In Deutschland zugelassene Medikamente zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms (LGS) mit Jahr der Einführung in die Therapie, Zulassungsalter, Anwendungsgebiet und Bewertung der Evidenz durch den G-BA

Wirkstoff Handelsname Einführung in die Therapie	Alter	Anwendungsgebiet Epilepsie gemäß Fachinformation	Bewertung der Evidenz durch den G-BA
Wirkstoffe mit AMNOG Nutzenbewertungsverfahren			
Cannabidiol Epidyolex® 2019 ^a (46)	ab 2 Jahre	Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.	Beschluss vom 15. April 2021 in der Indikation LGS: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (47)
Wirkstoffe ohne AMNOG Nutzenbewertungsverfahren			
Clonazepam Rivotril® 1970 ^b (48)	ab 0 Jahre	Rivotril ist vor allem als Zusatztherapie oder in Fällen von Nichtansprechen auf andere Arzneimittel zur Behandlung der meisten Formen der Epilepsie, insbesondere von Absencen, inklusive atypischen Absencen, Lennox-Gastaut-Syndrom sowie myoklonischen und atonischen Anfällen indiziert. Bei infantilen Krampfanfällen (inklusive des West-Syndroms) und tonisch-klonischen Anfällen ist Rivotril ausschließlich als Zusatztherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Arzneimittel indiziert.	Kein AMNOG-Verfahren
Felbammat Taloxa® 1995 ^a (49, 50)	ab 4 Jahre	Felbammat ist kein Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Epilepsien. Felbammat wird nach sorgfältig durchgeführter Nutzen/Risiko-Abschätzung unter besonderer Beachtung einer Bluterkrankung – insbesondere aplastischer Anämie – und schwerer Lebertoxizität zur Anwendung bei der folgenden Indikation empfohlen. Das möglicherweise durch die Anwendung von Felbammat bedingte Risiko sollte abgewogen werden gegen Gefahren, die aus dem Fehlen einer alternativen Behandlung resultieren. Zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die mit allen bisher zur Verfügung	Kein AMNOG-Verfahren

Wirkstoff Handelsname Einführung in die Therapie	Alter	Anwendungsgebiet Epilepsie gemäß Fachinformation	Bewertung der Evidenz durch den G-BA
		<p>stehenden relevanten Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar waren.</p> <p>Nach 2 - 3 Behandlungsmonaten sollte eine sorgfältige Bewertung der Wirksamkeit von Felbamat durchgeführt werden. Nur die Patienten, die während dieser Zeit eine klinisch bedeutende Herabsetzung der Anfallshäufigkeit oder des Schweregrades der Anfälle erreicht haben, sollten die Behandlung fortführen.</p> <p>Patienten müssen vor Behandlungsbeginn über das mögliche Risiko bei der Einnahme von Felbamat informiert werden.</p> <p>Patienten sollten darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass die Anwendung von Felbamat in Verbindung gebracht wird mit aplastischer Anämie und Leberversagen, beides möglicherweise zum Tode führende Erkrankungen.</p>	
Lamotrigin Lamictal® 1996 ^a (51)	ab 2 Jahre	<p>Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle. – Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamictal wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen. <p>Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. - Monotherapie typischer Absencen. 	Kein AMNOG-Verfahren
Rufinamid Inovelon® 2007 ^a (52)	ab 1 Jahr	Inovelon ist angezeigt als Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen beim Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) für Patienten ab einem Jahr.	Kein AMNOG-Verfahren
Topiramate Topamax® 1998 ^a	ab 2 Jahre	Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne	Kein AMNOG-Verfahren

Wirkstoff Handelsname Einführung in die Therapie	Alter	Anwendungsgebiet Epilepsie gemäß Fachinformation	Bewertung der Evidenz durch den G-BA
(53)		sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. 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.	
a Gemäß Fachinformation b Aufgrund unterschiedlicher Aussagen zu den Einführungsjahren in der Literatur wählen Fröscher et al. (2008) das Jahr der Veröffentlichung erster klinischer Prüfberichte als Einführungsjahr später zugelassener Substanzen (54).			

Von deutschen Expertinnen und Experten sind kürzlich zwei Übersichtsarbeiten erschienen, die die Behandlungsstrategien bei Lennox-Gastaut-Syndrom darstellen. Diese beiden Arbeiten von Strzelczyk & Schubert-Bast (2021) und von Bast (2021) werden im Folgenden dargestellt (16, 20):

Strzelczyk & Schubert-Bast (2021) beschreiben in Anlehnung an die Publikation eines Expertengremiums um Cross *et al.* (2017) ein Therapieschema, in dem die Kombination von Valproat (55) mit Lamotrigin bzw. Valproat mit Clobazam die First-Line-Therapie darstellt (11, 16). Valproat ist ein Präparat aus den sechziger Jahren mit einem breiten Wirkspektrum. Dies bedeutet, dass diese Substanz sowohl bei Anfällen mit fokalem als auch mit generalisiertem Beginn wirksam ist. Trotz der fehlenden Zulassung ist es diese Eigenschaft, durch die der Einsatz als Erstlinientherapie bei dem durch zahlreiche verschiedene Anfallstypen gekennzeichneten Lennox-Gastaut-Syndrom begründet ist. Das Benzodiazepin Clobazam ist in Deutschland ebenfalls nicht zur Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms zugelassen. Lamotrigin hingegen verfügt über eine Zulassung zur Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms. In der Zweitlinientherapie folgen die für das Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassenen Substanzen Rufinamid, Cannabidiol und Topiramid, sowie die für die Behandlung des Syndroms nicht zugelassenen Substanzen Levetiracetam, Zonisamid, Perampanel und Brivaracetam. Als Last-Line-Therapie nennen Strzelczyk & Schubert-Bast (2021) (16) Felbamat. Diese Einordnung ganz hinten in der Therapiekaskade ist dadurch begründet, dass Felbamat zwar eine Zulassung zur Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms hat, jedoch aufgrund des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen laut Fachinformation (49) explizit nicht als Mittel der ersten Wahl und nur nach sorgfältig durchgeführter Nutzen-/Risiko-Abschätzung eingesetzt werden kann.

Bast (2021) (20) verweist in seiner Publikation darauf, dass die Pharmakotherapie beim Lennox-Gastaut-Syndrom meist eine Kombinationstherapie ist. Dies ist durch die Schwere der Epilepsie, das Vorliegen unterschiedlicher Anfallstypen und die Komplexität der Störung

neuronaler Netzwerke begründet. Aufgrund des Risikos von Wechselwirkungen und damit verbundener Nebenwirkungen ist jedoch eine Reduktion der Anzahl zeitgleich eingesetzter Antikonvulsiva angezeigt. Auch Bast (2021) verweist auf die Publikation von Cross *et al.* (2017) (11) und berücksichtigt zusätzlich die seitdem zugelassenen Substanzen. Zu den wichtigsten Substanzen in der Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms zählt Bast (2021) Cannabidiol, Clobazam, Lamotrigin, Rufinamid, Topiramat und Valproat. Bast (2021) macht einen Vorschlag für ein Therapieschema in dem zunächst Valproat und dann Lamotrigin empfohlen werden. Auf einer dritten Ebene stehen die Antikonvulsiva Rufinamid, Cannabidiol und Clobazam. An vierter Stelle steht Topiramat. Nach diesen vier Stufen folgen die verbliebenen Antikonvulsiva, in der Mehrheit ohne Zulassung für die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms. Aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen ist das für die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassene Felbamat auch hier erst am Ende der Therapiekaskade zu finden.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist ein seltenes Epilepsie-Syndrom. Aufgrund dessen ist anzunehmen, dass die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms ähnlich zu der von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie erfolgt, sodass zunächst Arzneimittel eingesetzt werden, die schon länger auf dem Markt erhältlich sind und für die umfassende Erfahrungen im klinischen Behandlungsalltag vorliegen. So zeigte beispielsweise Groth *et al.* (2017), dass Arzneimittel, die erst seit kurzer Zeit zur Verfügung stehen und mit denen weniger Erfahrung im klinischen Behandlungsalltag gesammelt wurde, später in der Therapie der Epilepsie eingesetzt werden (56). Darüber hinaus sprechen Wirtschaftlichkeitsaspekte dafür, dass länger auf dem Markt erhältliche Arzneimittel, beispielsweise Generika, im klinischen Behandlungsalltag zuerst eingesetzt werden. Dies deckt sich mit den zuvor beschriebenen Empfehlungen der deutschen medizinischen Expertinnen und Experten für die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms, die zusammenfassend zeigen, dass die neueren Substanzen später im Therapieverlauf empfohlen werden.

Unter diesen Annahmen ist davon auszugehen, dass Fenfluramin hinsichtlich des Einsatzes in der Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms vergleichbar zu Cannabidiol ist. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Cannabidiol der einzige Wirkstoff ist, dessen Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung vom G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet wurde. Für Fenfluramin ist ebenfalls von einer Nutzenbewertung durch den G-BA mit einem Zusatznutzen auszugehen.

3.2.2.3 Nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

Zur Behandlung schwerer therapierefraktärer Epilepsien wie dem Lennox-Gastaut-Syndrom, können verschiedene nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten ergänzend zur pharmakologischen Therapie eingesetzt werden. Hierzu zählen die ketogene Diät, die Vagusnervstimulation, resektive epilepsiechirurgische Eingriffe und die Kallosotomie. Diese ergänzend einsetzbaren Verfahren kommen jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten in Frage und sind an bestimmte Voraussetzungen, z. B. in Bezug auf die Compliance oder die vorliegende Ätiologie gebunden (16, 20).

3.2.2.4 Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Die Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms ist durch die Komplexität des Syndroms und die schweren therapierefraktären Anfälle eine Herausforderung (16). Das Erreichen von Anfallsfreiheit gelingt in der Regel nicht (21). Aus den vorangegangenen Erläuterungen ging jedoch hervor, dass eine unzureichende Anfallskontrolle zu Folgeproblemen führt: Hier wären beispielsweise der durch die epileptische Aktivität bedingte Verfall kognitiver Funktionen, die Gefahr und die Einschränkungen in der Mobilität durch Sturzanfälle, sowie das Risiko eines frühzeitigen Versterbens durch Verletzungen oder SUDEP zu nennen. Aber auch das familiäre Umfeld ist durch eine schlecht kontrollierte Anfallssituation extremen Belastungen und Ängsten ausgesetzt.

Die vorangehenden Ausführungen zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie der bislang bestehenden Therapieoptionen machen deutlich, dass ein erheblicher therapeutischer Bedarf an neuen medikamentösen Therapieansätzen für das Lennox-Gastaut-Syndrom besteht. Hier ist es von großer Bedeutung, dass der mögliche Nutzen eines Antikonvulsivums zur Verringerung der epileptischen Anfälle umsichtig gegen die Risiken und Belastungen abgewogen werden muss, die durch Nebenwirkungen der Medikation hervorgerufen werden können (11, 30). Der große therapeutische Bedarf besteht damit an neuen medikamentösen Therapieoptionen, 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 (16, 21, 25, 57).

3.2.2.5 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Fenfluramin

Seit dem 25.01.2023 ist Fenfluramin, neben dem Dravet-Syndrom auch als Zusatztherapie zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen (1). Mit Fenfluramin wird für das seltene und außerordentlich komplexe und schwer behandelbare Lennox-Gastaut-Syndrom eine weitere Therapieoption zur Verfügung gestellt. Dabei zeichnet sich Fenfluramin durch folgende Charakteristika in der Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms aus:

- **Gute Wirksamkeit:** Unter Fenfluramin zeigte sich in den Zulassungsstudien eine signifikante und anhaltende Reduktion der epileptischen Anfälle. Dies galt insbesondere für Sturzanfälle und generalisiert tonisch-klonische Anfälle (22, 58). Dies sind die beiden schwersten Anfallsformen beim Lennox-Gastaut-Syndrom: Sturzanfälle können durch den plötzlichen und unerwarteten Sturz zu schweren Verletzungen führen (11) und generalisiert tonisch-klonische Anfälle sind ein Risikofaktor für einen SUDEP (32, 33). Ebenso zeigt sich eine gute Wirksamkeit auf die zählbaren motorischen Anfälle (generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisierte tonisch-klonische, tonische, atonische, tonisch-atonische, klonische, fokale und hemiklonische Anfälle; (22). Insgesamt zeigt sich eine starke bis sehr starke Verbesserung im klinischen Gesamteindruck (Clinical-Global-Impression-Improvement-Skala (22).

- **Gutes Verträglichkeitsprofil:** Fenfluramin hatte in den Zulassungsstudien bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom ein gutes Verträglichkeitsprofil, das vergleichbar mit dem aus früheren Kurz- und Langzeit-Studien zum Dravet-Syndrom war (22).
- **Positive Effekt auf die Kognition:** In der Zulassungsstudie zeigte sich bei Kindern (59) und Erwachsenen (60) mit Lennox-Gastaut-Syndrom eine Verbesserung in den über den BRIEF-Fragebogen erfassten kognitiven Funktionen.
- **Einfache Anwendung:** Fenfluramin liegt in der Darreichungsform einer Lösung zum Einnehmen vor. Diese ermöglicht die Umsetzung der unterschiedlichen Dosierungen von Fenfluramin. Darüber hinaus hat eine oral flüssige Darreichungsform weitere Vorteile: Oral flüssige Darreichungsformen sind besonders geeignet für Kinder, aber auch für Erwachsene, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken 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. Durch die geringe Menge an verdaulichen Kohlehydraten ist die Lösung zum Einnehmen mit einer ketogenen Ernährung kompatibel (1).
- **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) (1, 61–63). Dieser Wirkmechanismus ist einzigartig in der Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms. Es wird angenommen, dass sich Fenfluramin über seine Wirkung auf das Serotoninsystem auch positiv auf das Risiko eines SUDEP auswirkt (64).

Mit dem neuen Wirkmechanismus deckt Fenfluramin den Bedarf an neuen, gut verträglichen und gut wirksamen medikamentösen Therapieansätzen in der Behandlung des äußerst komplexen und als therapieresistent geltenden Lennox-Gastaut Syndroms.

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 zwei Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika (AED)“ (1). Das vorliegende Dossier bezieht sich nur auf die Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom.

Epidemiologisches Modell

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Lennox-Gastaut-Syndroms beruhen auf einer fokussierten Literaturrecherche nach bevölkerungsbasierten Studien. Insgesamt sind die Daten zur Epidemiologie des Lennox-Gastaut-Syndroms in Deutschland limitiert. Es existiert kein eigener ICD-10 Code, vielmehr werden unter „G40.4 Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ neben dem Lennox-Gastaut-Syndrom auch Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen, Epilepsie mit myoklonischen Absencen, frühe myoklonische Enzephalopathie (symptomatisch) und das West-Syndrom kodiert (17).

Die ILAE hat im Jahr 2017 ein Positionspapier zur Klassifikation der Epilepsien publiziert. Die in den vorherigen Positionspapieren publizierten Klassifikationen aus den Jahren 1981 und 1989 bedurften einer Überarbeitung, da es „*weitreichende wissenschaftliche Fortschritte zu einem erheblichen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf Epilepsien und deren grundlegenden Mechanismen*“ gab. So wurden unter anderem ein überarbeitetes Grundgerüst der Klassifikation von Epilepsien, ergänzt durch die Klassifikation der Anfallsformen, Stufen der Diagnose und eine ätiologische Einordnung entwickelt (4, 8, 9). Aus diesem Grund sind Publikationen, die auf alten Klassifikationen beruhen, ausgeschlossen worden.

Die ILAE hat in ihrem Positionspapier zur Klassifikation von epileptischen Syndromen mit Beginn in der Kindheit aus dem Jahr 2022 das Lennox-Gastaut-Syndrom der Kategorie entwicklungsbedingte und/oder epileptische Enzephalopathien des Kindesalters zugeordnet, deren Beginn vor dem 18. Lebensjahr anzusetzen ist. Das Lennox-Gastaut-Syndrom beginnt in der Regel zwischen dem 18. Lebensmonat und dem 8. Lebensjahr, mit einer Spitze um das 3.-5. Lebensjahr (10). Dem Rechnung tragend sind zur Ermittlung der Prävalenz Studien eingeschlossen worden, die Aussagen zum Diagnosealter treffen und im Folgenden als Studien mit einer engen Definition des Lennox-Gastaut-Syndroms bezeichnet werden.

Fokussierte Literaturrecherche zur Epidemiologie des Lennox-Gastaut-Syndroms

Details zur fokussierten Literaturrecherche finden sich in Kapitel 3.2.6.

Es wurden 17 relevante Publikationen identifiziert. In drei Studien finden sich nur Angaben zur Inzidenz (Heiskala, 1997 (65), Durá-Travé et al., 2008 (Durá-Travé et al. 2008), Sokka et al., 2017 (38)). In 14 Studien finden sich Angaben zur Prävalenz. Davon wurden 12 Studien ausgeschlossen, weil sie nicht auf der aktuellen, aus dem Jahr 2017 stammenden ILAE-Klassifikation beruhten und/oder keine Differenzierung in eine enge und breite Definition des LGS getroffen hatten: Cowan et al., 1989 (66), Sidenvall et al., 1996 (41), Eriksson et al., 1997 (67), Trevathan et al., 1997 (68), Kramer et al., 1998 (69), Steffenburg et al., 1998 (70),

Beilmann et al., 1999 (Beilmann et al. 1999), Rantala et al., 1999 (40), Sillanpää et al., 1999 (71) und Waaler et al., 2000 (37). Folgende Studien wurden ausgeschlossen, weil sie nur Patientinnen und Patienten mit einer breiten Definition des LGS dargestellt haben: Piña-Garza et al., 2017 (72) und Reaven et al., 2019 (73).

In Tabelle 3-2 findet sich die Übersicht über die zwei Studien, die die Prävalenzraten auf Basis eines eng definierten Lennox-Gastaut-Syndroms ermittelt haben.

Tabelle 3-2: Prävalenz des eng definierten Lennox-Gastaut-Syndroms auf Basis einer fokussierten Literaturrecherche

Quelle	Jahr/Jahre	Land	Methodik	Stichprobe [Anzahl Patientinnen und Patienten mit eng definiertem LGS]	Prävalenzrate
Chin <i>et al.</i> , 2021 (28)	1987 - 2018	UK	Retrospektive Kohortenstudie, UK CPRD GOLD Online-Datenbank für Allgemeinärzte Analysejahr: 2017	2.847.249 Personen [74]	2,89/100.000
Strzelczyk <i>et al.</i> , 2021 (18)	2007 - 2016	Deutschland	Retrospektive Studie mit Krankenkassendaten (ICD-10-GM, Medikation, Alter bei Diagnose LGS) Analysejahr: 2016	Ca. 4 Millionen Personen [102]	6,50/100.000*
*Alters- und geschlechtsstandardisiert auf die deutschen GKV-Versicherten Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Untergrenze der Prävalenz leitet sich von der Publikation von Chin *et al.* (2021) ab (28). Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom wurden in der britischen Clinical Practice Research (CPRD) GOLD Online-Datenbank identifiziert. Dafür wurden für den Zeitraum vom 1.1.1987 - 31.10.2018 Daten von 2.847.249 Personen analysiert. Eine eng definierte Diagnose des Lennox-Gastaut-Syndroms ergab sich aus dem „Read Code“ Lennox-Gastaut-Syndrom (F250500). Im Analysejahr 2017 gab es 74 Patientinnen und Patienten mit einer eng definierten Diagnose Lennox-Gastaut-Syndrom. Das entspricht einer Prävalenzrate von 2,89 Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom pro 100.000 Personen. In der vorliegenden Publikation wurden darüberhinaus die Prävalenzen für verschiedene Altersgruppen bestimmt: 0 - 5 Jährige: 0,98/100.000 Personen, 6 - 11 Jährige: 3,27/100.000 Personen, 12 - 17 Jährige: 7,45/100.000 Personen und über 18 Jährige: 2,64/100.000 Personen.

Die Obergrenze der Prävalenz stammt aus der Publikation von Strzelczyk *et al.* (2021) (18). Darin wurden Krankenkassendaten aus den Jahren 2007 - 2016 mit über vier Millionen Versicherten der Vilva Healthcare GmbH ausgewertet und nach einer Alters- und Geschlechtsadjustierung auf alle GKV-Versicherten hochgerechnet. Patientinnen und Patienten mit einem eng definierten Lennox-Gastaut-Syndrom wurden mithilfe folgender Kriterien identifiziert:

- mindestens eine Diagnose aus den Diagnosegruppen G40.- (Epilepsie) oder G41.- (Status epilepticus) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) sowie
- zusätzlich im selben Jahr
 - mindestens eine codierte Verordnung von Rufinamid oder Felbamat oder
 - eine Therapie mit mindestens zwei verschiedenen Antiepileptika und mindestens eine Diagnose einer Entwicklungsverzögerung und keine codierte spezifische andere Erkrankungsursache und
- Ausschluss der Patientinnen und Patienten, die mit Dravet-Syndrom klassifiziert wurden
- Diagnose G40/G41 vor dem sechsten Geburtstag.

Es ergab sich für die Obergrenze eine Prävalenzrate von 6,50 Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom pro 100.000 Personen mit einem eng definierten Lennox-Gastaut-Syndrom (18).

Insgesamt ergibt sich aus der fokussierten Literaturrecherche eine Spanne von 2,89 bis 6,50 prävalenten Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom pro 100.000 Personen. Diese Spanne berücksichtigt mögliche Unsicherheiten, die sich aus unterschiedlichen Operationalisierungen ergeben können.

Zu Inzidenzen wurden nur sehr wenige Publikationen identifiziert und diese machen keine Angaben zur Inzidenz des eng definierten Lennox-Gastaut-Syndroms. Der Vollständigkeit halber werden die identifizierten Inzidenzen angegeben: die jährliche Inzidenz reicht von 0,33

Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom pro 100.000 Personen (Spanien, Erhebungszeitraum 2002 - 2005; (74) bis ca. 2,00 Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom 100.000 Personen (Finnland, Erhebungszeitraum 1975 - 1985; breit definiertes LGS) (65) und Finnland, Erhebungszeitraum 1976 - 1983 (40)).

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 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2021, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2)) wird sich die Bevölkerungszahl in Deutschland zwischen den Jahren 2022 und 2027 mit nur marginalen Schwankungen um 83,6 Millionen bewegen (75). Es wird davon ausgegangen, dass sich die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom in den nächsten fünf Jahren nicht signifikant ändern wird (Tabelle 3-3).

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

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Bevölkerung	83.476.000	84.621.000	84.757.000	84.878.000	84.977.000	85.056.000
Prävalenzrate, min	2,89/100.000					
Prävalenzrate, max	6,50/100.000					
Prävalenz, untere Grenze	2.441	2.446	2.449	2.453	2.456	2.458
Prävalenz, obere Grenze	5.491	5.500	5.509	5.517	5.524	5.529
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2021, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) (75); (76)						

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	2.395 - 5.387	2.109 - 4.744

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 Unsicherheitspanne

Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation von Fenfluramin sind Prävalenzdaten. Tabelle 3-5 stellt die Berechnung der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom ab zwei Jahren, die in Deutschland für eine Therapie mit Fenfluramin in Frage kommen, unter Berücksichtigung von Unsicherheiten unter Angabe einer Spanne zusammen (76).

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

		Untergrenze	Obergrenze
1	Bevölkerung in Deutschland (2023)	83.654.000	
2	Personen ab 2 Jahren in Deutschland	82.879.758	
3	Zielpopulation der Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland	2.395	5.387
4	GKV-Versicherte in der Zielpopulation	2.109	4.744

Zu 1: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2021, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) (75)
Zu 2: 2021 betrug der Anteil der Bevölkerung unter zwei Jahren an der Gesamtbevölkerung 1,888 %, der ab zwei Jahren 98,111 %. Dies wurde auch für 2022 angenommen (76). Mit diesem Anteil errechnet sich die Anzahl der Personen ab 2 Jahren in Deutschland aus Schritt 1.
Zu 3: Prävalenzrate Untergrenze: 2,89/100.000 und Obergrenze: 6,50/100.000 (18, 28)
Zu 4: Der Anteil der GKV-Patientinnen und Patienten im Jahr 2021 betrug 88,05 %; dies wird auch für 2022 angenommen (76, 77) Abkürzung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Die Zielpopulation der Patientinnen und Patienten im Alter ab zwei Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom wird wie folgt berechnet (Tabelle 3-5):

1. Die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2023 findet sich in der Datenbank des Statistischen Bundesamtes zur 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2021, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2). Man nimmt für das Jahr 2023 eine Gesamtbevölkerung von 84.476.000 Personen an (78).
2. Die Anzahl der Personen ab 2 Jahren in Deutschland im Jahr 2023 erhält man, indem man den Anteil der unter Zweijährigen abzieht. Da für 2023 noch keine Angaben vorliegen, wird die Angabe von 1,888 % aus dem Jahr 2021 übertragen (76).
3. Die Anzahl Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom berechnet sich auf Basis der Unter- und Obergrenze der Prävalenzraten der eng definierten Diagnose Lennox-Gastaut-Syndrom (18, 28).
4. Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung betrug im Jahr 2021 88,05 % (73.294.342/83.237.124) (78). Dies wird auch für das Kalenderjahr 2023 angenommen (76).

Damit ergibt sich für die Zielpopulation der Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom eine Spanne von 2.395 bis 5.387 Patientinnen und Patienten und für die Anzahl der GKV-Versicherten eine Spanne von 2.109 bis 4.744 (Tabelle 3-5).

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. Dies wird auch in der Publikation von Chin *et al.* (2021) (28) bestätigt, in welcher die Prävalenz wie folgt beschrieben ist: 0 - 5 Jährige: 0,98/100.000 Personen, 6 - 11 Jährige: 3,27/100.000 Personen, 12 - 17 Jährige: 7,45/100.000 Personen und über 18 Jährige: 2,64/100.000 Personen. Daraus ergibt sich, dass für die deutsche Bevölkerung, basierend auf der Vorausberechnung für 2023 (75), mehr als 75 % der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom über 18 Jahre sind.

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 Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	Beträchtlich	2.109 bis 4.744

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 auf Basis der Prävalenzberechnungen 2.109 bis 4.744 Patientinnen und Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt. Es wird vor dem Hintergrund einer randomisierten, kontrollierten, pivotalen Studie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

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. Dies wird auch in der Publikation von Chin *et al.* (2021) (28) bestätigt, in welcher die Prävalenz wie folgt beschrieben ist: 0 - 5 Jährige: 0,98/100.000 Personen, 6 - 11 Jährige: 3,27/100.000 Personen, 12 - 17 Jährige: 7,45/100.000 Personen und über 18 Jährige: 2,64/100.000 Personen. Daraus ergibt sich, dass für die deutsche Bevölkerung, basierend auf der Vorausberechnung für 2023 (75), mehr als 75 % der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom über 18 Jahre sind.

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.

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs wurden Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen identifiziert. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien bestverfügbarer Evidenz und Sicherheit, auf denen sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtartikel in orientierenden Recherchen identifiziert. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie des Lennox-Gastaut-Syndrom und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten gesucht. Es wurde eine fokussierte Literaturrecherche zur Identifikation von Referenzen für die Epidemiologie 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) und des BMG (www.bmg.bund.de).

Die Quellen zu epidemiologischen Daten wurden durch eine fokussierte Recherche in MEDLINE ermittelt (79):

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	01.12.2022	
Zeitsegment	Keine Begrenzung	
Suchfilter	kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"Lennox Gastaut Syndrome"[Mesh]	454
#2	lennox syndrome*[Title/Abstract]	81
#3	lennox gastaut syndrome*[all fields]	1.644
#4	"spasms, infantile"[MeSH Terms]	4.101
#5	(LGS[Title/Abstract])	1.624
#6	childhood onset epileps*[Title/Abstract]	273
#7	infantile spasm*[Title/Abstract]	2.703
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7.865
#9	(epidemiology or incidence or prevalence) [all fields]	3.961.627
#10	#8 AND #9	925

Tabelle 3-7: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom	E1	Abweichende Populationen	A1
Indikation	Lennox-Gastaut-Syndrom	E2	Abweichende Indikation	A2
Endpunkt	Epidemiologische Kenngrößen Inzidenz, Prävalenz	E3	Andere Endpunkte berichtet	A3
Studientyp	Epidemiologische Studie	E4	Abweichender Studientyp (nicht repräsentativ für die jeweilige Bevölkerung)	A4
Publikationstyp	Volltextpublikationen	E5	Andere Publikationstypen	A5

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bezüglich der Studiendauer und der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

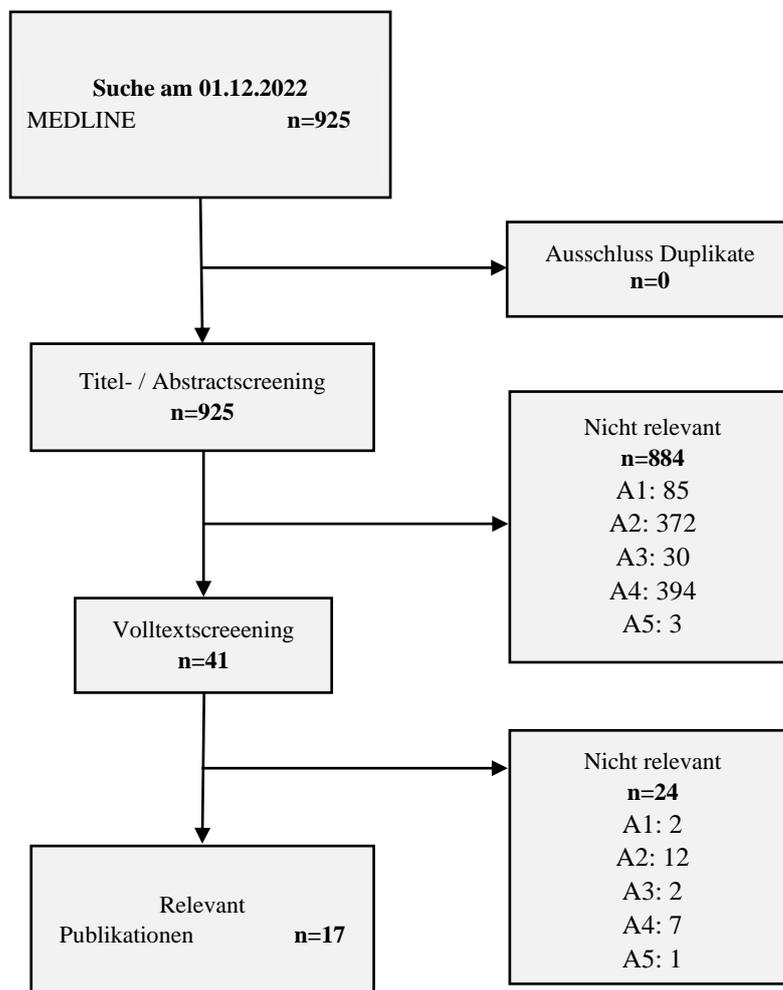


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach epidemiologischen Studien zum Lennox-Gastaut-Syndrom

Die fokussierte Recherche erzielte insgesamt 17 Treffer.

Reviews wie z.B. Cowan *et al.* (2002) (80) wurden nicht eingeschlossen, aber zum Abgleich mit den zugrundeliegenden Originalstudien gesichtet.

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 Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre); 2021 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4923/2021-07-15_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-642_BAnz.pdf.
3. Elger C. E., Berkenfeld R. (geteilte Erstautorenschaft) et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.; 2017 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien.
4. International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; (30(4)):489–501.
5. International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes 1989; (30(4)):389–99.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4):522–30. doi: 10.1111/epi.13670.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et al. Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommission. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(4):272–81. doi: 10.1007/s10309-018-0216-8.
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. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Z. Epileptol.* 2018; 31(4):296–306. doi: 10.1007/s10309-018-0218-6.
10. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6):1398–442. doi: 10.1111/epi.17241.
11. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* 2017; 8:505. doi: 10.3389/fneur.2017.00505.

12. Samanta D. Management of Lennox-Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy Behav* 2021; 114(Pt A):107612. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107612.
13. 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.
14. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 5:3–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x.
15. International League Against Epilepsy. EpilepsyDiagnosis.org, Diagnostic Manual: Lennox Gastaut Syndrome; 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/lgs-overview.html>.
16. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs* 2021; 35(1):61–83. doi: 10.1007/s40263-020-00784-8.
17. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2023, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 10.03.2021: Kapitel VI, Krankheiten des Nervensystems (G00-G99), Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems (G40-G47); 2023 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html/kode-suche/htmlgm2023/block-g40-g47.htm.
18. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2021; 115:107647. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107647.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-11-GM Version 2022, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision, Stand: 01.01.2022; 2022a [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/EN/Code-systems/Classifications/ICD/ICD-11/_node.html; https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html;jsessionid=43CD9B4A720810B36DE02C855428EF94.inter.net282).
20. Bast T. Lennox-Gastaut-Syndrom: Wie behandeln? *Zeitschrift für Epileptologie* 2021; 34(2):136–45. doi: 10.1007/s10309-021-00396-2.
21. Chin RF, Mingorance A, Ruban-Fell B, Newell I, Evans J, Vyas K et al. Treatment Guidelines for Rare, Early-Onset, Treatment-Resistant Epileptic Conditions: A Literature Review on Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder. *Front Neurol* 2021; 12:734612. doi: 10.3389/fneur.2021.734612.

22. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022; 79(6):554–64. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0829.
23. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 2018; 39(3):403–14. doi: 10.1007/s10072-017-3188-y.
24. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62(8):1261–73. doi: 10.1212/01.wnl.0000123695.22623.32.
25. Arzimanoglou A., French J, T Blume W.T., Cross H. J., Ernst J.-P., Feucht M. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology.
26. Autry AR, Trevathan E, van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol* 2010; 25(4):441–7. doi: 10.1177/0883073809348355.
27. Strzelczyk A, Griebel C, Lux W, Rosenow F, Reese J-P. The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data. *Front Neurol* 2017; 8:712 [Stand: 14.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5743903/pdf/fneur-08-00712.pdf>.
28. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure* 2021; 91:159–66. doi: 10.1016/j.seizure.2021.05.025.
29. Camfield P, Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia* 2007; 48(6):1128–32. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01072.x.
30. 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. *Neurology* 2017; 88(17):1674–80. doi: 10.1212/WNL.0000000000003685.
31. International League Against Epilepsy. SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy); 2022 [Stand: 17.12.2022]. Verfügbar unter: <https://www.ilae.org/patient-care/sudep>.
32. Tomson T, Surges R, Delamont R, Haywood S, Hesdorffer DC. Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs. *Epilepsia* 2016; 57 Suppl 1:4–16. doi: 10.1111/epi.13234.

33. Ostendorf AP, Ng Y-T. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13:1131–40. doi: 10.2147/NDT.S115996.
34. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics* 2017; 48(3):143–51. doi: 10.1055/s-0037-1601324.
35. Besag FMC. Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 1:S3-13. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.11.002.
36. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs* 2022; 36(10):1079–111. doi: 10.1007/s40263-022-00955-9.
37. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000; 41(7):802–10. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00246.x.
38. Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Räisänen S et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open* 2017; 2(1):76–83. doi: 10.1002/epi4.12036.
39. Beilmann A, Napa A, Sööt A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia* 1999; 40(7):1011–9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00811.x.
40. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999; 40(3):286–9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00705.x.
41. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in Northern Sweden. *Seizure* 1996; 5(2):139–46. doi: 10.1016/S1059-1311(96)80108-7.
42. Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc* 2014; 7:441–8. doi: 10.2147/JMDH.S69300.
43. Shi Y, Liu S, Wang J, Li C, Zhang J. Stigma experienced by patients with epilepsy: A systematic review and meta-synthesis of qualitative studies. *Epilepsy Behav* 2021; 118:107926. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107926.
44. Montouris G, Aboumatar S, Burdette D, Kothare S, Kuzniecky R, Rosenfeld W et al. Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox-Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav* 2020; 110:107146. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107146.
45. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim D-S, Kang H-C. Long-term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Res* 2015; 110:10–9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.11.004.
46. GW Pharma (International) B. V. Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam); 2021 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_BAnz.pdf.
48. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Rivotril® oral; 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
49. Organon Healthcare GmbH. Fachinformation TALOXA®; 2021 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
50. Organon Healthcare GmbH. Fachinformation TALOXA® Saft; 2021 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
51. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Lamictal; 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007443>.
52. Eisai GmbH. Fachinformation Inovelon® Filmtabletten 2020 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
53. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation Topamax ® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014374>.
54. Fröscher W, Blankenhorn V, May TW, Neher KD, Rambeck B, Steinhoff B. Pharmakotherapie der Epilepsien. 4. Auflage: Schattauer; 2008.
55. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Ergenyl® 150 mg/300 mg/500 mg Ergenyl® 300 mg/ml Lösung; 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
56. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci* 2017; 15:Doc09. doi: 10.3205/000250.
57. Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: New treatments and treatments under investigation. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176(6):444–7. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.364.
58. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, Lagae L et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2022. doi: 10.1111/epi.17431.
59. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Knupp KG, Scheffer IE, Sullivan J et al. Fenfluramine Treatment Improves Everyday Executive Functioning in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome: Analysis from a Phase 3 Clinical Trial. In: Abstracts of the 46th Annual Meeting of the Society for Neuropediatrics: Georg Thieme Verlag KG; 2021 (Neuropediatrics). Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1739606>.

60. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA. Adults with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) have improved everyday executive functioning (EF) with fenfluramine (Fintepla®).: Abstract 811. *Eplipsia* 2022. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17388>.
61. 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.
62. 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.
63. Sourbron J, Lagae L. Serotonin receptors in epilepsy: Novel treatment targets? *Epilepsia Open* 2022; 7(2):231–46. doi: 10.1002/epi4.12580.
64. 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.
65. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997; 38(5):526–31. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01136.x.
66. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia* 1989; 30(1):94–106. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05289.x.
67. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38(12):1275–82. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb00064.x.
68. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia* 1997; 38(12):1283–8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x.
69. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: A cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol* 1998; 18(1):46–50. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00154-9.
70. Steffenburg U, Hedström A, Lindroth A, Wiklund LM, Hagberg G, Kyllerman M. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia* 1998; 39(7):767–75. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01163.x.
71. Sillanpää M, Jalava M, Shinnar S. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland. *Pediatr Neurol* 1999; 21(2):533–7. doi: 10.1016/s0887-8994(99)00031-4.
72. Piña-Garza JE, Montouris GD, Vekeman F, Cheng WY, Tuttle E, Giguere-Duval P et al. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2017; 73:46–50. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.021.

73. 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.
74. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *J Child Neurol* 2008; 23(8):878–82. doi: 10.1177/0883073808314898.
75. Statistisches Bundesamt (Destatis). 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Bevölkerungsentwicklung bis 2070: BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2); 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12421#abreadcumb>.
76. UCB Pharma GmbH. Eigene Berechnungen zur Epidemiologie des Lennox-Gastaut-Syndroms; 2022.
77. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011); 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
78. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2021: Stand: 31. März 2022; 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2022 [Stand: 04.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
80. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(3):171–81. doi: 10.1002/mrdd.10035.

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 3-8 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 3-8: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fenfluramin Fintepla®	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	<u>kontinuierlich:</u> 2x täglich	365 (2x täglich)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
<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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Fenfluramin wird angewendet bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika. Dabei wird Fenfluramin gemäß Fachinformation zweimal täglich eingenommen (1). Eine zVT wurde nicht festgelegt, da nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen für Fenfluramin durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden müssen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fenfluramin Fintepla®	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut- Syndrom	<u>kontinuierlich:</u> 2x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
<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 3-10 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 3-10: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fenfluramin Fintepla®	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom mit einem Körpergewicht von < 37,5 kg	365	1,41 mg (0,1 mg/kg * 14,1 kg ^a) bis 13 mg (maximal empfohlene Dosis)	963,6 mg (1,32 mg ^b * 2 * 365) bis 9.636 mg (13,2 mg ^c * 2 * 365)
Fenfluramin Fintepla®	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom mit einem Körpergewicht von ≥ 37,5 kg	365	13 mg (maximal empfohlene Dosis)	9.636 mg (13,2 mg ^c * 2 * 365)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
<p>a: Durchschnittsgewicht eines zwei- bis unter dreijährigen Kindes gemäß Mikrozensus in Deutschland (Gewicht in kg, beide Geschlechter) (2).</p> <p>b: Die Fenfluramin Lösung zum Einnehmen lässt sich in einer 3 ml Applikationsspritze auf 0,1 ml (entspricht 0,22 mg) genau dosieren. Die auf Basis des Gewichts errechnete Dosis (1,41 mg) soll gemäß Fachinformation auf die nächstmögliche applizierbare Dosis (1,32 mg) gerundet werden. Daher wird für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient eine Dosis von 1,32 mg pro Gabe zugrunde gelegt.</p> <p>c: Die Fenfluramin Lösung zum Einnehmen lässt sich in einer 6 ml Applikationsspritze auf 0,2 ml (entspricht 0,44 mg) genau dosieren. Die maximal empfohlene Dosis (13 mg) soll gemäß Fachinformation auf die nächstmögliche applizierbare Dosis (13,2 mg) gerundet werden. Daher wird für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient eine Dosis von 13,2 mg pro Gabe zugrunde gelegt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren zugelassen. Die Initialdosis beträgt 0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag). Diese Dosis soll je nach individueller Verträglichkeit bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis erhöht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms beträgt 0,35 mg/kg zweimal täglich (0,7 mg/kg/Tag). Die Tageshöchstdosis von 26 mg (13 mg zweimal täglich, d. h. 6,0 ml zweimal täglich) sollte nicht überschritten werden (1).

Aufgrund der empfohlenen Tageshöchstdosis von 26 mg ergibt sich für Fenfluramin die Besonderheit, dass Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung der Dosierung von 0,7 mg/kg/Tag ab einem Körpergewicht von 37,5 kg keinen zusätzlichen Wirkstoff mehr erhalten. Dementsprechend ergeben sich für Fenfluramin zum einen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 37,5 kg, die in Abhängigkeit ihres Körpergewichts dosiert werden, zum anderen werden Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ab 37,5 kg mit der gewichtsunabhängig empfohlenen Tageshöchstdosis von 26 mg therapiert.

Bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie und epileptischen Syndromen wie dem Lennox-Gastaut-Syndrom ist zu berücksichtigen, dass die Dosierungen in der Kombinationstherapie häufig an die individuellen Bedürfnisse angepasst werden. Eben dies konnte auch in der Open-Label-Extension Studie von Fenfluramin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom beobachtet werden. So wurden über 75 % der Patientinnen und Patienten in dieser Studie mit Dosierungen von $\leq 0,5$ mg/kg/Tag behandelt. Lediglich 24,3% der Patientinnen und Patienten wurden mit Dosierungen von $> 0,5$ mg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag behandelt (3). Folglich kann angenommen werden, dass Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom in der Versorgungsrealität ebenfalls mit Dosierungen therapiert werden, die den individuellen Bedürfnissen Rechnung tragen.

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Ausführungen wird für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 37,5 kg die untere Grenze des Jahresverbrauchs aus dem Durchschnittsgewicht eines zwei- bis unter dreijährigen Kindes in Deutschland von 14,1 kg ((2), Stand: 2017) und einer Dosis von 0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag) errechnet. Die obere Grenze des Jahresverbrauchs ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten aus der Tageshöchstdosis von 26 mg (bzw. 26,4 mg) Fenfluramin. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ab 37,5 kg wird ausschließlich die Tageshöchstdosis von 26 mg (bzw. 26,4 mg) Fenfluramin herangezogen. Bei der Bestimmung des Jahresverbrauchs wurden die erforderlichen Dosierungen jeweils so gerundet, dass sie mit den verfügbaren Dosisstärken und der Skalierung der Applikationsspritzen von Fenfluramin dargestellt werden können.

Eine zVT wurde nicht festgelegt, da nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen für Fenfluramin durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise

zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden müssen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fenfluramin Fintepla®	Fintepla® 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen 60 ml Flasche (PZN: 16578267): 521,48 € 120 ml Flasche (PZN: 16578273): 1.031,68 € 360 ml Flasche (PZN: 16578310): 3.025,34 €	471,06 € [2,00 € ^a ; 48,42 € ^b] 932,83 € [2,00 € ^a ; 96,85 € ^b] 2.732,79 € [2,00 € ^a ; 290,55 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend		
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1b SGB V (12% vom APU) Quelle: (4) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in der Tabelle angegebenen Apothekenverkaufspreise berechnen sich wie folgt: Gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) wurde auf den in der LAUER-TAXE® (Stand: 01.02.2023) ausgewiesenen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) nach § 2 Absatz 1 ein variabler Großhandelszuschlag von 3,15 % auf den APU, höchstens jedoch 37,80 €, und ein fixer Großhandelszuschlag von 0,70 € addiert. Auf diesen Apothekeneinkaufspreis (AEP) wurden gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV ein variabler Apothekenzuschlag von 3 %, ein fixer Apothekenzuschlag von 8,35 €, ein Notdienstzuschlag von 0,21 € sowie ein Zuschlag von 0,20 € zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleistungen berechnet. Zur Ermittlung des Apothekenverkaufspreises (AVP) wird anschließend gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV die Umsatzsteuer von 19 % addiert.

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten, die zu Lasten der GKV im Rahmen einer Behandlung mit Fenfluramin anfallen, wurden die in der LAUER-TAXE® ausgewiesenen AVP und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V zugrunde gelegt. Nach § 130 Absatz 1 SGB V wurde für Fenfluramin ein Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € je Packung beachtet. Auch wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1b SGB V von 12% auf den APU berücksichtigt. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die effektiv zu Lasten der GKV anfallenden Jahrestherapiekosten zu kalkulieren.

Rabatte aufgrund des nach § 130a Absatz 3a SGB V definierten Preismoratoriums sind für Fenfluramin nicht zutreffend.

Die Berechnung des AVP (brutto) nach Addition der Großhandels- und Apothekenzuschläge sowie nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wird im Folgenden am Beispiel der Fenfluramin Lösung zum Einnehmen (60 ml Flasche) dargestellt:

1. Berechnung des AEP

Der AEP ergibt sich aus dem APU zuzüglich 3,15 % Großhandelszuschlag, maximal jedoch 37,80 €, und 0,70 € Festzuschlag. Für Fenfluramin (60 ml) ergibt sich daher folgender AEP:

$$\begin{aligned} & \text{APU (403,54 €) + 3,15 \% Großhandelszuschlag (12,71 €) + Festzuschlag (0,70 €)} \\ & = 416,95 \text{ €} \end{aligned}$$

2. Berechnung des AVP brutto

Der AVP (brutto) setzt sich aus dem AEP zuzüglich Apothekenzuschlägen (3 % des AEP und 8,35 €), dem Notdienstzuschlag (0,21 €), dem Zuschlag zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleistungen (0,20 €) und 19 % Umsatzsteuer zusammen. Für Fenfluramin (60 ml) ergibt sich entsprechend der folgende AVP (brutto):

$$\begin{aligned} & \text{AEP (416,95 €) + 3 \% Apothekenzuschlag (12,51 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) +} \\ & \text{Notdienstzuschlag (0,21 €) + Zuschlag zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer} \\ & \text{Dienstleistungen (0,20 €) + 19 \% Umsatzsteuer (83,26 €)} \\ & = 521,48 \text{ €} \end{aligned}$$

3. Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Für Fenfluramin werden ein Herstellerabschlag von 12 % des APU gemäß § 130a Abs. 1b SGB V sowie ein Apothekenabschlag von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V berücksichtigt und vom AVP abgezogen:

$$\begin{aligned} & \text{AVP (521,48 €) – 12 \% Herstellerabschlag vom APU (48,42 €) – gesetzlicher} \\ & \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} \\ & = 471,06 \text{ €} \end{aligned}$$

Es ergeben sich somit Kosten für die GKV in Höhe von 471,06 € pro 60 ml Flasche Fenfluramin.

Eine zVT wurde nicht festgelegt, da nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen für Fenfluramin durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden müssen.

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 3-12 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 3-12: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fenfluramin Fintepla®	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	Echokardiografie	Einmal vor Behandlungsbeginn; In den ersten 2 Jahren alle 6 Monate; Danach einmal jährlich	Jahr 1: 2-3x Jahr 2: 2x Ab Jahr 3: 1x
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Vor dem Beginn der Therapie mit Fenfluramin ist eine Echokardiografie durchzuführen, um einen Ausgangszustand zu ermitteln und etwaige vorbestehende Herzklappenvitien oder pulmonale Hypertonien auszuschließen. Während der Therapie mit Fenfluramin sollte die Überwachung mittels Echokardiografie in den ersten zwei Jahren alle sechs Monate und anschließend jährlich erfolgen (1).

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 ist von einer Echokardiografie jährlich auszugehen. Da Fenfluramin für eine kontinuierliche Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms vorgesehen ist, wird für die Bestimmung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen die einmal jährliche Überwachung der Herzfunktion mittels Echokardiografie ab dem dritten Behandlungsjahr herangezogen.

Eine zVT wurde nicht festgelegt, da nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen für Fenfluramin durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden müssen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 33022 Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	35,28 €
Quelle: (5) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) mit dem Stand 1. Quartal 2023 vom 2. Januar 2023 herangezogen. Die bei der Behandlung mit Fenfluramin erforderliche Echokardiografie kann über die Gebührenordnungsposition (GOP) 33022 Duplex-Echokardiografie (Farbduplex) abgerechnet werden. Im 1. Quartal 2023 beträgt die Höhe der GOP 33022 Duplex-Echokardiografie (Farbduplex) 35,28 € (5).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fenfluramin Fintepla®	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	GOP 33022 Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	35,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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. Patientengruppe	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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fenfluramin Fintepla®	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom mit einem Körpergewicht von < 37,5kg	3.438,74 € ^a bis 33.248,95 €	35,28 €	0 €	3.474,02 € bis 33.284,23 €
Fenfluramin Fintepla®	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom mit einem Körpergewicht von ≥ 37,5 kg	33.248,95 €	35,28 €	0 €	33.284,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend					
a: Die Haltbarkeit von Fenfluramin ist nach Anbruch auf drei Monate begrenzt. Daher wird für die Berechnung der unteren Grenze der Arzneimittelkosten pro Jahr die 60 ml Fenfluramin Flasche herangezogen. Quelle: (6)					

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 ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeitige Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten

Wie in Kapitel 3.2.2 dargestellt, ist die derzeitige Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom nicht zufriedenstellend, sodass weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet von Fenfluramin besteht. Durch Fenfluramin kann die Versorgungssituation der betroffenen Patientinnen und Patienten verbessert werden, indem Fenfluramin durch seine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit unterstützen kann den gegenwärtig noch ungedeckten therapeutischen Bedarf von Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom zukünftig zu decken.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation sind Patientinnen und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fenfluramin oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels nicht für die Behandlung mit Fenfluramin angezeigt. Fenfluramin ist bei Patientinnen und Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenvitium sowie mit pulmonaler arterieller Hypertonie kontraindiziert. Weiterhin darf Fenfluramin nicht von Patientinnen und Patienten eingenommen werden, die innerhalb der letzten 14 Tage Monoaminoxidase-Hemmer angewendet haben, da für diese Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms besteht (1).

Therapieabbrüche

Für Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom liegen noch keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Fenfluramin im deutschen Versorgungsalltag vor.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet noch nicht erhoben.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Durch die tägliche Gabe von Fenfluramin sowie die Möglichkeit der Applikation durch die Patientinnen und Patienten selbst oder eine der Patientin und dem Patienten nahestehende Person ist anzunehmen, dass die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolgen wird. Lediglich in Ausnahmefällen beispielsweise im Fall einer Hospitalisierung der Patientin und des Patienten wird eine stationäre Weiterbehandlung mit Fenfluramin 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.

Da neben Fenfluramin noch weitere Substanzen zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms in Deutschland zugelassen sind, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Fenfluramin behandelt werden, unterhalb der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bleiben wird. Somit wäre die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV.

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, zur Dosierung und zum Verbrauch wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels entnommen (1)

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE® zum AVP und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten berechnet (Stand: 01.02.2023 (4)).

Die Informationen hinsichtlich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1). Die Angaben zur ärztlichen Honorierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand zum 1. Quartal 2023 entnommen (5).

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. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Statistisches Bundesamt (Destatis). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2017 [Stand: 20.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=61675290&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
3. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, Lagae L et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2022. doi: 10.1111/epi.17431.
4. LAUER-FISCHER GmbH, Lauer-Taxe Online 4.0. FINTEPLA 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; 2023 [Stand: 30.01.2023]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 1. Quartal 2023; 2023 [Stand: 04.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2023.pdf.
6. UCB Pharma GmbH. Kostenberechnung - Modul 3; 2023.

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 Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Fenfluramin entnommen (1).

Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht

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.

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Fintepla® weist keine besonderen Anforderungen auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Kinder (ab einem Alter von 2 Jahren), Jugendliche und Erwachsene

Tabelle 2. Dosierungsempfehlungen für das Lennox-Gastaut-Syndrom

Anfangsdosis – erste Woche	0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag)
Tag 7 – zweite Woche**	0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag)
Tag 14 – Erhaltungsdosis**	0,35 mg/kg zweimal täglich (0,7 mg/kg/Tag)
Empfohlene Höchstdosis	26 mg (13 mg zweimal täglich, d.h. 6,0 ml zweimal täglich)

**Die Dosierung sollte je nach Verträglichkeit auf die empfohlene Erhaltungsdosis erhöht werden (d. h. Tag 14).

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.

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

Generell wird keine Dosisanpassung empfohlen, wenn Fintepla Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung verabreicht wird, aber es kann eine langsamere Titration in Betracht gezogen werden. Werden Nebenwirkungen berichtet, kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. (Siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

Fintepla wurde nicht bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Fenfluramin oder sein aktiver Metabolit, Norfenfluramin, dialysierbar ist.

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation 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. Patienten mit Herzklappenvitien oder pulmonaler arterieller Hypertonie waren von den kontrollierten klinischen Studien zur Untersuchung von Fenfluramin für die Behandlung des Dravet-Syndroms und des Lennox-Gastaut-Syndroms ausgeschlossen. In diesen Studien 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 der Fachinformation) 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 von 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 und dem Lennox-Gastaut-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 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 führt zu einer Verminderung der Fenfluramin-Konzentrationen im Plasma, was die Wirksamkeit von Fenfluramin herabsetzen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktors mit Fenfluramin als notwendig angesehen wird, ist der Patient auf eine herabgesetzte Wirksamkeit zu überwachen. In diesem Fall kann eine Erhöhung der Fenfluramin-Dosis in Erwägung gezogen werden, wobei das Doppelte der maximalen Tagesdosis (52 mg/Tag) nicht überschritten werden darf (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Im Falle der Beendigung der Behandlung mit einem starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktor während der Erhaltungstherapie mit Fenfluramin ist eine schrittweise Verringerung der Fenfluramin-Dosis auf die vor Beginn der Behandlung mit dem Induktor verabreichte Dosis in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wirkung von CYP1A2- oder CYP2D6-Hemmern

Der Beginn einer gleichzeitigen Behandlung mit einem starken CYP1A2- oder CYP2D6-Hemmer kann zu einer höheren Fenfluramin-Exposition führen, weshalb unerwünschte Ereignisse zu überwachen sind; bei manchen Patienten ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion notwendig.

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Fluvoxamin (einem starken CYP1A2-Hemmer) im Steady-State (50 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen vergrößerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um das 2,1-Fache und die C_{max} um das 1,2-Fache und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um das 1,3-Fache und die C_{max} um das 1,4-Fache verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein.

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Paroxetin (einem starken CYP2D6-Hemmer) im Steady-State (30 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen vergrößerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um das 1,8-Fache und die C_{max} um das 1,1-Fache und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um das 1,2-Fache und die C_{max} um das 1,3-Fache verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein.

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 der Fachinformation).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Klinische Studien

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

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 der Fachinformation).

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.

Wirkung von Rifampicin (einem starken CYP3A- und 2C19-Induktor und einem mäßig starken CYP1A2-, 2B6-, 2C8- und 2C9-Induktor) oder starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren

Rifampicin induziert mehrere CYP-Enzyme, die Fenfluramin und Norfenfluramin verstoffwechseln. Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Rifampicin im Steady-State (600 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen verkleinerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um 58 % und die C_{max} um 40 % und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um 50 % und erhöhte die C_{max} von Norfenfluramin um 13 % verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein. Eine Erhöhung der Fenfluramin-

Dosis kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin oder einem starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktor erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Wirkung von CYP1A2- oder CYP2D6-Hemmern

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Fluvoxamin (einem starken CYP1A2-Hemmer) im Steady-State (50 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen vergrößerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um das 2,1-Fache und die C_{max} um das 1,2-Fache und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um das 1,3-Fache und die C_{max} um das 1,4-Fache verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein.

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Paroxetin (einem starken CYP2D6-Hemmer) im Steady-State (30 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen vergrößerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um das 1,8-Fache und die C_{max} um das 1,1-Fache und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um das 1,2-Fache und die C_{max} um das 1,3-Fache verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein.

In-vitro-Studien

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 der Fachinformation).

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 /toxicologischen Daten vom Tier zeigten, dass Fenfluramin / Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 von Fenfluramin

berichtet, die deutlich höher waren als jene, die im Programm zur klinischen Prüfung angewendet wurden.

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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (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 (2):

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 (1, 3).

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:

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 3-16 (3) und eine Übersicht über die Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten bei der Anwendung von Fenfluramin in Tabelle 3-17.

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

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

Tabelle 3-17: Zusammenfassung 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		
Herzklappenerkrankung	Risikofaktoren und -gruppen: Patienten mit vorbestehender Herzklappenerkrankung	
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 - Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 - Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: - Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärzte - Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten und Betreuungspersonen - CAP	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - 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 - Europäische Studie zur Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung für Fenfluramin beim Dravet-Syndrom - Arzneimittelanwendungsstudie für Fenfluramin in Europa
Pulmonal arterielle Hypertonie	Risikofaktoren und -gruppen: Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie	
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

	<ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 - Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 - Verschreibungspflichtiges Medikament <p>Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken <ul style="list-style-type: none"> – Ärzte - Leitfaden für die sichere Anwendung <ul style="list-style-type: none"> – Patienten und Betreuungspersonen - CAP 	<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 - 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	
	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitt 4.4 - Packungsbeilage Abschnitt 2 - Verschreibungspflichtiges Medikament <p>Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <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
Wachstumsverzögerung	Risikofaktoren und -gruppen: Patienten mit Ernährungs- oder Wachstumsproblemen oder bei Therapie mit Medikamenten, die Appetit- oder Gewichtsverlust verursachen können in der Vorgeschichte	
	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 - Packungsbeilage Abschnitt 2 - Verschreibungspflichtiges Medikament <p>Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Register für mit Fenfluramin behandelte Patienten
Fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verschreibungspflichtiges Medikament <p>Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <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
Off-Label-Anwendung (bei weiter gefassten pädiatrischen Epilepsien; Adipositas)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.1, 4.2, 4.4 - Packungsbeilage Abschnitte 1, 2 - Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: - CAP	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Arzneimittelanwendungsstudie für Fenfluramin in Europa - Europäische Studie zur Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung für Fenfluramin beim Dravet-Syndrom
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.2, 5.2 - Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - ZX008-1903: Phase 1, Open-Label, Single-Dose Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Tolerabilität, und Pharmakokinetik von ZX008 (Fenfluraminhydrochlorid) bei Personen mit unterschiedlichem Ausmaß hepatischer Beeinträchtigung
Quellen: (3)		

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.

3.4.5 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:

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 Januar 2023 (1)
- Produktinformation von Fenfluramin, Stand Januar 2023 (1)
- Risk Management Plan (3).

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. European Commission. Public Health - Union Register of medicinal products: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2023 [Stand: 07.02.2023]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230124158297/anx_158297_de.pdf.
2. European Medicines Agency. Assessment report Fintepla (EPAR); 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fintepla-h-c-3933-ii-0012-epar-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency. EU Risk Management Plan for Fintepla (Fenfluramine), RMP Version Number 2.11; 2022.

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 3-18 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 3-18 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 3-18: 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 der Fachinformation) 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 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</p>	ja

		<p>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 ESC und der ERS aus dem Jahr 2015 hinweist, wird empfohlen, die Behandlung mit Fenfluramin abzubrechen.</p> <p>Seiten 1 und 2; Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p>	
--	--	---	--

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Januar 2023 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Die in Tabelle 3-18 genannte ärztliche Leistung wird in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

EBM Stand: 1. Quartal 2023 (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 Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 1. Quartal 2023; 2023 [Stand: 04.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2023.pdf.