

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Fenfluramin**

**Neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom,  
≥ 2 Jahre**

Nutzenbewertung vom 15. Mai 2023

Datum des Amendments: 28. Juni 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund .....	5
2 Fragestellung .....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Klinischer Gesamteindruck mittels Clinical Global Impression – Improvement .....	6
Referenzen .....	7

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klinischer Gesamteindruck: Responderanalysen zur Veränderung im Clinical Global Impression – Improvement; Studie 1601-Teil 1 .....	6
Tabelle 2: Verzerrungspotential des CGI-I der Studie 1601-Teil 1.....	7

## **Abkürzungsverzeichnis**

CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund

Fenfluramin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren.

Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ZX008-1601, Teil 1 (nachfolgend Studie 1601-Teil 1 genannt) für die Nutzenbewertung herangezogen. Es handelt sich bei der Studie 1601-Teil 1 um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallel-gruppensdesign (1:1:1) der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen von Fenfluramin gegenüber Placebo bei Kindern und Erwachsenen zwischen 2 und 35 Jahren mit LGS. Die Behandlungsdauer betrug einschließlich der Titrationsperiode 14 Wochen. Für die Nutzenbewertung ist der Behandlungsarm mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo relevant.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 26. Juni 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Als Reaktion auf Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme Responderanalysen zur Veränderung im Clinical Global Impression – Improvement für den Endpunkt klinischer Gesamteindruck vor, in denen die Häufigkeit motorischer Anfälle zu Baseline als Kovariate berücksichtigt wurde. Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse dieser Analysen.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die mit der Stellungnahme des pU eingereichten Responderanalysen der Studie 1601-Teil 1 zur Veränderung im Clinical Global Impression – Improvement, in denen die Häufigkeit motorischer Anfälle zu Baseline als Kovariate berücksichtigt wurde, dargestellt und bewertet.

### Liste verwendeten Quellen

Es wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU einschließlich Nachberechnungen [1]

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinischer Gesamteindruck mittels Clinical Global Impression – Improvement

In der Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotential der Ergebnisse zum Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) als unklar bewertet. Eine Unsicherheit resultierte aus den beobachteten Imbalancen in der Anfallshäufigkeit zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen. Der pU legte mit seiner Stellungnahme zusätzliche Responderanalysen zur Veränderung im CGI-I vor, in denen die Häufigkeit motorischer Anfälle zu Baseline als Kovariate im Analysemodell berücksichtigt wurde (Tabelle 1). Diese Analysen bestätigen die Ergebnisse der Analysen ohne entsprechende Adjustierungen. Damit wurde dieser Kritikpunkt aus der Nutzenbewertung ausgeräumt. Die aktualisierte Bewertung des Verzerrungspotentials ist in Tabelle 2 abgebildet.

*Tabelle 1: Klinischer Gesamteindruck: Responderanalysen zur Veränderung im Clinical Global Impression – Improvement; Studie 1601-Teil 1*

Studie 1601-Teil 1 <sup>1)</sup> Veränderung im CGI-I	Fenfluramin N = 87 <sup>2)</sup>	Placebo N = 87 <sup>2)</sup>	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>
<i>Leichte, starke oder sehr starke Verbesserung im CGI-I (jegliche Verbesserung)</i>			
Personen in der Auswertung, n (%)	80 (92)	81 (93)	1,68 [1,20; 2,35]; 0,0027
Personen mit Ereignis, n (%) <sup>4)</sup>	49 (61,3)	30 (37,0)	
<i>Starke oder sehr starke Verbesserung im CGI-I</i>			
Personen in der Auswertung, n (%)	80 (92)	81 (93)	7,14 [2,62; 19,42]; 0,0001
Personen mit Ereignis, n (%) <sup>4)</sup>	27 (33,8)	4 (4,9)	
<i>Verschlechterung im CGI-I</i>			
Personen in der Auswertung, n (%)	80 (92)	81 (93)	1,21 [0,50; 2,97]; 0,6716
Personen mit Ereignis, n (%) <sup>4)</sup>	9 (11,3)	8 (9,9)	

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> mITT-population

<sup>3)</sup> Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Behandlungsgruppe (Placebo, 0,2 mg/kg/Tag, 0,7 mg/kg/Tag), Häufigkeit zählbarer motorischer Anfälle zu Baseline und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg)

<sup>4)</sup> %-Angabe bezogen auf Personen in der Auswertung (=Personen ohne fehlenden Wert).

Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat.

Tabelle 2: Verzerrungspotential des CGI-I der Studie 1601-Teil 1

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Klinischer Gesamteindruck (CGI-I)	ja	ja <sup>1,2)</sup>	nein	ja <sup>3)</sup>	unklar

<sup>1)</sup> Auswertung in der mITT-Population. Die mITT-Population entspricht im vorliegenden Fall einer ITT-Population.

<sup>2)</sup> Personen mit fehlenden Werten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung des CGI-I bezogen auf die randomisierte Population beträgt jedoch 92 bzw. 93 %, sodass das Verzerrungspotential gering eingestuft wird

<sup>3)</sup> Ein erhöhtes Verzerrungspotential aufgrund eines Recall-Bias kann nicht ausgeschlossen werden. Die Erinnerungsperiode für den CGI-I betrug 3,5 Monate.

Abkürzungen: CGI-I: Clinical Global Impression - Improvement-Scale; (m)ITT: (modified) Intention-to-treat.

## Referenzen

1. **Zogenix.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Fenfluramin [unveröffentlicht]. 05.06.2023.