



IQWiG-Berichte – Nr. 1095

Fenfluramin (Dravet-Syndrom) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-06
Version: 1.0
Stand: 28.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fenfluramin (Dravet-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2021

Interne Auftragsnummer

G21-06

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Eva Höfer
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Fenfluramin, Epilepsie – myoklonische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Fenfluramine, Epilepsies – Myoclonic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAO	Monoaminoxidase
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SCN1A	Sodium voltage-gated Channel Alpha Subunit 1 (Alpha-Untereinheit des spannungsaktivierten Natriumkanals Typ 1)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Fenfluramin ist ein Arzneimittel zur Behandlung des Dravet-Syndroms. Fenfluramin ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

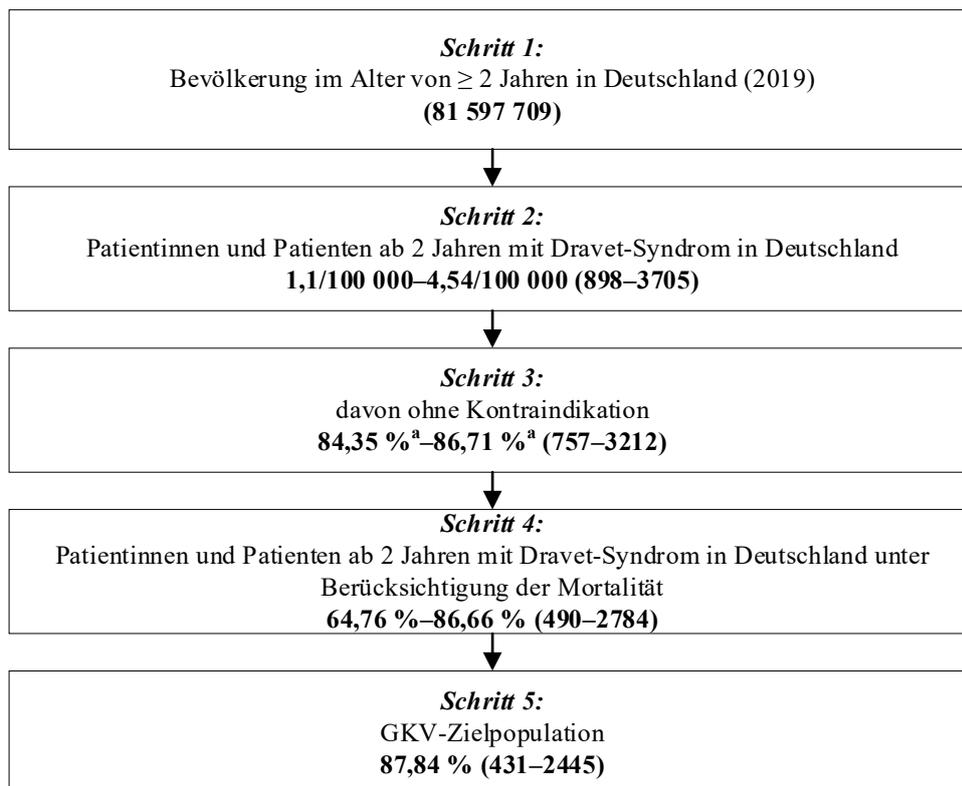
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Dravet-Syndrom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Fenfluramin bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika angewendet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1) Bevölkerung im Alter von ≥ 2 Jahren in Deutschland im Jahr 2019

Der pU gibt eine Zahl von 81 597 709 Personen ab 2 Jahren im Jahr 2019 in Deutschland an. Diese stimmt mit den Angaben zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes nach Altersjahren des Statistischen Bundesamtes auf Basis des Mikrozensus 2011 zum Stichtag 31.12.2019 überein [3].

Schritt 2) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland

Der pU führt eine fokussierte Literaturrecherche in MEDLINE durch und identifiziert damit 6 relevante Publikationen [4-9], wovon 3 [5,6,9] gemäß pU Angaben zur Prävalenz enthalten.

Der pU bildet aus den in 2 dieser 3 Studien aus Dänemark, Schweden und den USA berichteten Prävalenzschätzungen eine Spanne. Die untere Grenze gewinnt der pU aus der Publikation von Reaven et al. (2019) [9], einer Routinedatenanalyse von ungefähr 90 Mio. US-amerikanischen Privat- sowie Medicaid-Versicherten zwischen 2010 und 2015. Die Autorinnen und Autoren versuchten aus Fällen mit epileptischen Notfallbehandlungen und weiteren diagnose- und verordnungsbezogenen Ein- und Ausschlusskriterien 3 Gruppen zu differenzieren: Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose und Epilepsie, mit Lennox-Gastaut Symptom oder Dravet Syndrom. Sie identifizierten 989 Versicherte zwischen 0 und 69 Jahren mit Dravet-Syndrom. Dies entspricht insgesamt einer Prävalenz von 1,1/100 000 Fällen. Dabei betrug das Durchschnittsalter der untersuchten Betroffenen in der Gruppe der privat Versicherten 12 Jahre (Standardabweichung: 10,8 Jahre) und in der Gruppe der Medicaid-Versicherten 17 Jahre (Standardabweichung: 15,5 Jahre). Die obere Grenze der eigenen Prävalenzschätzung entnimmt der pU einer retrospektiven Studie von Bayat et al. (2015) [6], in die Kinder in Dänemark mit positiver Mutation des Gens der Alpha-Untereinheit des spannungsaktivierten Natriumkanals Typ 1 (SCN1A) einbezogen wurden. Betrachtet wurde hierbei eine 6-Jahres-Geburtskohorte aus den Jahren 2004 bis 2009 von Kindern im Alter von 4 bis 9 Jahren. Die Gesamtzahl der Geburten in diesem Zeitraum betrug 388 207 und es traten 17 Fälle mit Dravet-Syndrom mit bestätigter SCN1A-Mutation auf. Bayat et al. schätzten demnach eine Geburtenprävalenz des Dravet-Syndroms infolge der SCN1A-Mutation in Höhe von mindestens 1/22 000 (entsprechend rund 4,54 Fälle auf 100 000) Kinder.

Angewendet auf die in Schritt 1 ermittelte Personenzahl ermittelt der pU somit eine Spanne von 898 bis 3705 Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in Deutschland.

Der pU weist darauf hin, dass er mit der Angabe dieser Spanne möglichen Unsicherheiten Rechnung trägt, die sich beispielsweise aus unterschiedlichen Operationalisierungen ergeben könnten. Darüber hinaus seien keine geschlechtsspezifischen Unterschiede oder altersspezifischen Besonderheiten bekannt, die berücksichtigt werden müssten.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikationen

Der pU weist darauf hin, dass laut Fachinformation von Fenfluramin [2] in den folgenden Fällen Kontraindikationen bestehen:

- Vorliegen einer Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienz oder einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) als kardiovaskuläre Erkrankungen,
- bestehende Hypersensitivität gegenüber Fenfluramin oder einem der Hilfsstoffe,
- Verabreichung von Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern weniger als 14 Tage vor der 1. Gabe von Fenfluramin aufgrund eines erhöhten Risikos für ein Serotonin-Syndrom.

Für die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom liegen laut pU nur belastbare Daten aus den beiden pivotalen Fenfluramin-Studien „Studie 2“ (ältere Bezeichnung der Studie: ZX008-1504 Kohorte 2) und „Studie 1“ (prospektive Zusammenlegung der Studien ZX008-1501 und ZX008-1502) vor. Nach Angaben des pU wurden auf Basis von Echokardiografie-Befunden 13,29 % (23 von 173) der für die Studie 1 bzw. 15,65 % (18 von 115) der für die Studie 2 gescreenten Patientinnen und Patienten nicht randomisiert. Der pU geht somit davon aus, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienz oder eine PAH vorliegt.

Da eine Hypersensitivität gegen Fenfluramin oder einem der Hilfsstoffe in der Regel vor Therapiebeginn nicht festzustellen sei, würde die Zielpopulation laut pU hierdurch zunächst nicht eingeschränkt. Zudem seien Hypersensitivitäten gegen die Studienmedikation in den genannten pivotalen Studien selten gewesen und hätten in keinem Fall zum Studienabbruch geführt.

Der pU zieht somit den Anteil von 15,65 % der Patientinnen und Patienten von der in Schritt 2 ermittelten Untergrenze (808 Patientinnen und Patienten) und den Anteil von 13,29 % Patientinnen und Patienten von der zuvor ermittelten Obergrenze (3709 Patientinnen und Patienten) ab und berechnet eine Spanne von 757 bis 3212 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland unter Berücksichtigung der Mortalität

Nach Angaben des pU beziehen sich beide zur Herleitung der Prävalenzspanne herangezogenen Studien [6,9] auf eine Population von Kindern und Jugendlichen. Um die Anzahl älterer Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom abzuschätzen, errechnet der pU daher relative Überlebensraten für über 20-jährige Betroffene mit Dravet-Syndrom.

Hierzu entnimmt er zunächst aus der Publikation von Cooper et al. [10] die Mortalitätsrate für das Dravet-Syndrom. Cooper et al. untersuchten 100 Fälle von Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom. Auf Basis von 1073 berücksichtigten Personenjahren zwischen 2001 und 2015 errechneten die Autorinnen und Autoren eine Mortalitätsrate für das Dravet-Syndrom von 15,84 pro 1000 Personenjahre (98 %-Konfidenzintervall: [9,01; 27,85]) bezogen auf Kinder und Jugendliche bis zum 20. Lebensjahr. Nach Angaben des pU gleicht er diese mit den altersspezifischen Sterberaten der australischen Gesamtbevölkerung ab und ermittelt so die Sterberaten von Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom bis 20 Jahren. Hieraus

errechnet er schließlich Überlebensraten für Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom über 20 Jahren in einer Spanne von 64,76 % bis 86,66 %. Angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Patientenzahl errechnet der pU eine Spanne von 490 bis 2784 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Der pU geht davon aus, dass die relativen altersspezifischen Sterberaten der über 20-jährigen Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom überdurchschnittlich hoch und sowohl die Unter- als auch die Obergrenze der Zielpopulation somit überschätzt seien.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Auf Basis eines GKV-Anteils im Jahr 2019 von 87,84 % [11,12], der auch für das Jahr 2020 angenommen wird, ermittelt der pU eine Spanne von 431 bis 2445 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nicht vollständig nachvollziehbar. Aufgrund methodischer Unklarheiten ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland

Bei den als Ergebnis der Literaturrecherche identifizierten Studien aus Dänemark, Schweden und den USA [5,6,9] wurden unterschiedliche Altersgruppen betrachtet, verschiedene Erhebungsmethoden verwendet und unterschiedliche Operationalisierungen vorgenommen, wodurch Unsicherheit entsteht.

Beispielsweise wurden bei der Studie von Bayat et al. (2015) [6], die ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen eine SCN1A-Genmutation nachgewiesen worden ist, vermutlich nicht alle Betroffenen mit Dravet-Syndrom erfasst. Die Autorinnen und Autoren weisen in ihrer Publikation selbst darauf hin, dass ihre Prävalenzschätzung und auch die in der Literatur berichteten Angaben unterschätzt sein könnten, weil einige Mutationen mittels konventionell genutzter Methoden nicht entdeckt werden könnten.

Der pU berücksichtigt aus den eingeschlossenen Studien die jeweils minimale und maximale identifizierte Prävalenzangabe im Rahmen einer Spanne, wodurch die Unsicherheit in diesem Schritt grundsätzlich berücksichtigt wird.

Die Untergrenze der Prävalenzspanne liegt im Abgleich zu der vergleichbaren Patientengruppe aus einer vorherigen Bewertung zu Cannabidiol aus dem Jahr 2020 [13] deutlich niedriger. Dies liegt daran, dass der pU hier – anders als der pU im damaligen Dossier – die Prävalenzangabe aus der Publikation von Reaven et al. (2019) [9] bei der Bildung der Spanne berücksichtigt.

Zu Schritt 3) Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikationen

Zum Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen eine Kontraindikation aufgrund einer Verabreichung von MAO-Hemmern weniger als 14 Tage vor der 1. Gabe von Fenfluramin vorliegt, macht der pU keine Angaben.

Zu Schritt 4) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland unter Berücksichtigung der Mortalität

Der vom pU beschriebene Abgleich der aus der Studie von Cooper et al. (2016) [10] entnommenen Mortalitätsrate für Betroffene mit Dravet-Syndrom mit der Gesamtbevölkerung Australiens, um die Sterberaten von unter 20-jährigen Patientinnen und Patienten zu ermitteln, lässt sich rechnerisch nicht nachvollziehen. Des Weiteren weisen Cooper et al. [10] selbst darauf hin, dass die Größe der Kohorte mit 100 Patientinnen und Patienten relativ klein ist und ein möglicher Zuweisungsbias zur Überschätzung der Mortalitätsrate geführt haben könnte. Weiterhin ist es rechnerisch nicht nachvollziehbar, wie der pU aus den relativen Sterberaten für unter 20-jährige die Überlebensraten für über 20-jährige Patientinnen und Patienten von 64,76 % bis 86,66 % errechnet, da hierzu Angaben im Dossier fehlen.

Der pU berücksichtigt die von ihm vermutete Mortalität sowohl bei der Obergrenze als auch bei der Untergrenze. Es ist jedoch zu beachten, dass nicht alle 3 zur Bildung der Prävalenzspanne einbezogenen Studien [5,6,9] sich ausschließlich auf eine Population von Kindern und Jugendlichen beziehen, wie vom pU behauptet. Das Durchschnittsalter der vom Dravet-Syndrom betroffenen Versicherten in der Studie von Reaven et al. [9], aus welcher er in Schritt 2 die Prävalenzangabe für die Untergrenze entnimmt, beträgt in den 2 Subpopulationen zwar 12 bzw. 17 Jahre, jedoch wurden Patientinnen und Patienten von 0 bis 62 bzw. 69 Jahren in die Auswertung seitens der Autorinnen und Autoren einbezogen. Die Berücksichtigung der Mortalität ist somit für diese bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzung aus der Publikation von Reaven et al. [9] nicht notwendig.

Darüber hinaus ergibt sich durch die pauschale Übertragung eines Anteilswertes für Todesfälle, der auf Basis von einer Patientengruppe mit umgrenzten Alter gewonnen wurde, auf alle Altersgruppen Unsicherheit.

Insgesamt ist somit die ermittelte Spanne der Patientinnen und Patienten in diesem Schritt in der Untergrenze tendenziell unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet.

Die Untergrenze der vom pU angegebenen Sterberaten aus diesem Schritt liegt im Abgleich zum vergleichbaren Schritt aus einer vorherigen Bewertung zu Cannabidiol aus dem Jahr 2020 [13] deutlich niedriger.

Gesamtbewertung

Bei den identifizierten Studien zur Ermittlung der Prävalenzspanne in Schritt 2 bestehen Unsicherheiten insbesondere in Hinblick auf die unterschiedliche Methodik. Weiterhin bestehen rechnerische sowie methodische Unklarheiten bei der Bestimmung der

Überlebensraten in Schritt 4. Die Berücksichtigung der Mortalität bei der Untergrenze ist nicht notwendig und führt somit tendenziell zu einer Unterschätzung. Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt in der Untergrenze tendenziell unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der laut 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018, Variante G2L2W2) [14] moderat ansteigenden Bevölkerungszahl von 83,36 Millionen im Jahr 2020 auf 83,63 Millionen in Deutschland bis zum Jahr 2026, geht der pU davon aus, dass sich die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in den nächsten 5 Jahren nicht bedeutend ändern wird. Er geht dabei von im Verlauf konstanten und in Schritt 2 als Spanne ermittelten Prävalenzraten aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Fenfluramin von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation [2] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Für die Ermittlung der Untergrenze des Jahresverbrauches (1029 mg) verwendet der pU das Durchschnittsgewicht eines 2-jährigen Kindes (14,1 kg) gemäß den Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen der Bevölkerung aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) (Stand: 2017) [15] sowie der in der Fachinformation [2] genannten Anfangsdosierung von täglich 0,2 mg/kg. Diese kann laut Fachinformation im Einzelfall auch als Erhaltungstherapie ausreichend sein. Für die Obergrenze des Jahresverbrauchs (9490 mg) setzt der pU korrekt gemäß Fachinformation [2] die Tageshöchstdosis von 26 mg für Patientinnen und Patienten, die kein Stiripentol einnehmen, an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fenfluramin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Der pU legt seiner Berechnung 120-ml-Flaschen zugrunde. Unter Berücksichtigung einer wirtschaftlicheren Packungsgröße (360-ml-Flaschen) ergeben sich in der Obergrenze niedrigere Arzneimittelkosten. Die Untergrenze liegt in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist korrekt darauf hin, dass gemäß Fachinformationen [2] regelmäßige Echokardiografie-Überwachungen erfolgen müssen. Als Untergrenze der Spanne der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen setzt der pU deshalb die Zusatzpauschale Kinderkardiologie bzw. Kardiologie (EBM-Ziffern 04410 bzw. 13545) an, in der jeweils die Duplex-Echokardiografie-Untersuchung (EBM-Ziffer 33022) als obligate Leistung beinhaltet sind. Dabei geht er in der Untergrenze von 1 Echokardiografie-Überwachung pro Jahr aus, die der in der Fachinformation empfohlenen Anzahl der Überwachungen nach dem 2. Jahr entspricht [2].

Als Obergrenze setzt er zusätzlich zur jeweiligen Zusatzpauschale für Kinder und Erwachsene die Grundpauschale für Versicherte vom 6. bis zum 59. Lebensjahr (EBM-Ziffer 13541) sowie 3 Behandlungen im Jahr (1-mal vor Behandlungsbeginn und 2-mal im 1. Jahr [2]) an.

Unter Berücksichtigung der Grundpauschale für Versicherte bis zum 5. Lebensjahr für die Untergrenze ergeben sich bei 1 Echokardiografie-Untersuchung pro Jahr geringfügig höhere Kosten in der Untergrenze. Die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet für die Therapie mit Fenfluramin Jahrestherapiekosten in Höhe von 9482,25 € bis 86 985,41 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Auf Basis einer wirtschaftlicheren Packungsgröße ergeben sich in der Obergrenze niedrigere Arzneimittelkosten. Die Untergrenze zu den Kostenangaben liegt in einer plausiblen Größenordnung.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben zu Versorgungsanteilen.

Er weist lediglich auf die in Abschnitt 4.3 der Fachinformation [2] genannten Kontraindikationen von Fenfluramin hin.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass die Behandlung mit Fenfluramin grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolgen wird. Lediglich im Fall einer Hospitalisierung würde eine stationäre Weiterbehandlung infrage kommen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Fenfluramin	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	431 bis 2445	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nicht vollständig nachvollziehbar. Aufgrund nicht notwendiger Berücksichtigung der Mortalität bei der Untergrenze sowie methodischer Unklarheiten ist die Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in der Untergrenze tendenziell unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Fenfluramin	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	9 400,04– 86 667,02	82,21–318,39	0	9482,25– 86 985,41	Auf Basis einer wirtschaftlicheren Packungsgröße ergeben sich in der Obergrenze niedrigere Arzneimittelkosten. Die Untergrenze liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung.
<p>a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Zogenix ROI. Fachinformation Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland nach Altersjahren, Stichtag: 31.12.2019 [online]. 2021 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
4. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135(Pt 8): 2329-2336. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/aws151>.
5. Rosander C, Hallböök T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(7): 628-633. <https://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12709>.
6. Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015; 56(4): e36-39. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.12927>.
7. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics* 2015; 136(5): e1310-1315. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-1807>.
8. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142(8): 2303-2318. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awz195>.
9. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD et al. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav* 2019; 93: 65-72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.045>.
10. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016; 128: 43-47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006>.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand, 31.12.2019 [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html;jsessionid=52495ACBF80373382E3AD7275D4F7393.internet8711>.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (Dravet-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung);

Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2021]. URL:

https://www.iqwig.de/download/g20-24_cannabidiol_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 [online]. 2019. URL:

<https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12421#abreadcrumb>.

15. Gesundheitsberichterstattung. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg).

Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2020. URL:

<http://www.gbe-bund.de>.