

Fenfluramin (Lennox-Gastaut-Syndrom)

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The top portion of the bar is a solid dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG'. The bottom portion consists of 18 individual segments in various shades of blue and grey.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-03

Version: 1.0

Stand: 08.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1553

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.02.2023

Interne Projektnummer

G23-03

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

- Florian Heinen, Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Klinikum der Universität München (LMU), München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Min Ripoll
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren
- Kathrin Wohlföhner

Schlagwörter

Fenfluramin, Lennox-Gastaut-Syndrom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Fenfluramine, Lennox Gastaut Syndrome, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	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 B, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	6
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	7
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	8
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)....	8
3.2.1 Behandlungsdauer.....	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten	9
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	10
3.2.7 Versorgungsanteile.....	11
4 Literatur	12
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Fenfluramin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

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

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

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.02.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten

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

außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Dossierbewertung 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.

1.3 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 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 und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Lennox-Gastaut-Syndrom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Fenfluramin gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet 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 angewendet.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland (2023)	-	84 476 000 ^a
2	Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland	98,11	82 879 758
3	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland (2,89 bis 6,50 Patientinnen und Patienten pro 100 000 Personen)	-	2395–5387
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,05	2109–4744

a. Es handelt sich hier um eine gerundete Angabe.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2023

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf die Angaben zum Bevölkerungsstand der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2023 (Basis 31.12.2021, Variante 2, G2-L2-W2 – moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung). Demnach beträgt die Gesamtbevölkerung in Deutschland rund 84 476 000 Einwohner [3].

Schritt 2: Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland

Gemäß den Angaben des pU betrug der Anteil der Bevölkerung im Alter von unter 2 Jahren in Deutschland 1,89 % im Jahr 2021 [4]. Im Umkehrschluss setzt der pU einen Anteil von 98,11 % für die Bevölkerung in Deutschland im Alter ab 2 Jahren an und überträgt diesen auf Schritt 1. Als Ergebnis ermittelt der pU 82 879 758 Personen im Alter ab 2 Jahren in Deutschland.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland

Der pU führt eine fokussierte Literaturrecherche in MEDLINE durch und identifiziert damit 14 Publikationen mit Angaben zur Prävalenz, wovon 2 [5,6] gemäß den Angaben des pU die Prävalenzraten auf Basis eines eng definierten Lennox-Gastaut-Syndroms ermittelt haben. Der pU bildet aus den in diesen Studien [5,6] berichteten Prävalenzschätzungen eine Spanne:

Die Untergrenze in Höhe von 2,89 je 100 000 Personen gewinnt der pU aus der Publikation von Chin et al. (2021) [5] einer retrospektiven Kohortenstudie, welche als Datengrundlage die Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLD Datenbank aus dem Vereinigten Königreich verwendet. Diese beinhaltet im Jahr 2019 13,7 Millionen elektronische Patientenakten. Im CPRD wird die Read-Codierung verwendet, ein von Dr. James Read entwickeltes System, das mehr als 100 000 Codes für klinische Ereignisse in der Grundversorgung enthält und ähnlich strukturiert wurde wie die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD). Auf Basis des Read-Codes F250500 wurden von den im Jahr 2017 eingeschlossenen lebenden Personen (n = 2 847 249) im Rahmen der engeren Definition bei 74 eine bestätigte Diagnose mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom nachgewiesen. Nach einer Standardisierung auf die CPRD-Population ergibt sich eine Prävalenz von 2,89 je 100 000 Personen. Zusätzlich bildeten die Autorinnen und Autoren im Rahmen einer breiteren Definition wahrscheinliche aber nicht bestätigte Fälle (4,2 je 100 000 Personen) ab. Solche Fälle mussten Epilepsie-Diagnosen (ausgeschlossen F250500) aufweisen und Rufinamid innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung (ausgeschlossen Stiripentol oder Kaliumbromid) verschrieben bekommen haben.

Die Obergrenze der Prävalenzspanne in Höhe von 6,50 je 100 000 Personen entnimmt der pU der Publikation von Strzelczyk et al. (2021) [6]. Als Datengrundlage für diese Routinedatenanalyse diente die Vilua Datenbank, welche sich aus Krankenkassendaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland der Jahre 2007 und 2016 zusammensetzt. Die Daten wurden nach einer Alters- und Geschlechtsadjustierung auf alle GKV-Versicherten hochgerechnet.

Aufgegriffen wurden die Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom im Referenzjahr 2016 über folgende Kriterien:

- mindestens 1 im Studienzeitraum dokumentierte 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) vor dem 6. Lebensjahr und
- Ausschluss der Patientinnen und Patienten, die mit Dravet-Syndrom klassifiziert wurden, sowie
- zusätzlich im selben Jahr mindestens eine codierte Verordnung von Rufinamid oder Felbamat oder
- eine Therapie mit mindestens 2 verschiedenen Antiepileptika und mindestens 1 Diagnose einer Entwicklungsverzögerung und keine codierte spezifische andere Erkrankungsursache.

Zusätzlich bildeten die Autorinnen und Autoren Fälle auf Grundlage einer breiter gefassten Definition ab (39,2 je 100 000 Personen). Im Vergleich zur oben dargestellten engeren Definition galt hier die zeitliche Einschränkung der Diagnose auf vor dem 6. Lebensjahr nicht.

Durch Übertragung der Prävalenzraten (2,89 [5] und 6,50 [6] je 100 000 Personen) auf das Ergebnis aus Schritt 2 ermittelt der pU eine Spanne von 2395 bis 5387 Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Auf Basis eines GKV-Anteils im Jahr 2021 von 88,05 % [7,8] ermittelt der pU eine Spanne von 2109 bis 4744 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze mit Unsicherheit versehen und in der Obergrenze unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 3) Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland

Aus den beiden Publikationen entnimmt der pU jeweils den niedrigen Prävalenzschätzer, in dem die Operationalisierung des Lennox-Gastaut-Syndroms enger gefasst wird. Dieses Vorgehen führt grundsätzlich zu einer höheren Diagnosesicherheit mit weniger falsch-positiven Fällen, kann aber gleichzeitig auch zu einer Unterschätzung führen.

In der vom pU herangezogenen Quelle für die Untergrenze [5] wird einerseits auf eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz hingewiesen. Als Gründe dafür werden mögliche

Fehlkodierungen und Unterdiagnosen genannt. Andererseits merken die Autorinnen und Autoren an, dass eine Diagnosevalidierung (z. B. durch Elektroenzephalogramm oder Bildgebung) nicht erfolgen konnte. Hieraus entsteht Unsicherheit.

Die Obergrenze der Prävalenzspanne entnimmt der pU der GKV-Routinedatenanalyse von Strzelczyk et al. (2021) [6], in welcher Angaben dazu fehlen, wie die Betroffenen mit Dravet-Syndrom klassifiziert wurden. Es wird außerdem nicht beschrieben, wie eine Zwei- oder Mehrfachkombinationstherapie operationalisiert wurde und von einem Therapiewechsel von einem Wirkstoff zu einem anderen Wirkstoff im Betrachtungszeitraum abgegrenzt wurde. Des Weiteren lässt sich trotz einer vorgenommenen Adjustierung nach Alter und Geschlecht die Repräsentativität der Datenbasis für die gesamte GKV, welche 5 % der gesetzlich Versicherten abdeckt, für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten und ist dadurch mit Unsicherheit behaftet.

Darüber hinaus führt das Kriterium einer vorliegenden Epilepsiediagnose im Alter von < 6 Jahren im Studienzeitraum dazu, dass ältere Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom sowie diejenigen mit einer späteren Diagnose aus der Studienpopulation ausgeschlossen werden.

Einordnung in vorangegangene Verfahren

Im Verfahren von Cannabidiol aus dem Jahr 2021 [9] in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wurden 2566 bis 22 824 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation angegeben, wobei die Untergrenze als unsicher und die Obergrenze als Überschätzung bewertet wurde. Im Vergleich dazu liegt die jetzige Untergrenze der Patientenzahl (2109 Patientinnen und Patienten) niedriger, obwohl das Anwendungsgebiet von Cannabidiol aufgrund des erforderlichen Kombinationspartners Clobazam eingeschränkter formuliert ist. Dies liegt daran, dass der pU hier die Prävalenzangabe (2,89 je 100 000 Personen) aus der Publikation von Chin et al. (2021) [5] berücksichtigt, während der pU im damaligen Dossier die Prävalenzangabe (6 je 100 000 Personen) aus der Publikation von Kramer et al. (1998) und von Steffenburg et al. (1998) berücksichtigt [9]. Die jetzige Untergrenze ist trotz der oben beschriebenen Limitationen somit vor dem Hintergrund aktueller Daten angemessener.

Die jetzige Obergrenze (4744 Patientinnen und Patienten) liegt deutlich unter der Obergrenze von Cannabidiol [9]. Vor dem Hintergrund der Einschränkung der Zielpopulation von Fenfluramin auf diejenigen mit einer Epilepsiediagnose vor Abschluss des 6. Lebensjahres im Studienzeitraum stellt die Obergrenze von Cannabidiol eine genauere Schätzung dar.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018, Variante 2, G2-L2-W2 – moderate Entwicklung der

Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [3] und einem Bevölkerungswachstum in Deutschland von ca. 83,5 Millionen im Jahr 2023 auf ca. 85,0 Millionen bis zum Jahr 2027, geht der pU davon aus, dass sich die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom in den nächsten 5 Jahren nicht signifikant ändern wird. Er geht dabei von den in Schritt 3 als Spanne ermittelten Prävalenzraten aus sowie davon, dass diese im Verlauf konstant bleiben.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: 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 einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	2109–4744	Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze mit Unsicherheit versehen und in der Obergrenze unterschätzt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Fenfluramin entsprechen der Fachinformation [2]. Fenfluramin wird 2-mal täglich verabreicht.

Der pU geht für Fenfluramin von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Der Verbrauch von Fenfluramin richtet sich nach dem Körpergewicht.

Gemäß Fachinformation [2] beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis 26 mg. Diese ist unter Berücksichtigung der Erhaltungsdosis von 0,35 mg/kg 2-mal täglich bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 37,5 kg erreicht.

Für die Ermittlung der Untergrenze des Jahresverbrauches (963,6 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) [10] sowie der in der Fachinformation [2] genannten Anfangsdosierung von täglich 2-mal 0,1 mg/kg.

Für die Obergrenze des Jahresverbrauchs (9636 mg) setzt der pU korrekt gemäß Fachinformation [2] die Tageshöchstdosis von 2-mal 13 mg an.

Gemäß Fachinformation [2] rundet der pU die berechneten Dosen auf den nächstgelegenen Skalierungsschritt.

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 01.02.2023 wieder.

Der pU legt aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von 3 Monaten nach Anbruch der Flasche [2] für seine Kostenberechnung der Untergrenze die 60 ml-Flasche zugrunde. Für die Obergrenze legt er die 360 ml-Flasche zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist korrekt darauf hin, dass gemäß Fachinformationen [2] regelmäßige Echokardiografie-Überwachungen erfolgen müssen. Der pU setzt deshalb die Duplex-Echokardiografie-Untersuchung (EBM-Ziffer 33022) an. Dabei geht er von 1 Echokardiografie-Überwachung pro Jahr aus, die der in der Fachinformation empfohlenen Anzahl der Überwachungen nach dem 2. Behandlungsjahr entspricht [2].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Fenfluramin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 3474,02 € bis 33 284,23 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind plausibel.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie 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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fenfluramin	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	3438,74– 33 248,95	35,28	0	3474,02– 33 284,23	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen 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 in Ausnahmefällen, wie im Fall einer Hospitalisierung, würde eine stationäre Weiterbehandlung infrage kommen.

Der pU erläutert, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet noch weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen und daher davon auszugehen ist, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Fenfluramin behandelt werden, unter der angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bleiben wird.

4 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 R. O. I. Fachinformation Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand Januar 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Bevölkerungsentwicklung bis 2070: BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. 2022. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12421#abreadcrumb>.
4. U. C. B. Pharma. Eigene Berechnungen zur Epidemiologie des Lennox-Gastaut-Syndroms [unveröffentlicht]. 2022.
5. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F et al. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure* 2021; 91: 159-166. <https://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.025>.
6. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107647>.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (Lennox-Gastaut-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/g20-25_cannabidiol_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017. URL: 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=.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heinen, Florian	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?