

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Wirkstoff Glycopyrroniumbromid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. August 2017  
von 14:07 Uhr bis 15:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Proveca Limited:**

Herr Dr. Niederhoff

Frau Dr. Shaw

Herr Dr. Walzer

Herr Burgardt (Sträter Rechtsanwälte)

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO):**

Herr PD Dr. Steffen

Angemeldeter Teilnehmer vom **Dr. von Haunerschen Kinderspital München:**

Herr PD Dr. Schröder

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior

Herr Dr. Werner

Angemeldete **Dolmetscherinnen:**

Frau Chisholm

Frau Demircan

Beginn der Anhörung: 14:07 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Nachdem die organisatorischen Probleme hinsichtlich der Sitzordnung geklärt sind, begrüße ich Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35 a SGB V. Wir haben es hier mit dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung für Sialanar zu tun, ein PUMA-Arzneimittel, das eben auch über eine entsprechende pädiatrische Zulassung verfügt.

Basis unserer heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni dieses Jahres, die Ihnen vorliegt und zu der auch Stellungnahmen abgegeben worden sind, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, nämlich von Proveca Limited, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., vertreten durch Herrn Privatdozent Dr. Steffen, dann von Herrn Professor Lücke vom St. Josef-Hospital der Ruhr-Universität Bochum, von Herrn Professor Rostásy und Frau Dr. Hoglebe, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, dann von Herrn Privatdozent Dr. Schröder vom Dr. von Haunerschen Kinderspital München und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für unser Wortprotokoll, das wir führen, die Anwesenheit überprüfen, damit dies auch entsprechend protokolliert werden kann. Vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Proveca Limited, müsste zunächst Herr Dr. Niederhoff da sein – er ist da –, dann Herr Dr. Schleich – er ist nicht da –, dann Frau Dr. Shaw, Herr Dr. Walzer und Herr Burgardt – sie sind da. Als Dolmetscherinnen müssten da sein Frau Chisholm – das sind Sie – und Frau Demircan – jawohl, sie sitzt in der zweiten Reihe. Des Weiteren müsste für die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Herr Privatdozent Dr. Steffen da sein – ja –, dann für das Haunersche Kinderspital in München Herr Privatdozent Dr. Schröder – er sitzt auch da – sowie Herr Werner und Herr Rasch für den vfa. – Dann haben wir Sie alle aufgerufen; die zwei Dolmetscherinnen hatten wir, die habe ich abgehakt.

An dieser Stelle folgender Hinweis: Ich werde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte, bezogen auf Sialanar, hier vorzutragen, insbesondere bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG. Wichtig ist: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils den Namen und ebenso die entsprechende Funktion oder die entsprechende Gesellschaft nennen, die vertreten wird. Wenn die Dolmetscher wegen des Wortprotokolls übersetzen, dann bitte immer so in Stückchen, damit wir das hier auch entsprechend protokollieren können.

Für mich wäre interessant, wenn der pU in seiner einleitenden Stellungnahme darauf eingehen könnte, welche begleitende Therapie in den Studien angewendet worden ist und ob das in einem Bezug zur Versorgungsrealität und zur Versorgungspraxis steht. An die Kliniker hätte ich folgende Frage: Wir haben es hier mit einem PUMA zu tun; hinsichtlich des Sicherheitsprofils liegen sehr begrenzte Daten aus den Studien vor. Im EPAR wird darauf ja auch sehr ausführlich eingegangen. Langzeitdaten fehlen gänzlich, obwohl es sich um eine potenziell kontinuierliche Therapie handelt, klar. Deshalb wäre mir und uns allen sehr daran gelegen, wenn Sie eine Einschätzung zu dem Sicherheitsprofil geben könnten.

Aber zunächst einmal die Gelegenheit für den pharmazeutischen Unternehmer: Wer von Ihnen möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Shaw.

**Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan):** Meine Damen und Herren! Vielen Dank, Herr Professor Hecken! Ich möchte mich zunächst einmal bedanken, dass ich hier bei dieser Veranstaltung ein Eröffnungsstatement abgeben darf. Wenn meine Pausen für die Dolmetscherinnen nicht kurz genug sind, dann bitte ich Sie, dass sie mich darauf hinweisen. – Vielen Dank.

Ich möchte zunächst einmal meinen Kollegen Herrn Dr. Carsten Niederhoff vorstellen – er ist von seiner Ausbildung her Biochemiker und auch der Landesleiter hier in Deutschland –, dann Herrn Claus Burgardt von der Anwaltskanzlei Sträter Rechtsanwälte mit einem Schwerpunkt im Medizinrecht; er ist ein Berater für Proveca. Dr. Stefan Walzer ist Gesundheitsökonom und hat an der Nutzenbewertung an diesem Dossier gearbeitet. Mein Name ist Dr. Helen Shaw; ich bin Ärztin und die Leiterin und Mitbegründerin von Proveca.

Proveca ist ein kleines pharmazeutisches Unternehmen aus Großbritannien; es wurde gegründet, um die medizinischen Bedarfe abzudecken, die bisher nicht abgedeckt worden sind, für Arzneimittel, die mit einer besonderen Zusammensetzung und Genehmigung für die pädiatrische Bevölkerung in Europa bestimmt sind, hauptsächlich durch die PUMA-Regulierungsrouten. Das Team von Proveca war zum Beispiel auch für die erste PUMA-Genehmigung verantwortlich, und das war für Buccolam.

Professor Hecken, wie wir bereits gesagt haben, sind wir hier heute anwesend, um über Sialanar zu sprechen. Sialanar ist das erste Arzneimittel mit einer Genehmigung für die Behandlung einer chronischen Sialorrhö in Europa. Es ist indiziert bei einer symptomatischen Behandlung von krankhaft erhöhtem Speichelfluss bei Kindern und auch Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen.

Um den Kontext der Anwendung und auch die Einordnung von Sialanar zu verstehen, ist es wichtig, dass man die Patientenpopulation und auch die Erkrankungen beschreibt, die damit behandelt werden. Neurologische Erkrankungen bei Kindern umfassen eine weite Bandbreite von Erkrankungen. Das häufigste ist dabei Cerebralparese. Es gibt auch weniger gewöhnliche Ursachen, zum Beispiel genetische Erkrankungen, das Angelman-Syndrom und das Rett-Syndrom, sowie Hirntraumata und Hirntumore. Diese Erkrankungen gehen häufig mit unterschiedlichen Co-Erkrankungen einher.

Diese Co-Erkrankungen umfassen zum Beispiel Lernschwierigkeiten, Probleme mit Muskeltonus, Bewegungen und Laufen, Sprechen und Kommunikation, Magen-Darm-Erkrankungen und Schluckbeschwerden. Jedes Kind ist individuell und auch ganz unterschiedlich betroffen. Es gibt Kinder mit milden Erkrankungserscheinungen bis hin zu solchen mit sehr schweren Behinderungen. Auch die Co-Erkrankungen rangieren von mild bis zu sehr schwer, je nach Kind unterschiedlich. Aber allgemein kann man sagen: Je schwerwiegender die Erkrankung ist, umso häufiger sind auch die Co-Erkrankungen und umso häufiger sind die Behinderungen.

Das trifft auch auf die Co-Erkrankungen zu, zum Beispiel die Schluckerkrankungen. Das führt zu der Indikation, an der wir interessiert sind; das ist die Sialorrhö. Die Sialorrhö bezeichnet den unbeabsichtigten Verlust von Speichel durch die Lippen und kann auch von mild bis sehr schwer variieren, bis hin zu profus.

Wir alle haben schon Kinder gesehen, die einen erhöhten Speichelfluss haben; das ist normal bei Kindern unter drei Jahren, vor allen Dingen, wenn sie essen. Einige haben sicherlich auch schon behinderte Kinder gesehen, die sehr viel Speichel produzieren. Aber das ist normalerweise eine Population, die wir nicht sehen. Diejenigen Kinder, für die Sialanar angemessen ist, sind normalerweise sehr schwer behindert mit mehrfachen Erkrankungen und benötigen individuelles Management. Einige davon sind bettlägerig oder benutzen einen Rollstuhl. Sie sind unfähig, alles zu verstehen oder überhaupt zu kommunizieren, haben eine doppelte Inkontinenz, Verhaltensstörungen, schwierige Lernprobleme und auch sehr schlechten Schlaf.

Das zusätzliche Symptom von Sialorrhö ist ein zusätzliches Problem für das Kind, aber auch für die Pflegeperson; denn ein krankhaft gesteigerter Speichelfluss kann zu mazerierter oder infizierter Haut um die Lippen und um den Hals herum führen. Das kann dazu führen, dass Konversationshilfsmittel zerstört werden, weil sie ständig nass sind; das erhöht das Risiko auf Aspiration oder auch von Erkrankungen der Atemwege, und das kann auch zu dem versteckten Trauma von Scham und einer sozialen Isolierung des Kindes und der Familie führen.

Ein typisches Kind, für das eine Behandlung mit Sialanar angebracht wäre und das unter Sialorrhö leidet, hat normalerweise komplexe medizinische Bedürfnisse, und jedes einzelne braucht Behandlung und muss auch gemanagt werden. Cerebralparese oder genetische Erkrankungen können nicht geheilt werden; die Kinder brauchen ihr ganzes Leben lang kontinuierliche Behandlung für alle Erkrankungen. Das ist auch als Best-Supportive-Care bekannt, die bestmögliche unterstützende Behandlung. Das bedeutet, das kann mehrere Formen annehmen, je nach Kind und je nach Ausprägung der damit verbundenen Symptome. Auch die Behandlung und die Fürsorge werden auf jedes Kind abgestimmt und haben auch individuelle Resultate. Vor Sialanar gab es keine genehmigten Produkte für die Behandlung von Sialorrhö.

Im Allgemeinen erhalten diese Kinder eine oder mehrere Physiotherapien, Arzneimitteltherapien für Symptome wie spastische Lähmungen, Verstopfungen oder Infektionen, eine Sprech- und Sprachtherapie und manchmal auch funktionelle Dysphagietherapie, die für Erwachsene empfohlen wird. Dazu gehört, dass der Mund mit einem Lappen abgewischt wird und der Kopf und der Hals positioniert werden. Das bedeutet, dass die BSC, also diese Best-Supportive-Care, die Behandlung und auch das Management ist, das dazu führt, dass man das beste Resultat für den individuellen Patienten hat, und dies als Ganzes gesehen.

Sprech- und Sprachtherapie wird angewandt, damit man den Mund und auch die Kommunikation kontrollieren kann. Das hilft auch Kindern mit Essstörungen und Schluckbeschwerden. Das heißt, bei vielen Kindern ist die Sprach- und Sprechtherapie bereits so weit, dass sie schon ausreichend Verbesserungen auch beim Schlucken und auch bei dem erhöhten Speichelfluss bieten kann. Das trifft auch auf funktionelle Dysphagietherapie zu.

Aber die Sprech- und Sprachtherapie wie auch die funktionelle Dysphagietherapie helfen nicht immer bei einem krankhaft gesteigerten Speichelfluss, vor allen Dingen, wenn das Kind so behindert ist, dass es die Instruktionen nicht versteht und sie auch nicht ausführen kann. Das heißt, eine kleine Anzahl von Kindern wird trotz der BSC weiterhin unter Sialorrhö leiden, mit all den damit verbundenen medizinischen und psychologischen Komplikationen trotz der BSC. Das ist genau die Gruppe, für die Sialanar angebracht ist. Das ist eine Situation, in der sich nicht nur Deutschland befindet; vielmehr trifft das auch auf ganz Europa zu, auf den Fernen Osten, Australien und auch die USA. Aus diesem Grund können wir sicher sein, dass BSC auch bei den Versuchen in den USA zu Glycopyrroniumbromid weiter angewandt wurde, vor allen Dingen bei Kindern mit krankhaft gesteigertem Speichelfluss.

Das IQWiG hat als Schlussfolgerung aufgeführt, dass Sialanar keinen Zusatznutzen bei dieser Nutzenbewertung bietet. Diese Schlussfolgerung wurde abgegeben, weil die Vergleichstherapie, also diese Best-Supportive-Care, nicht explizit bei dieser Versuchsanordnung erwähnt worden ist; dann wurden diese Versuche als unnötig abgetan. Aber wie wir jetzt auch schon festgestellt haben, erhalten Kinder mit komplexen neurologischen Erkrankungen diese Zusatztherapien, diese Zusatzfürsorge, diese Best-Supportive-Care durchgängig, um das Kind mit all seinen Erkrankungen zu behandeln.

Diese Zusatzversorgung einzustellen, würde die Gesundheit des Kindes erheblich beeinträchtigen und auch die Resultate der Studie sehr negativ beeinflussen. Diese Zusatztherapien einfach aufhören

zu lassen, um einen Versuch für die Sialorrhö durchzuführen, ist sehr unwahrscheinlich; dafür könnte man auch keine Genehmigung einer Ethikkommission erhalten, überhaupt keine Genehmigung erhalten, und dies würde sicherlich auch in allen Publikationen der Studie erwähnt werden. Aus diesem Grund sind wir sicher, dass die Kinder in den Studien, auf die wir verwiesen haben, weiterhin Zusatztherapien erhalten haben.

Wenn man die Regeln so streng anwendet, dann verstehen wir, warum das IQWiG beschlossen hat, die gesamte Beweislage abzulehnen; aber indem Sie das tun, haben Sie auch die vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet. Eine solche Bewertung wurde durch die EMA vorgenommen; das hat dazu geführt, dass deren Rating in Bezug auf den Nutzen positiv ausgefallen ist: Im Jahre 2016 wurde eine PUMA-Genehmigung erteilt. Wir sind der Meinung, dass die Genehmigung von Sialanar als PUMA-Arzneimittel zeigt, dass die EMA durchaus akzeptiert hat, dass es ausreichend Beweise für die Wirksamkeit und auch den medizinischen Nutzen gibt. Wir möchten den G-BA bitten, dies bei seiner endgültigen Entscheidung in Bezug auf den Nutzen zu berücksichtigen.

Die einschlägigen Studien sind zwei acht Wochen dauernde randomisierte placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien, die von Zeller 2012a und Mier 2000 durchgeführt wurden. Sie wurden auch unterstützt durch eine 24-wöchige Sicherheitsstudie, eine Unbedenklichkeitsstudie von Zeller 2012 b. In der Studie von Zeller in Bezug auf die Wirksamkeit 2012a wurde Glycopyrroniumbromid in Bezug auf die Verbesserung der Symptome als wesentlich besser als das Placebo eingestuft. Das wurde auf der modifizierten 9-Punkte Teacher's Drooling Scale gemessen, und zu dem gleichen Ergebnis kam auch die Studie von Mier.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Sialanar das einzige genehmigte Arzneimittel für die Sialorrhö bei Kindern mit neurologischen Krankheiten ist, und auch als PUMA-Arzneimittel genehmigt ist. Dieses Medikament hat eine Zusammensetzung, die speziell auf die pädiatrische Population zugeschnitten ist: Es ist nutzerfreundlich in der Applikation und auch darauf ausgerichtet, sowohl dem Kind als auch der Pflegeperson zu nutzen. Es hat eine Wirksamkeit, die bewiesen worden ist, und auch ein Unbedenklichkeitsprofil, das sehr gut dokumentiert ist. Mit Sialanar haben wir das erste und das einzige hier in Deutschland genehmigte Arzneimittel für Kinder mit schweren Behinderungen, die zusätzlich unter sehr schwerwiegender Sialorrhö leiden. Wir haben die bestmöglichen Beweise in unserem Nutzenbewertungsdossier aufgeführt; aus diesem erschließt sich ein positiver Nutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Shaw, für diese sehr umfängliche Einführung. – Zunächst einmal brauchen wir überhaupt nicht darüber zu diskutieren, dass hier in diesem Raum irgendjemand sein könnte, der an der Behandlungsbedürftigkeit der jetzt in Rede stehenden Kinder zweifelt. Wir haben es hier mit sehr komplexen und sehr behandlungsbedürftigen Fällen zu tun, bei denen es darum geht, eben auch solche Symptomatiken bei ohnehin gesteigerter Morbidität effektiv behandeln zu können.

Dass die EMA die Wirksamkeit bestätigt hat, wird auch nicht infrage gestellt; das ist auch nicht unser Job. Vielmehr ist es unser Job, Folgendes zu überprüfen: Hat dieses Produkt, das von der EMA die Wirksamkeit bestätigt bekommen hat, einen sozialversicherungsrechtlichen Mehrwert gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Sie sehr umfänglich als BSC-Therapie in den verschiedensten Ausprägungen dargestellt haben und die je nach dem zugrundeliegenden neurologischen Krankheitsbild zur Anwendung kommt?

Da ist die spannende Frage nicht die ethische Frage, ob man ein Kind hier hätte unbehandelt lassen können, sondern diejenige, ob im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eben Best-Supportive-Care immer in der jeweils therapieoptimierten Art und Weise eingesetzt worden ist, so-

dass man dann am Ende bei den Limitationen, die wir kennen – – Deshalb haben wir ja auch eine gesetzliche Regelung, die bei PUMAs einen Evidenztransfer ermöglicht; dies sei einfach gesagt, damit der vfa das nicht noch einmal vorlesen muss. Deshalb ist eben die spannende Frage: Hat man hier tatsächlich BSC immer in der optimierten Ausprägung angewendet, oder hat man das nicht getan? Sie sagen, das waren so schwerkranke Kinder, da wird man das schon getan haben. Ich habe schon so oft in meinem Leben geglaubt, dass man irgendetwas so getan haben sollte, wie man es eigentlich tun sollte, und es war dann nicht so. Deshalb ist die Frage: Wie kann man das aus den Studienprotokollen dann eben extrahieren? Das ist der Punkt, nicht der Punkt, dass ich sage, irgendjemandem müsse eine Therapieoption vorenthalten werden. Das wäre ethisch hochproblematisch.

Dann ist für uns die spannende Rechtsfrage, worauf eben der Rechtsanwalt und auch der vfa hingewiesen haben: Welche Folgerungen ziehen wir mit Blick auf den PUMA-Status daraus? Wir haben ja gesetzlich die Limitation hier bei uns, dass wir Evidenztransfer nur bei PUMAs machen sollen, können, dürfen. Sie wissen, dass wir das auch bei pädiatrischen Arzneimitteln schon getan haben, die eben keine PUMA-Zulassung hatten, weil wir sagen: Es kann nicht von dem Zufall abhängen, ob man eine Anwendungsgebietsausweitung oder eine eigenständige PUMA-Zulassung hat. Da, so sagen wir immer, gibt es Dosisfindungsstudien, gibt es entsprechende übertragbare Evidenz oder gibt es wenigstens ein Minimum an Evidenz, das eben dem pädiatrischen Klientel Rechnung trägt.

Letzter Punkt, den ich ansprechen will, nur damit Sie das einfach sehen: Sie sagen, es gibt ein gesichertes Safety-Profil. Darauf äußere ich: Das sagt der EPAR aber nicht. Im EPAR wird ausdrücklich gesagt – das war die Frage, die ich an die Kliniker richten wollte –, das müsse man schon auch nachbeobachten. Das ist aber überhaupt unabhängig davon, ob Sie jetzt hier mit Zusatznutzen hinausgehen oder nicht. Ein Beschluss würde auf alle Fälle befristet werden, sodass man dann eben diesen im EPAR adressierten Fragestellungen noch ein Stück weit Beachtung schenken müsste.

Ich würde jetzt einfach mit den Klinikern beginnen wollen. Wie stehen Sie, wenn Sie sich diese mehreren Studien anschauen, zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie? Ist davon auszugehen, dass hier BSC in der jeweils patientenindividuellen Form kumulativ angewendet und durchgezogen wurde, und wie sind Ihre Einschätzungen jetzt nach den ersten Erfahrungen, die Sie gemacht haben, hinsichtlich der Sicherheitsprofile? – Herr Schröder, bitte schön.

**Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital):** Herr Professor Hecken, vielleicht darf ich das doch noch einmal ganz kurz mit meinen Worten zusammenfassen: Die Best-Supportive-Care ist etwas, was nicht nur von der Diagnose abhängig ist, sondern wirklich auf individuellster Ebene differenziert angewendet wird. Das heißt, der eine Patient kriegt eine andere Best-Supportive-Care als der andere. Dadurch lässt sich Best-Supportive-Care zwar gerne als ein globaler Überbegriff formulieren, und dies werden diese Patienten spekulativ in den anderen Studien sicherlich erhalten haben. Aber BSC ist extrem abhängig nicht nur vom Patienten, sondern auch von dem Umfeld, in dem der Patient lebt. Deswegen wird dieser Begriff Best-Supportive-Care zu einem extrem komplexen heterogenen Konstrukt. Selbst ich sehe in Wahrnehmung eines großen Versorgungsumfelds in München, dass bei uns in diesem Einzugsgebiet die Patienten diese Best-Supportive-Care oder auch überhaupt die multiprofessionellen Behandlungen ganz unterschiedlich in Anspruch nehmen. Das sind Dinge, die sich bei diesen komplex betroffenen Patienten sehr schwer standardisiert kontrollieren und deswegen auch in einer Studie unterbringen lassen.

Ich bin jetzt noch einmal in die Literatur gegangen, um zu gucken: Es gibt tatsächlich jetzt gerade eine Arbeit aus England aus 2018, die natürlich, als dieser ganze Prozess losging, noch nicht zur Verfügung stand. Aber sie zeigen im Prinzip einen Vergleich Best-Supportive-Care Glycopyrroniumbromid versus Off-label Best-Supportive-Care mit einem auch in Deutschland erhältlichen Patch, den

man sich hinter das Ohr klebt, der eine gleiche oder eine ähnliche Wirksubstanz hat; das ist auch ein Anticholinergikum. Das ist eine äußerst umfassende Studie an einem sehr heterogenen, also sehr repräsentativen klinischen Kollektiv von 90 Kindern aus 14 Zentren in England, die dort behandelt worden sind. Am Ende kommt diese Studie mit sehr renommierten Autoren auch vom British Royal Academy Paediatrics – also im Prinzip die Vorstufe zu den dortigen Guidelines dann dort schon publiziert – zu der Conclusion, dass Glycopyrronium definitiv als Medikament der ersten Wahl zu empfehlen ist.

Wenn man also noch mal über diesen Tellerrand hinausschaut, den wir jetzt als Bemessungsgrundlage hatten, dann ist das, glaube ich, mit den neueren Daten – – Selbst wenn man sich überlegt, was man als Best-Supportive-Care nehmen könnte, wenn es darum geht, wirklich ein einziges Medikament herzunehmen, damit man eine echte Vergleichbarkeit hat, dann liegt hier ein Nutzen vor, der tatsächlich jetzt schon die dortigen Meinungsmacher in England veranlasst, eine Empfehlung aus der klinischen Perspektive auszusprechen, dass man das Glycopyrronium nehmen sollte.

In der eigenen Wahrnehmung merke ich, dass das ein extrem positives Medikament für den klinischen Alltag ist, weil es gut zu dosieren ist, leicht zu titrieren ist, wunderbar an den Patienten anzupassen ist – anders als ein Pflaster, das man hinters Ohr klebt, oder andere Maßnahmen, wenn wir Botulinumtoxin in die Speicheldrüse spritzen. Also, wir sind tatsächlich sehr froh, wenn wir ein solches Medikament zur Verfügung haben, mit dem wir die Patienten sehr individuell – zum Teil an Hitzeperioden oder auch an Kälteperioden angepasst – dosiert behandeln können. Deswegen wollte ich diese Perspektive hier noch einmal anbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dass BSC hier nicht trivial ist, ist klar. Frau Shaw hat ja eben beschrieben, wie unterschiedlich die Krankheitsbilder sind; die Verläufe sind auch anders, und in der Tat sind hier natürlich das soziale Umfeld und das Behandlungsumfeld ebenfalls kriegsentscheidend. Dieser OLU mit den Pflästerchen, ist der auch bei uns gemacht worden, oder war das ein Spezifikum in Großbritannien?

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Das ist ein Scopoderm-Pflaster; das ist auch in Deutschland erhältlich. Es ist natürlich in der Pädiatrie nicht zugelassen und ist natürlich dann – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn wir immer nur das täten, was zugelassen wäre, hätten wir ja nicht so viel.

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Nein, und das ist auch etwas, was wir anwenden. Aber es ist nicht praktikabel, auch für die Eltern, die alle drei Tage ein Pflaster kleben müssen. Zum Teil müssen sie es durchschneiden und verkleinern, damit die Dosis stimmt, die kontinuierlich an den Patienten abgegeben wird; also, es ist ein Gfrett, wie der Bayer sagt, und das funktioniert nicht. In dieser Studie, sozusagen nach methodischen sauberen Kriterien randomisiert belegt, kommt genau das auch heraus, dass nämlich über diesen Überwachungszeitraum von zwölf Wochen 50 Prozent der Patienten mit Pflaster die Therapie abbrechen, während 80 Prozent der Patienten mit Glycopyrronium weiterbehandelt werden. Das ist etwas, was ich aus eigener Erfahrung mit Botulinumtoxin kenne. Da haben wir eine eigene kleine Studie mit 30 Kindern durchgeführt, die wir mit Botulinumtoxin behandelt haben und bei denen wir auch den Langzeiteffekt untersucht haben. Da war es ebenfalls so, dass eine große Zahl, nahezu 50 Prozent der Patienten, keine zweite Behandlung bekommen haben, obwohl die lokale Wirksamkeit auf die Reduktion der Hypersalivation signifikant war, egal, welches Präparat wir da verwendet haben. Letzten Endes liegt das alles immer an dem logistischen Aufwand, an dem Handling dieses Medikamentes: Bei Botulinumtoxin müssen die Patien-

ten ins Krankenhaus kommen, bei dem Pflaster muss man das schneiden; also, es ist einfach unpraktisch. Insofern unterstützt dies meines Erachtens in der Summe mit der Datenlage aus England 2018 und auch mit meiner Erfahrung gut, was wir klinisch merken, nämlich, dass das wirklich für den Patienten ein echter Benefit ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Steffen und dann vielleicht noch zwei, drei Takte zur Sicherheit, danach Frau Müller.

**Herr PD Dr. Steffen (DGHNO):** Das möchte ich gerne auch noch einmal aufgreifen, weil Sie initial gefragt hatten, was die Sicherheitsaspekte sind, und angesprochen hatten, dass es so oft den Moment gebe, da man sich frage, ob man nicht schon längst einmal dies oder das hätte machen müssen.

Man muss sagen, dass diejenigen Kinder, die von diesen Symptomen betroffen sind, häufig sehr gut aufgefangen sind. Sie werden in Spezialzentren betreut, ebenso wie in München, wo schon sehr genau und viel geguckt wird, ob nicht an verschiedenen Registern, an verschiedenen Symptomen gezogen werden kann. Das sind Sachen, die man sich in der Erwachsenenmedizin wirklich nur wünschen könnte und die dann dort auch gelebt werden. So kommen zu uns, zum Beispiel in eine Hals-Nasen-Ohren-Klinik, eben tatsächlich Kinder, die häufig schon zwei, drei Therapieversuche gemacht haben oder die wir eben auch mit Botulinumtoxin behandeln und die häufig dann auch Versuche mit anderen Medikamenten im Off-Label-Use gemacht haben, so muss man tatsächlich sagen. Da ist dann tatsächlich das Problem, dass eben viel im Versuchsstadium ist.

Wenn zum Beispiel das Scopoderm-Pflaster eben geschnitten ist, dann ist das eigentlich ein Bruch dieser Anwendungszulassung. Wenn eben Atropin bei Kindern mit einem sehr engen Wirkspektrum verwendet wird und wir eben häufiger die Situation haben, dass die Kinder am Wochenende bei den Eltern sind und in der Woche vielleicht im Internat oder in einer entsprechenden Einrichtung betreut werden, dann stellt sich die Frage: Wer gibt ein Medikament mit einem sehr engen Wirkspektrum als Alternative?

Hier haben wir mit dem Glycopyrrolat ein Medikament, bei dem vielleicht ein Stück weit der Nachteil ist, dass es eine relativ kurze Wirkzeit hat – es muss ja mehrmals täglich gegeben werden, wenn man eine durchgängige Wirkung haben möchte –, aber dass man grundsätzlich, zum Beispiel angesichts von zu erwartenden 38°C, eben dosieren kann. Bei vielen Kindern ist es so, dass sie dann, wenn sie sich aufregen oder angespannt sind – da steht jetzt ein Spielkreis an, es steht eine besondere Einladung an –, sozusagen „wegschwimmen“. Dann ist eben Best-Supportive-Care manchmal, das siebte, achte Lätzchen oder Handtuch vom Hals zu nehmen. Wenn das Best-Supportive-Care ist, so hat dies natürlich keine Nebenwirkungen, außer auf die Waschmaschine und eben die Eltern, die damit belastet sind. Aber die Kinder können dann gezielt für solche Momente, wenn man das weiß, eben auch vorbehandelt werden, und sie haben dann tatsächlich wieder die Chance auf soziale Teilhabe.

Das ist auch eine Motivation, die ich von Patienten kenne, die ich eben mit dem Sialanar kennengelernt habe, dass sie das endlich auch hatten, weil es einfach ist – so ähnlich, wie man den Ibuprofensaft kennt – mit einer solchen Spritze, die man dann eben ansetzt. Man kann es dann breit dosieren, und es kann gerade bei schluckgestörten Kindern auch über die PEG-Sonde gegeben werden. Das ist es, was viele in der Betreuung von schwerkranken Kindern kennen und dann eben einfach übertragen, sodass diese Hemmschwelle niedriger ist. Weiter stellt sich natürlich die Frage, welche Nebenwirkungen dies auf die Langzeittherapie hat. Das ist auch ein Punkt, den wir in der aktuellen Version der Leitlinie Hypersalivation, die wir jetzt gerade schreiben, unbedingt aufnehmen müssen.

Die andere Frage ist: Welche Nebenwirkungen hätten denn die Alternativen, wenn wir über Operationen bei schwerbehinderten Kindern reden, nach denen bei zwei Drittel in der Langzeitbeobachtung das Symptom wieder auftritt, oder wenn wir über Bestrahlung reden, wie man das zum Beispiel bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose macht? Das würde man bei einem Kind, langzeitperspektivisch mit der Induktion von Krebs in den Speicheldrüsen, natürlich nicht machen. Deshalb kann man hier mit einem Medikament, das seit den 60er-Jahren grundsätzlich bekannt ist, natürlich irgendwie auch anders herangehen, um irgendwo das Sicherheitsspektrum zu sehen. Man muss dann sicherlich ein Auge darauf haben. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nur, damit kein Missverständnis aufkommt: Dass das Lätzchen und das besabberte Lätzchen keine Nebenwirkungen hat, nur die Eltern belastet, ist klar. Ich will das Lätzchen um Gottes willen nicht mit einem wirksamen Präparat vergleichen. Ich will nur wissen, irgendwie näherungsweise, dass das Lätzchen als Option eben in der Studie mitgelaufen ist und dass man das eben gemacht hat, damit wir da keinen künstlichen Gap aufmachen. Es darf überhaupt kein falscher Zungenschlag in eine solche Diskussion hineinkommen.

(Zuruf: Ohne Lätzchen wäre es ein T-Shirt!)

– Nein, das ist ganz klar. – Frau Teupen und Frau Müller.

**Frau Teupen:** Viele Fragen haben sich für die Patientenvertretung schon geklärt. Wir haben trotzdem noch eine Frage zu den Nebenwirkungen, auch an die Praktiker. Es gibt ja doch auch psychiatrische Auffälligkeiten, weil das für diese Kinder noch einmal eine besondere Situation ist. Wir haben nur ganz wenige Zahlen; aber es zieht sich ja schon durch: psychische Erkrankungen, Verhaltensauffälligkeiten. Das ist ja durchaus etwas, was man eigentlich nicht möchte, dass die Kinder, wenn sie zwar nicht mehr sabbern, dann aber völlig unruhig sind und nicht mehr schlafen können.

Und eine andere Frage noch mal: Kann man denn diese Patienten eigentlich genauer beschreiben? Also, es geht um schwerst mehrfach behinderte Kinder; dann hatten wir Hirntumore, psychische Erkrankungen und Paresen. Können Sie das irgendwie zuspitzen, welche Patienten Sie behandeln würden? Kann man das irgendwie umschreiben?

**Herr PD Dr. Steffen (DGHNO):** Ich möchte es ganz kurz machen, damit Herr Dr. Schröder auch die Chance hat. Stellen Sie sich tatsächlich das Kind im Rollstuhl mit dem schräg gehaltenen Kopf vor: Dann haben Sie das Bild vor Augen. Das sind letztendlich diejenigen Kinder, die davon profitieren, ob die Ursache dafür nun ein Unfall war, weil es mal falsch über die Straße gegangen ist, oder es eben eine Cerebralparese ist.

Ein ganz klarer Punkt sind die psychischen Nebenwirkungen, bei denen man aber dann fragen muss: Wie ist die Eingewöhnung oder Eintitrierung dieses Medikamentes? Ist man dort im Zielbereich? Auch dort kann man natürlich durch diese kurze Wirksamkeit variieren.

Der zweite Punkt ist folgender, und da sind wir wieder in der Konkurrenz zu den anderen Alternativen, sprechen wir über Atropin und Scopoderm-Pflaster. Bevor sie psychische Nebenwirkungen haben, haben sie alle irgendwie eine Sehstörung oder haben mit dem Scopoderm-Pflaster als Reisepflaster eine Müdigkeit, wie man es ja vielleicht kennt, und sie sind dann natürlich mit ihrer Kommunikationsfähigkeit noch einmal viel mehr eingeschränkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schröder.

**Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital):** Vielleicht kann ich dazu ergänzen. Ich habe von den ungefähr 30 Kindern, die ich seit 2017 mit Glycopyrronium behandelt habe, tatsächlich eine Patientin, über die mir die Eltern dann berichteten, dass sie wieder aufgehört haben, weil sie einfach sozusagen schlecht drauf war. Das war im Prinzip die Zusammenfassung.

Das halte ich auch für einen wichtigen Punkt: Es ist ein Medikament, das man langsam eintitriert. Wir wissen von den Anticholinergika – das ist diese Medikamentengruppe –, dass sie mit Nebenwirkungen behaftet sind. Wir wissen das, wir kennen das, wir können damit umgehen; wir klären darüber auf und stehen dazu dann auch im Austausch mit den Eltern. Man muss es sich so vorstellen: Das wird titriert, es gibt Wirkungen und Nebenwirkungen, man fragt sich, wo der Benefit ist, was mehr und was weniger nutzt, und wenn ein Patient als Nebenwirkung psychiatrische Auffälligkeiten hat, dann hört man wieder auf, und es ist dann trotzdem ein wirklich guter Versuch gewesen. Wir in der Neuropädiatrie sind das wirklich sehr gewohnt, weil wir bei ganz vielen Patienten tatsächlich so ein bisschen nach dem Erproben gehen müssen. Wir können die Effektgrößen nicht vorhersagen. Das gilt für Botulinumtoxin und andere Medikamente auch.

Noch kurz zum Patientenkollektiv: neuromuskuläre Erkrankungen mit Schluckstörungen, mentale Retardierungen, Kinder, die auch nicht gut schlucken können. Die zentralen Paresen und die Cerebralparesen hat Frau Shaw schon eingangs erwähnt; das ist die häufigste. Wenn ich das überschlage, dann liegen wir in Deutschland bei ungefähr 25.000 Kindern mit Cerebralparese. Von diesen 25.000 Kindern haben bei Weitem nicht alle eine wirklich relevante und therapiebedürftige Hypersalivation. Wenn man das ungefähr über den Daumen peilt – ich habe mir das mal überlegt –, dann müsste man so ungefähr bei 2.500 Kindern herauskommen, für die das in Deutschland eventuell ein relevantes Thema sein könnte; in der Größe liegen wir da. Das ist jetzt nur Cerebralparese.

Für die anderen Kollektive können wir das nicht sicher vorhersagen. In der Studie von Parr, die das Kollektiv, was Sie da in England behandelt haben, aufgeschlüsselt haben, war von Cerebralparese im Prinzip ein gutes Viertel der Patienten betroffen. Wir reden also von maximal 10.000 Kindern in Deutschland. Das ist keine große Zahl. Damit ist das eine seltene Erkrankung oder ein seltenes Symptom; so muss man es sagen. Es ist ja nicht die Erkrankung, sondern es ist ein Symptom, und wir behandeln auch nur symptomatisch. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schröder. – Jetzt habe ich Frau Müller, Herrn Rodewy und Frau Mostardt. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen, eine an die medizinischen Experten, wobei es noch einmal um BSC geht – das hatten wir ja schon angerissen –, und eine an den pharmazeutischen Unternehmer, an den ich noch mal eine Rückfrage zu den Therapieabbrüchen habe.

Bei meiner ersten Frage geht es um den Stellenwert der funktionellen Dysphagietherapie. Das war ja ein Punkt, der speziell angesprochen wurde, der im Rahmen von BSC eigentlich angeboten sein sollte, nicht müsste. In der jetzt leider nicht mehr gültigen S2k-Leitlinie von 2013 wurde die funktionelle Dysphagietherapie als grundlegender Therapiebestandteil speziell für Erwachsene genannt. Es wurde auch, was Sie ebenfalls bereits berichteten, insgesamt für BSC auf in hohem Maße individuellen Umfang und individuelle Intensität sowie darauf hingewiesen, dass die Möglichkeit, es überhaupt einzusetzen, durch Alter und Kooperationsfähigkeit beeinflusst werde. Jetzt ist meine Frage: Wie sehen Sie in diesem konkreten Fall, bei diesen Patienten mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen – Sie haben es ja gerade geschildert –, die zu einer Koordinationsstörung beim Schlucken und Atmen führen, die Möglichkeit, ein solches Instrument in der Praxis überhaupt in nennenswertem Umfang einzusetzen? Wir reden ja von Kindern zwischen 3 und 18 Jahren.

**Herr PD Dr. Steffen (DGHNO):** Ich sehe dies sehr begrenzt, genauso, wie Sie es mit Ihrer Frage angedeutet haben, und genauso, wie ich eben den Patienten umrissen habe, dass das eben hier schwierig ist. Es gibt manchmal die Möglichkeit, mit thermischen oder taktilen Reizen anders zu arbeiten als natürlich bei einem verständigen, aber zum Beispiel durch einen Schlaganfall eingeschränkten Patienten, der an einer Hypersalivation leidet. Deshalb haben die meisten Kinder, um es jetzt einmal genauer zu sagen, eine Art der Schluckdiagnostik schon dabei, gerade wenn es um das Risiko der Aspiration geht: lange Fütterungszeiten, Blauwerden dabei, Husten dabei. Insofern wird diese Schluckdiagnostik dann eben durch Phoniater, also durch Ärzte für Schluckdiagnostik, oder durch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte durchgeführt. Wenn sich dort eine Schluckstörung ergibt, dann wird irgendwo gesagt – ich will jetzt nicht sagen, reflexartig –, okay, dann lass uns das wenigstens mal versuchen, nach dem Motto, man hat dann irgendwo jemanden an der Hand, dem man gerade für kindliche Problemfälle eben auch einmal zuweist, sodass man das dann wenigstens einmal versucht. Man muss eben leider nur manchmal die Frage stellen: Ist das eine wirkliche funktionelle Therapie, oder wird das zu einer Beschäftigungstherapie?

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Ich kann zu den Ausführungen von Herrn Steffen gar nicht mehr viel ergänzen. Ich glaube, es ist tatsächlich oft sehr schwierig mit den Patienten in der oralen Sensibilisierung; das ist das, was diese Therapien versuchen. Wenn man mitbekommt, wie diese Patienten vielleicht mit breiiger Nahrung zurechtkommen, mit stückiger Nahrung nicht mehr, mit ganz flüssiger Nahrung auch nicht, weil sie es einfach nicht wahrnehmen können, dann kann man daran sehr viel therapieren; aber die Effektgrößen, die durch diese Therapien erwirkt werden, sind relativ gering. Da stellt sich dann tatsächlich manchmal, wie Herr Steffen gerade gesagt hat, die Frage der Beschäftigungstherapie, gerade bei diesen Familien, die eine extrem hohe Belastung haben, wenn es um Arzt-Patienten- und Therapeuten-Patienten-Kontakte mit einem enormen logistischen Aufwand geht. Stellen Sie es sich vor: Wie bekommen Sie ein 30-kg-Kind mit einem 20-kg-Rollstuhl aus Oberbayern nach München oder eben in die 25 km entfernte Therapiepraxis einer Logopädin, die diese Zusatzqualifikation hat? Also, das ist ja nicht überall um die Ecke zu erhalten. Von daher ist dies dann der Punkt, an dem die Best-Supportive-Care wieder ins Spiel kommt: Das ist extrem individuell und manchmal viel Beschäftigung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine deutliche Antwort. – Zweite Frage an den pU: Therapieabbrüche.

**Frau Dr. Müller:** Jetzt habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde hier kurz – ich glaube, von Ihnen, Herr Dr. Steffen – auf die Therapieabbrüche im Zusammenhang mit der Studie hingewiesen, die noch nicht einbezogen war. Oder waren Sie es, Herr Schröder? Ich weiß es nicht, wer von Ihnen beiden.

Ich habe jetzt die Frage ganz konkret an Sie zu der Studie Mier 2000. Da fiel eine hohe Rate von Therapieabbrüchen wegen UE unter Glycopyrroniumbromid auf, und zwar unter Glycopyrroniumbromid 17,9 Prozent, unter Placebo 2,6 Prozent. In der Studie Zeller 2012a finden sich insgesamt wesentlich niedrigere Raten unter Glycopyrroniumbromid, und sie sind ungefähr vergleichbar hoch: 5,0 versus 5,6 Prozent Therapieabbrüche in den beiden Armen. Haben Sie eine Idee, was die Ursache dafür sein könnte, dass wir hier so unterschiedliche Effekte haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Shaw, bitte.

**Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan):** Wir haben uns mit diesen Fragen in unserem EMA-Antrag ebenfalls beschäftigt; sie haben nämlich auch ähnliche Fragen gestellt. Dazu haben wir uns die Dokumentation der FDA angesehen, die auch eine zusätzliche Studie darlegt. In Bezug auf die Mier-Studie haben wir uns direkt an einen der Prüfarzte gewandt.

Bei der Mier-Studie war es so, dass das Protokoll eine bestimmte Dosierung vorgegeben hat. Die Titrierung fand durch zwei Studien zur Dosierungsermittlung statt. Das hing davon ab, wie das Gewicht des Kindes war. Bei der Zeller-Studie war die Dosierung breiter und wurde auch länger angebracht. Das heißt, dass man auch länger Zeit hatte, die Wirkungen und die Nebenwirkungen zu beobachten, die man dann auch in den Griff bekommen kann.

Bei der Mier-Studie ist die höhere Dosierung mit geringer Titration wahrscheinlich der Grund, dass da die Therapie mehr abgebrochen wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, das ist eigentlich plausibel.

**Frau Dr. Müller:** Das ist plausibel. Sie empfehlen dann die Dosierung aus der Zeller-Studie, nehme ich an?

**Frau Dr. Shaw (Proveca):** Our dosing schedule is based on the dosing from the Zeller study.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles andere wäre auch nicht so gut. Aber das deckt sich ja mit dem, was Herr Steffen und Herr Schröder eben auch gesagt haben: Relative kurze Halbwertszeit, man kann langsam und eben relativ genau aufdosieren, um dann den Patienten so langsam möglicherweise sogar in ein tagesindividuelles Gleichgewicht zu bringen. Das passt ja eigentlich zur Argumentation. – Herr Dr. Rodewyk, dann Frau Mostardt und Herr Hälbig.

**Herr Dr. Rodewyk:** Noch eine Frage an Herrn Schröder: Sie haben gerade gesagt, wir dosieren auf, und wenn Nebenwirkungen kommen, dann hören wir auf. Sie hören dann nicht auf zu therapieren, Sie gehen wieder einen Schritt zurück? Oder gibt es eine Rationale, dass Sie sagen, wer einmal Nebenwirkungen hat, wird dann immer weiter Nebenwirkungen haben?

**Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital):** Das ist auch sehr elternabhängig. Wir haben viele Patienten – – Wir kommunizieren, dass Nebenwirkungen auftreten werden; Punkt. Das setzt voraus, dass wir uns, wenn man diesen Punkt erreicht, angucken: Wie zufrieden sind wir mit dem Sekretreduktionseffekt? Dann gehen wir eventuell diesen Schritt zurück, noch mal eins oder auch zwei. Zudem lernen die Eltern im Laufe der Zeit tatsächlich, wo die richtige Relation zwischen Dosiswirkung und Nebenwirkung bei ihrem eigenen Kind liegt.

Ich empfinde es immer als ganz angenehm und natürlich auch sehr praktisch von unserer Seite aus, wenn die Eltern dann selber in ihrem Range so ein bisschen hin- und hertitrieren. Das ist das, was ich am Anfang eben auch meinte: Wenn es draußen 38°C hat – Herr Steffen hat es auch gesagt –, dann braucht man weniger oder dann nimmt man weniger, weil die Nebenwirkung der zentralen Temperaturerhöhung dann auch tatsächlich schneller durchschlägt. Im Umkehrschluss: Ich habe auch Patienten, die eine zentrale Hypothermie mit einer 32er-Körpertemperatur im Winter haben, und wir können die Körperkerntemperatur bei den Patienten um 2°C anheben; das ist sensationell. Also, es gibt dann manchmal auch Effekte, dass wir mit solchen systemischen anticholinergen Effekten neben der Sekretreduktion auch noch andere positive Wirkungen erreichen. Auch die Herzrate von 32 pro Minute geht dann hoch in den mittleren 40er-Bereich. Also, das ist ein 10-jähriger Knabe; da geht einem

manchmal alles auf. Aber das sind die Patienten, um die es dabei geht. Das ist wirklich eine sehr individuelle und komplexe Konstellation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Mostardt und Herr Hälbig.

**Frau Dr. Mostardt:** Ich habe nur eine kurze Nachfrage zu den Patientenzahlen, die sich vorwiegend an die Kliniker richtet. Der pU hatte ja seine Berechnung der Zielpopulation ausschließlich auf die Cerebralparese abgestellt und hat dafür auch den Anteil der Kinder mit schwerer Sialorrhö berechnet. Er gibt in dem Dossier an, dass ungefähr 70 bis 75 Prozent der Zielpopulation durch diese Kinder mit Cerebralparese abgedeckt ist, und hat dies auch in seinen Stellungnahmen noch einmal belegt. Meine Nachfrage ist jetzt, weil Sie eben irgendetwas von einem Viertel gesagt haben, was Ihre Einschätzung dazu wäre, wie groß im Grunde genommen die Unterschätzung ist, wenn man nur diese Kinder betrachtet.

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Vielen Dank für die Frage. Meines Erachtens ist das eine komplexe Frage, auf die wir keine klare Antwort haben. Aber irgendeine Kalkulation muss man zugrundelegen; ich hatte meine gerade so ein bisschen aufgeführt, eben dann mit dieser Studie hinterlegt, die ich für sehr repräsentativ halte. Ich glaube, am Ende sind und bleiben es wenige, um die es hier geht. Das sind in meiner Kalkulation, die dann eher höher geht als das, was wir aus den IQWiG-Angaben dort haben, immer noch nur 10.000 Kinder, maximal. Ich kann in meiner Wahrnehmung von den Patienten auch total danebenliegen, muss ich zugeben. Ich habe ungefähr 30 Kinder mit Hypersalivation in Behandlung; das ist bei 700 Kindern, die ich sonst so sehe, natürlich doch auch weniger. Ich glaube, diese Frage ist am Ende nicht wahnsinnig entscheidend. Aber vielleicht täusche ich mich da auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Steffen, ist das auch Ratlosigkeit mit der Hoffnung, einen guten Schätzwert zu finden?

**Herr PD Dr. Steffen (DGHNO):** So war mein Versuch der Kalkulation, als ich dieses Schreiben gemacht hatte, wenn man irgendwie sagt, es gibt zwei Drittel, und dann hatte ich die Daten von diesem ICP-Register genommen. Aber das ist ein ganz breiter Daumen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Hälbig.

**Herr Dr. Hälbig:** Ich habe noch eine Frage mit Blick auf die zVT. Die zVT ist ja BSC. Das Anwendungsgebiet ist sehr weit formuliert. Da heißt es „chronisch neurologische Erkrankungen“. ICP ist sozusagen ein Teil, wenn auch ein relevanter Teil. Insgesamt ist das Anwendungsgebiet extrem inhomogen. Wir haben da Patienten mit schweren kognitiven Defiziten und mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten. Meine Frage zielt jetzt darauf ab, inwieweit wir annehmen können, dass es Patienten gibt, die gar nicht für BSC infrage kommen, die also gar nicht in der Lage sind, eine Logo- oder Ergotherapie durchzustehen, sie überhaupt in Angriff zu nehmen und zu machen. Können Sie sagen, wie groß der Anteil dieser Patienten ist, im Bereich ICP einerseits und in den verbleibenden 30 Prozent, wenn die Zahlen denn stimmen, andererseits? Das ist eine Frage, die ich generell gerne stellen würde, an Sie als Kliniker und dann aber auch mit Blick auf die Studienpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beide drängen sich so richtig nach der nächsten Frage.

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Ich glaube, wir drehen uns öfter noch mal; das ist eine Variation um ein Thema. Ich habe es einmal zusammengerechnet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut, aber darüber sind ganze Musikstücke über vier Stunden gemacht worden.

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Deswegen: Wie viel Zeit haben wir? Das ist dann die Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind eigentlich schon eine Dreiviertelstunde über die Zeit.

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Ich glaube, wir reden von 11 Millionen Kindern in Deutschland. Von denen sind es am Ende vielleicht 5.000 bis 10.000 Kinder, die das bekommen werden. Es ist eine symptomatische Therapie. Es wird weniger Speichel gebildet. Die Ätiologie, die hinter dem Speichelfluss steht, ist sekundär. Natürlich ist sie in der Entstehung primär, aber wir behandeln ein Symptom. Meines Erachtens kann man das wirklich aus den verschiedensten Blickwinkeln beleuchten; aber entscheidend ist: Die Patienten haben eine soziale Beeinträchtigung, sind in der Lebensqualität dadurch behindert und eingeschränkt, dass sie einfach ihr Umfeld benetzen und keinen Kontakt mehr haben, und wir können das reduzieren. – Ich weiche jetzt wahrscheinlich ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich will es einfach nur auf den Punkt bringen. Herr Hälbig versucht ja zu helfen.

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sage das noch mal ganz einfach: Wir streiten doch hier um die Frage: Ist BSC umgesetzt worden? Darauf sagen Sie: BSC ist patientenindividuell, alles schwierig, man weiß nicht genau, das sind alles komplexe Erkrankungen. – Nun hat er doch gesagt – er ist in diesem Feld auch tätig, wenn er ärztlich tätig ist –: Jetzt muss ich doch davon ausgehen, dass da 30, 40, 50 Prozent dabei sind, bei denen du mit BSC – es sei denn, mit dem Schlabberlätzchen oder mit dem Schwämmchen –, mit irgendwelchen strukturierten logopädischen Maßnahmen überhaupt nicht mehr anzutreten brauchst. Das sind die Fälle, die Sie als Beschäftigungstherapie bezeichnet haben. In Bezug auf sie hat er einfach gefragt: Kann man das irgendwie quantifizieren, weil dies das Delta verkleinern und die Kritik des IQWiG, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie möglicherweise nicht umgesetzt worden ist, ein bisschen relativieren könnte?

Also, mehr an Übersetzung kann ich Ihnen an dieser Stelle nicht geben. Wenn Sie jetzt sagen würden, bei 30 Prozent geht sowieso nichts mehr – ich nehme jetzt mal Ihre 30 Patienten –, dann kommen zehn im Rollstuhl und da kannst du wirklich nur noch mit dem Schlabberlätzchen etwas machen. Die kannst du zum Logopäden fahren, dann sitzen sie da 20 Minuten, und danach kannst du sie wieder heimfahren, und du hast Kind und Rollstuhl durch die Gegend bewegt, aber wahrscheinlich nichts erreicht. Das war im Prinzip seine Frage: Kann man das quantifizieren?

**Herr PD Dr. Schröder (Haunersches Kinderspital):** Ich glaube, man wird irgendwo bei einem Fünftel landen, die nachher unter der Therapie sind, und man muss ganz ehrlich sagen: Haben sie nachher einmal diese PEG-Sonde, dann hört es auf. Dann haben sich alle irgendwie auf den Status quo einsortiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ist klar. – Der pU? – Die Frage war ja an beide gerichtet. In der Studienpopulation? – Frau Shaw wieder.

**Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan):** Ja, ich würde das genauso sehen. Es gibt immer diese zwei Seiten. Es gibt sicherlich eine Gruppe, für die BSC, egal wie

sie aussehen mag, für das individuelle Kind keinen Sinn macht. Dann gibt es auch eine Gruppe, die BSC für Hypersalivation erhalten hat und bei der diese BSC zum Beispiel nicht funktioniert hat. Das ist die Population, über die wir hier sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Steffen, bitte.

**Herr PD Dr. Steffen (DGHNO):** Einen Satz muss ich noch einmal bringen, gerade wenn es jetzt hier auch sehr zu Recht um die Patientensicherheit und um die Langzeitfragen geht. Wenn man sieht, dass eben Botulinumtoxin bzw. Scopoderm eingesetzt wird, mache ich persönlich es zum Beispiel so, dass ich dann zum Off-Label-Use aufkläre. Wenn ich die Einzelfallkostenübernahme habe, dann ist das eben ein tatsächlich ganz anderes rechtliches Verhältnis zwischen mir und dem Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar.

**Herr PD Dr. Steffen (DGHNO):** Auch wenn der pU das jetzt nicht so gerne hört: Aber passiert nach drei, vier Jahren Therapie mit Sialanar etwas, entlastet es mich als Rezeptierenden ungemein, dass das einfach ein ganz normaler Vorgang ist, bei dem dann auch die Patienten die klassischen Wege haben, um es eben auch mit Medikamentennebenwirkungen zu melden. Das sind eingetretene Pfade, das sind nicht alles immer Sonderwege. Die Eltern sind es vielleicht gewohnt, haben es aber auch satt, Sonderwege zu gehen, und haben dann einfach auch die Möglichkeit, eben auch ihre Rechte bei Nebenwirkungen anders einzuholen, als wenn es dann eben tatsächlich bei dem Dr. Steffen ist, der gerade jetzt seine Unterschrift gesetzt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ist ja klar; deshalb hat der Gesetzgeber ja auch diesen Evidenztransfer bei PUMAs vorgesehen. Deshalb werden PUMAs eben im Zulassungsverfahren a) aus ethischen Gründen, aber b) auch ansonsten tatsächlich mal ein bisschen befördert.

Der Punkt ist eben nur, und deshalb reiten wir so auf dieser zVT herum: Wenn es eine Zulassung für Erwachsene gäbe und wir damit eine hinreichend große Population und irgendwelche Ergebnisse ohne die pädiatrischen Limitationen gehabt hätten, dann hätten wir gesagt, gut, rechnen wir in der Dosis herunter, da kann man Evidenz transferieren. Hier haben wir das aber nicht, und deshalb müssen wir hier nun eben versuchen, etwas herauszukitzeln; das war soeben die Frage von Herrn Hälbig. Dass natürlich eine zugelassene Anwendung für den Verordner immer etwas ganz anderes ist als der nicht-legalisierte Off-Label-Use – und die Legalisierung kriegen Sie meistens nicht hin; da beißt sich die Katze in den Schwanz, weil die Patienten so klein sind, weil es keine vernünftige Evidenz außer dem gibt, was Sie an klinischer Erfahrung haben –, das ist ganz logisch, und deshalb versuchen wir das ja hier auch irgendwie dann in dieser Tiefe zu diskutieren.

Frau Robert und Herr Kuhn; anschließend würden wir versuchen, einen Cut zu machen. Ansonsten sitzen wir heute Abend um 23 Uhr noch mit unseren Festbetragsgruppen und einem Off-Label-Use hier. Wir legalisieren noch einen Off-Label-Use; das machen wir alles noch.

**Frau Robert:** Ich würde ganz gerne noch mal auf die Safety zurückkommen. Es ist ja so, dass Langzeit-Safety-Daten fehlen. Wenn man sich die deutsche Leitlinie dazu anschaut, selbst wenn das nur eine S2k-Leitlinie ist, so steht schon darin, dass Glycopyrronium bislang ja auch schon „off label“ verwendet wurde, aber dass die Langzeitbehandlung kritisch ist und dass man es nur für die Kurzzeitbehandlung verwenden sollte. Auch die EMA sieht das Ganze ja kritisch; das hat Herr Hecken einleitend bereits gesagt. Das Safety-Profil ist als sehr kritisch zu erachten. Wir hatten anfangs eine „Negative Opinion“ bezüglich Sialanar; dann wurde das noch einmal neu bewertet, woraufhin es eine „Positive Opinion“ gab, wobei trotzdem weiterhin zwei Mitglieder das Safety-Profil als sehr kritisch erachtet

haben: Es geht um kardiovaskuläre Risiken, es geht um Harnverhalt usw. Was ist jetzt mit der Langzeitanwendung? In diesem Zusammenhang geht noch eine Frage an den pU, ob dazu in Zukunft möglicherweise Langzeitdaten erhoben werden sollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Steffen.

**Herr PD Dr. Steffen (DGHNO):** Wir haben es in der Leitlinie vorsichtig formuliert, weil gerade wegen dieser Sorge in Bezug auf Nebenwirkungen eben viele Eltern dann auch sagen, sie würden gerne eine Therapie haben, mit der sie manchmal auch durch sind. Deshalb gibt es eben auch immer noch einzelne Situationen, in denen man chirurgische Verfahren anwendet, gar keine Frage. Deshalb gibt es eben hier auch ein wenig den warnenden Finger, dass es nicht, wenn man es einmal rezeptiert, dann automatisch eine Dauerverordnung ist. Das ist der Hinweis, wie wir damals zu dem Stand 2012 mit dieser Leitlinie arbeiten konnten. Da waren die Zeller-Daten noch gar nicht so wirklich da.

Wenn Sie die Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System ansprechen, dann muss man aufpassen: Sprechen wir über allgemeine anticholinerge Nebenwirkungen oder eben über die Nebenwirkungen von Glycopyrrolat, das die Blut-Hirn-Schranke deutlich weniger überschreitet als andere Medikamente und ein anderes Spektrum hat? Von dem Nebenwirkungsspektrum sind es gastrointestinale Probleme, die dabei sind. Das will ich im Vergleich zu Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen nicht verniedlichen, aber insofern sehe ich das auf einem anderen Punkt, der dabei zu setzen ist. Hinsichtlich der genauen Daten kann ich nur darauf verweisen: Letztendlicher Schluss wäre dann, dass es irgendwo eine Auflage gäbe, aufgrund derer man die Patienten eben danach irgendwie beobachtet.

**Herr PD Dr. Schröder (Hauersches Kinderspital):** Ich glaube, das ist eine gute Gelegenheit, tatsächlich diesen Startpunkt mit Sialanar zu nehmen, um dort eine prospektive Beobachtung mit dranzuhängen. Dann wird man tatsächlich auch das erste Mal wieder überhaupt Daten über solche Langzeiteffekte haben. Wahrscheinlich werden diese Daten irgendwann demnächst oder vor Deutschland vielleicht auch in Großbritannien kommen; aber wir haben keine Langzeitdaten. Grundsätzlich gilt: Alles, was Wirkung hat, hat auch Nebenwirkungen. Das heißt, es muss überwacht werden. Das ist meiner Meinung nach dann der wichtige Punkt. Es muss mit implementiert werden, damit wir da weiter gucken können und sehen, wie sich das Medikament dann auch im Langzeitverlauf schlägt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Shaw, bitte.

**Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan):** Entschuldigen Sie bitte, dass ich jetzt mehrere Dinge ansprechen möchte. Der EMA war durchaus bewusst, dass es eine eingeschränkte Sicherheitsdatenlage gibt, diese sechs Monate, die zur Verfügung stehen, also jedenfalls öffentlich zur Verfügung stehen. Das wurde allerdings auch bei der Beschreibung der Produktmerkmale berücksichtigt. Da wurde gesagt, dass die Patienten alle drei Monate überwacht werden sollen, also ihr hauptsächlichster Punkt natürlich die Titration – das ist der erste Punkt –, aber auch, dass die Patienten alle drei Monate überwacht werden müssen und dass man versucht herauszufinden, welche Nebenwirkungen es sind und ob sie händelbar sind – diese Nebenwirkungen finden sich ja auch nicht bei jedem Patienten statt –; falls man herausfindet, dass diese Nebenwirkungen nicht mehr händelbar sind, dann wird das natürlich auch gestoppt.

Die Auswirkungen auf Herz-Kreislauf haben wir uns natürlich auch angesehen; das wurde von der EMA auch gefordert. Bei dieser Dosierung haben wir keine Auswirkungen auf Herz-Kreislauf feststellen können, denn bei dieser oralen Absorption – das ist ja ein Unterschied zu intravenös als Anästhetikum – ist das so gering, dass es keine Auswirkungen auf Herz-Kreislauf hatte. Es wurde dann

durchaus als eine mögliche Auswirkung mit einbezogen, aber das ist bei dieser Dosierung nicht vorhanden.

Ich habe jetzt noch zwei Punkte, die ich ansprechen möchte. Der dritte Punkt bisher ist, dass Glycopyrronium als Anticholinergikum anders ist als andere, denn es durchbricht die Blut-Hirn-Schranke nicht. Das heißt, dass es da nicht zu heftigen neurologischen Nebenwirkungen kommen kann wie bei Hyoscin. In der Studie, die Herr Dr. Schröder erwähnt hatte, wurde auch herausgefunden, dass es da weniger Auswirkungen auf die Verhaltensweise oder Epilepsie als bei anderen Anticholinergika gibt.

Bei unserer Zulassung war ein Schritt, dass wir ein Handbuch für Pflegepersonal, für Fachkräfte zusammengestellt haben, ebenso, dass wir auch eine Studie über die Nutzung dieses Medikaments durchführen, sodass es ein Nebenprodukt dieser Studie ist, dass wir dann über den Zeitraum der Nutzung dieses Medikaments auch Sicherheitsdaten zusammenstellen werden. Das werden wir in all den Ländern tun, in denen das Arzneimittel in den nächsten vier bis fünf Jahren eingeführt werden wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Kuhn und Herrn Ermisch, und dann müssen wir auch langsam mal einen Cut machen.

**Herr Kuhn:** Nur eine ganz kurze Frage, ob ich Sie vorhin richtig verstanden habe, Herr Steffen. Sie sagten aber schon, bei dem Großteil der Patienten wird das Sialanar wahrscheinlich über Jahre hinweg Anwendung finden. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr PD Dr. Steffen (DGHNO):** Davon würde man ausgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Darauf aufbauend folgende ganz konkrete Frage: Während der EPAR relativ klar von einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Wochen spricht, und zwar mehrfach im gesamten Dokument auf verschiedensten Seiten, ist es ja im SmPC so, dass diese Behandlungsdauer empfohlen und dann etwas kryptisch auf dauerhafte Behandlung in palliativen Situationen verwiesen wird. Was ist jetzt Ihre maximale Behandlungsdauer? Gibt es eine Beschränkung? Laut Dokumentation der Zulassungsbehörde haben Sie sie angeboten, und anscheinend ist sie auch akzeptiert worden. Das ist mein Verständnis des EPAR; dann wäre nach 24 Wochen Schluss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der pU, Frau Shaw.

**Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan):** Nein ist da die Antwort. Das war eben in dem geltenden Schutzzertifikat schon als Option vorgesehen. Aber die EMA hat sich dagegen entschieden. Es ist nun einmal so, dass einige Kinder nur eine Dosis oder nur eine Flasche von diesem Arzneimittel erhalten, während andere Kinder dieses Arzneimittel ständig weiter benutzen müssen. Das hatten wir jedenfalls bei der Nutzung dieses Arzneimittels in den letzten zehn Jahren in Großbritannien herausgefunden. Bei einigen Kindern wird das einfach mal so als Versuch gestartet, um herauszufinden, ob es funktioniert oder ob sie dann dieses Produkt nicht mehr weiter benutzen möchten. Einige hören dann nach sechs Monaten auf, andere müssen dieses Arzneimittel über viele, viele Jahre nutzen, und andere bekommen es nur einmal verschrieben.

Es ist auch in der Beschreibung der Zulassung enthalten, dass der Patient nach drei Monaten noch einmal überwacht werden sollte und danach ebenfalls alle drei Monate – das kann durch ein Telefo-

nat sein oder auch durch persönliche Besuche – und dass dann die Pflegeperson und auch die ärztliche Betreuung gemeinsam entscheiden, ob man mit diesem Arzneimittel weitermacht oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schröder noch ganz kurz; denn wir reden jetzt seit 90 Minuten um die Frage herum, ob die BSC umgesetzt wurde, also die zVT, und sind jetzt mittlerweile auf entlegene Randkriegsschauplätze gekommen. Ich habe jetzt nur gelernt, dass es im Einzelfall sehr schwer ist, BSC zu pauschalisieren und zu fixieren, dass wir hoffen und alle davon ausgehen, dass es im Einzelfall geschehen ist, und dass es da unterschiedliche Varianten gibt. Jetzt sind wir so langsam endgültig im Gebüsch bei den Fragestellungen. Aber Sie dürfen gern noch etwas ergänzen. – Okay.

Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr und gebe daher dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, was relevant war. Ich bitte darum, jetzt nicht das Krankheitsbild zu beschreiben – wie gesagt, wir sehen das als therapiebedürftig – oder die Symptomatik zu beschreiben – wir sehen das als behandlungsbedürftig an –; vielmehr wäre mir wirklich sehr daran gelegen, wenn Sie noch mal versuchen würden zu verdichten, wie die jeweils patientenindividuell im Einzelfall festzulegende BSC, die auch darin bestehen kann, dass man sagt, man kann gar nichts machen, weil dieser Patient eben mental nicht anspricht und weil er eben überhaupt nicht erreichbar ist, irgendwo operationalisiert oder aus den Daten noch herausgezogen werden kann. Das ist meines Erachtens die entscheidende Frage.

Fragestellungen in Bezug darauf, wie wir mit dem Sicherheitsprofil umgehen, wenn wir das dann bewerten und sagen, okay, man schließt die Patienten jetzt irgendwie in so eine Beobachtungsstudie oder in irgendein Register ein, damit man eine Langzeitevidenz bekommt, sind trivial; das kriegen wir hin, darüber brauchen wir uns jetzt keine vier Stunden zu unterhalten.

Vielmehr wäre für mich wirklich noch mal der Schwerpunkt: Wie ist in der Studie aus Ihrer Sicht operationalisiert worden, dass man jedenfalls einigermaßen sicher nicht nur sagen kann, die werden schon darauf geachtet haben, sondern sagen kann, es ist davon auszugehen – dies ist möglicherweise auch anhand von Daten nachvollziehbar –, dass man sich den Einzelpatienten angeschaut und gesagt hat, so, da ist jetzt alles ausgeschöpft, oder da kann man nichts mehr machen, oder es wird eben parallel das gemacht, was eben noch als klassische BSC laufen würde? Denn das ist die Frage, über die wir am Ende des Tages dann eben entscheiden müssen. – Wer macht das? – Frau Shaw wieder?

**Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan):** Ich hoffe, dass ich die Frage richtig verstanden habe. Wie ich schon in meiner Einführung erläutert habe, gibt es Gründe, warum wir davon ausgehen, dass BSC kontinuierlich angewandt worden ist – wie ich schon erklärt habe, sehen wir das als die normale Therapie, ganzheitlich für das Kind als solches, also nicht für die Hypersalivation und auch nicht als Sprech- oder Sprachtherapie, sondern als ganzheitliche Therapie für das Kind – und dass man diese BSC zum Beispiel auch angewandt hat, um zu sehen, ob sie helfen kann, die Hypersalivation zu reduzieren, oder dass die Auswirkungen dieser BSC bedeuten, dass die Hypersalivation reduziert worden ist oder dass es extra diese Therapien gibt, um die Hypersalivation zu kontrollieren.

Die Kinder, bei denen die BSC dazu geführt hat, dass die Hypersalivation kontrolliert worden ist, sind diejenigen Kinder, die die Kriterien für die Nutzung des Arzneimittels nicht erfüllen. Das heißt aber, dass wir davon ausgehen, dass das Kind mit all den Erkrankungen selbst insgesamt noch weiter therapiert worden ist. Ich gehe davon aus, dass das durchaus eine sinnvolle Annahme bei der Fortführung der Studie ist.

Die Tatsache, dass diese drei Studien auch in den USA durchgeführt worden sind, zeigt ja auch eine gewisse Kontinuität; denn da ist die Versorgung ähnlich, also wie die Kinder versorgt werden in dem Land, statt man Studien durchgeführt hätte in unterschiedlichen Ländern mit unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten.

Ich erwähnte es bereits in meiner Einführung: Wenn diese Studie erfordert hätte, dass jegliche Therapie, jegliche Behandlung, die einen Einfluss auf die Hypersalivation hätte, zum Beispiel logopädische Behandlung, hätte gestoppt werden müssen, dann hätte das – davon bin ich ganz überzeugt – ganz explizit auch darin gestanden. Ich bezweifle, dass wir unter diesen Umständen überhaupt eine Genehmigung bekommen hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar; über diese ethische Komponente brauchen wir uns nicht zu unterhalten. – Okay. War's das? – Frau Müller, das war aber jetzt das Schlusswort.

Ich sage es ausdrücklich einmal für alle: Es wird mit mir keine Anhörung mehr geben, die so kurz terminiert ist, insbesondere, wenn dann noch konsekutiv übersetzt wird. Das, was wir hier diskutieren, ist spannend; aber draußen haben wir eben viele Leute stehen, die auf Anhörungen warten; das trübt unsere Stimmung nicht. Wir müssen da durch, und das hier finde ich auch so spannend, dass wir das zu Ende führen. – Also, Frau Müller, noch mal eine Frage.

**Frau Dr. Müller:** Nein, nein.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay; hat sich erledigt, wobei die Frage kürzer gewesen wäre als dieser Hinweis.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich. Sie waren ja als pharmazeutisches Unternehmen zum ersten Mal hier. Ich hoffe, dass Sie sich hier bei uns einigermaßen gut aufgehoben gefühlt und auch den Eindruck gewonnen haben, dass wir uns wirklich sehr intensiv mit Ihren Argumenten auseinandergesetzt haben.

Wir werden das zu werten haben und werden dann eben die kriegsentscheidende Frage zu beantworten haben. Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. – Ich sage ausdrücklich noch mal sowohl für den vfa wie auch für die anwaltliche Begleitung: Wir haben Ihre Hinweise, bezogen auf die Sonderstellung, PUMA-Arzneimittel usw., zur Kenntnis genommen. Sie wissen, dass es da Unterschiede in der Spruchpraxis des G-BA und des IQWiG gibt. Also, das müssen wir jetzt hier nicht diskutieren. Das wird selbstverständlich dann auch noch einmal als Hinweis zu Protokoll genommen.

Somit können wir diese Anhörung an dieser Stelle schließen. – Danke, dass Sie da waren, und danke, dass Sie so große Geduld mit uns hatten und uns die Fragen beantwortet haben. – Wir schließen diese Anhörung. Danke schön.

**Frau Dr. Shaw (Proveca) (übersetzt von Dolmetscherin Frau Demircan):** Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:42 Uhr