

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Fenfluramin (D-642)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juni 2021  
von 12:42 Uhr bis 13:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Zogenix GmbH**:

Herr Dr. Grünert  
Herr Prof. Dr. Hipp  
Frau Sturm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:

Herr Brückmann  
Frau Dr. Ulrich

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)**:

Herr Prof. Dr. Hamer  
Frau Dr. von Spiczak  
Herr Prof. Dr. Strzelczyk

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:42 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit 10-minütiger Verspätung herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren Fenfluramin zur Behandlung des Dravet-Syndroms oder konkret zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun, und demzufolge ist die Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung der FB Med des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 3. Mai 2021.

Ich muss zunächst, nachdem ich festgestellt habe, wer Stellungnahmen abgegeben hat, nämlich der pharmazeutische Unternehmer und die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, Takeda und der vfa, zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Zogenix GmbH müssten anwesend sein Frau Sturm, Herr Dr. Grünert und Herr Professor Dr. Hipp, für die DGfE Herr Professor Strzelczyk, Herr Professor Hamer und Frau Dr. von Spiczak sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Außerdem müsste Frau Dr. Ulrich von Takeda da sein. Herr Brückmann fehlt.

(Frau Dr. Ulrich [Takeda]: Ja, genau! Er ist leider verhindert!)

– Okay. – Dann bitte ich diejenigen, die nicht aufgerufen worden sind, aber da sind, sich zu melden. – Das ist erkennbar niemand. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung vom 3. Mai vorzutragen und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Sturm, Sie haben das Wort.

**Frau Sturm (Zogenix):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Petra Sturm, ich bin die Geschäftsführerin von Zogenix in Deutschland. An meiner Seite sitzen unser medizinischer Direktor, Herr Dr. Jens Grünert, und Herr Professor Hipp, der Ihre Fragen speziell zum AMNOG-Verfahren und der Methodik beantworten wird.

Als ich vor gut zweieinhalb Jahren meine Vorstellungsgespräche mit Zogenix begonnen habe, haben mich vor allem zwei Fragen umgetrieben: Ist es zu verantworten, einen Wirkstoff mit einer Historie wie Fenfluramin gerade für eine so sensible Zielgruppe wie kleine Kinder mit einem so entsetzlichen Krankheitsbild wie dem Dravet-Syndrom weiterzuentwickeln? Und: Macht es überhaupt Sinn, für eine so seltene Erkrankung, bei der bereits zwei Präparate zugelassen und im Markt sind, eine weitere Substanz an den Markt zu bringen? Ist der Unmet Medical Need überhaupt so groß, dass es klug ist? Ich konnte letztendlich beide Fragen mit einem eindeutigen Ja beantworten. Seitdem bin ich glücklich und sehr zufrieden, dass ich eine so interessante Substanz wie Fenfluramin an den deutschen Markt begleiten darf.

Doch nun erst einmal ein kleiner Ausflug zur Historie dieser Substanz. Fenfluramin war bis Ende der 90er-Jahre als Appetitzügler zur Behandlung von Fettleibigkeit bei Erwachsenen im europäischen Markt zugelassen. Bei Tagesdosen, die doppelt bis vierfach so hoch waren wie die Maximaldosis, die jetzt für das Dravet-Syndrom zugelassen ist, kam es bei einigen Patienten zu Herzklappenschäden oder auch einem Lungenhochdruck mit teilweise fatalem Ausgang. Konsequenterweise wurde die Substanz dann 1997 in Europa vom Markt genommen. Zeitgleich gab es zwei belgische Epileptologen, Professor Berten Ceulemans und Professor Lieven Lagae, die den Hinweisen auf eine mögliche antikonvulsive Wirkung von Fenfluramin nachgehen wollten. Die beiden haben durch einen wirklich sehr seltenen königlichen Erlass in Belgien die Möglichkeit bekommen, eine kleine klinische Add-on-Studie mit zwölf Patienten aufzusetzen und durchzuführen. Sechs von zehn dieser Kinder, die Fenfluramin

damals über einen langen Zeitraum eingenommen haben, waren im Schnitt mehr als sechseinhalb Jahre anfallsfrei, ein Patient sogar 32 Jahre lang. Das war ein wirklich vielversprechendes Ergebnis. Die Sicherheit: in den bis zu 32 Jahren der Nachverfolgung gab es keinen einzigen Fall einer Herzklappen- oder Lungenerkrankung. Die positiven Ergebnisse dieser explorativen Pilotstudie gaben im Anschluss daran Anlass für ein umfangreiches Studienprogramm, das in enger Abstimmung mit der FDA und der EMA entwickelt und durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der pivotalen Studien liegen Ihnen vor. Diese Studien bestätigen und belegen eine bisher so noch nie gezeigte Wirksamkeit auf die Reduktion konvulsiver Anfälle, dem vom G-BA anerkannten Leitsymptom des Dravet-Syndroms. Sie bestätigen und belegen auch, dass die kardiovaskuläre Sicherheit durch eine engmaschige echokardiographische Überwachung beherrschbar ist.

Zusammenfassend heißt das: Den statistisch signifikanten klinisch relevanten starken positiven Effekten von Fenfluramin stehen keine vergleichbaren negativen Effekte entgegen. Insofern war es nur folgerichtig, dass zuerst die FDA und dann auch die Europäische Kommission für Fenfluramin eine Vollzulassung erteilt haben. Fenfluramin ist nach Stiripentol und Cannabidiol der dritte Wirkstoff, der explizit für die Behandlung des Dravet-Syndroms zugelassen wurde. Er ist der einzige dieser Wirkstoffe, der nicht mit Clobazam oder einem anderen fixen Kombinationspartner zusammen verabreicht werden muss. Die Europäische Kommission – das wissen Sie alle besser als ich – hat den Status des Orphan Drugs aufrechterhalten, was nicht selbstverständlich ist. Auch mit Hinblick auf die beiden vorher zugelassenen Wirkstoffe sieht die EMA einen Significant Benefit von Fenfluramin.

Alle Endpunkte, die die Reduktion konvulsiver Anfälle beschreiben, weisen ausnahmslos einen erheblichen positiven Effekt von Fenfluramin aus. Die Sicherheit ist durch eine Reihe von Vorkehrungen gewährleistet, die sich bereits in einem zweijährigen Härtefallprogramm bewährt haben. Das ist zum einen eine umfangreiche verpflichtende Schulung der Verschreiber, die Gegenstand eines für Antiepileptika einzigartigen Programms für kontrollierten Zugang ist, und zum anderen ein engmaschiges Monitoring durch turnusgemäße Echokardiographien. Tatsächlich ist Fenfluramin damit das derzeit am besten kontrollierte Antiepileptikum.

Fenfluramin ist seit dem 1. Februar in Deutschland unter dem Handelsnamen Fintepla im Markt. Wir freuen uns sehr, dass sich die Ergebnisse unserer klinischen Studie in puncto Wirksamkeit und Verträglichkeit seit der Markteinführung im praktischen Alltag eindeutig widerspiegeln. Nach unserer Überzeugung begründet die überragende Wirksamkeit, verbunden mit einer nachweisbar kontrollierbaren Sicherheit, den Anspruch auf einen erheblichen Zusatznutzen von Fenfluramin in der Behandlung von Patienten mit dem Dravet-Syndrom.

Damit komme ich zum Ende meiner Einführung. Ich danke Ihnen fürs Zuhören. Wir sind jetzt sehr gespannt auf Ihre Fragen und freuen uns auf eine rege Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Sturm, für diese Einführung. – Erste Frage an die Fachexperten von der DGfE: Wie ist normalerweise die Krankheitsausprägung des Dravet-Syndroms, wie muss man sich das vorstellen? Was lässt sich in Bezug auf die Häufigkeit der Krampfanfälle sagen? Dies ist deshalb wichtig: Wir haben gerade gehört, Frau Sturm hat gesagt, man hat beobachtet, dass es zu mehrjährigen Anfallsfreiheiten gekommen ist. Ist die Studiendauer 14, 15 Wochen im Anwendungsgebiet ausreichend, um daraus längerfristige Effekte zuverlässig beurteilen zu können? Das würde mich interessieren. Ich weiß nicht, wer dazu möchte. Sie können mir ein B schicken, Sie können auch winken. – Herr Professor Strzelczyk oder Herr Hamer oder Frau Spiczak. – Herr Strzelczyk, bitte.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE):** Ich beginne mit der Anfallslast aus unseren Studien, die wir in Deutschland in dem Syndrom durchgeführt haben, und gebe dann an Frau Spiczak weiter, die Kinder auch behandelt. Es ist so, dass beim Dravet-Syndrom über 90 Prozent der Betroffenen permanent Anfälle erleiden. Das heißt, bei dieser Erkrankung kommt es prinzipiell nie zu einer Anfallsfreiheit. Die Kinder haben verschiedene Anfallsformen, insbesondere generalisierte tonisch-klonische Anfälle, auch Sturzanfälle und Status Epilepticus. Wir haben in Deutschland schon zwei Studien mit etwa 100 Teilnehmern durchgeführt und sehen: Über 90 Prozent von permanenten Anfällen sind mit einer Häufigkeit betroffen, die teilweise über 20, 25 Anfallstage pro Monat geht. Das heißt, wenn dort eine Verminderung da ist, ist das in der Regel sehr signifikant, auch in dieser kurzen Zeit. – Ich würde zur weiteren Beantwortung an Frau von Spiczak abgeben.

**Frau Dr. von Spiczak (DGfE):** Ja, was man noch hinzufügen kann, ist, dass es in der Regel häufig schwerwiegende Anfälle sind, die oft eine Durchbrechung mit Notfallmedikation brauchen, die häufig zu Stürzen führen und damit verletzungsträchtig sind. Insofern haben wir in dieser Patientengruppe eine extrem hohe Anfallslast, und das dauerhaft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Darf ich auch was dazu sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gleich; ich habe Sie gesehen. – Herr Professor Hamer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Danke. – Dazu will ich noch ergänzen, dass es eines der Epilepsiesyndrome ist, die so schwierige, so viele Anfälle haben, die bislang mit dem derzeit zur Verfügung stehenden Mitteln nur sehr schwer in den Griff zu bekommen sind und dass längerfristige Anfallsfreiheit nur ganz selten, wenn überhaupt ein therapeutisches Ziel derzeit ist, weil es nicht im Bereich der bisherigen Therapeutika liegt, wir also über Linderung sprechen müssen usw., und der Bedarf an neuen Therapeutika, gerade auch bei dieser Erkrankung – die Amerikaner sagen „catastrophic epilepsies“ dazu – hoch ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hamer. – Ich habe jetzt Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Ich habe eine Frage zur Anfallshäufigkeit. Es ist so, dass sich der Effekt von Fenfluramin hauptsächlich auf die konvulsiven Anfälle bezieht und nicht auf die nicht-konvulsiven. Da hätte ich gerne gewusst: Welchen Stellenwert haben diese nicht-konvulsiven Anfälle, die teilweise noch viel häufiger auftreten, wenn ich das aus den Daten richtig herausgelesen habe, für diese Kinder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hamer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Das ist eine wichtige Unterscheidung, vor allem in dem Bereich, da kann ich gleich anknüpfen. – Wenn wir sagen, Anfallsfreiheit ist leider noch immer kein realistisches Therapieziel, geht es zunächst um Linderung. Bei Linderung geht es auch darum, anfallsassoziierte Verletzungen zu minimieren, das Risiko zu verkleinern. Das geht natürlich mit konvulsiven Anfällen, mit motorischer Entäußerung bis hin zum Sturz einher. Das heißt, wenn man die konvulsiven Anfälle und in Folge davon die Sturzanfälle reduzieren kann, dann lindert man häufig die Belastung durch ein epileptisches Risiko. Und zum Zweiten – dazu kann vielleicht auch Adam Strzelczyk etwas sagen – geht es

um ein sogenanntes SUDEP-Risiko. SUDEP ist Sudden Unexpected Death in Epilepsy, also ein Versterben der Kinder, der Jugendlichen, der Erwachsenen in den Minuten nach dem Anfall. Das sind in aller Regel gerade nächtliche konvulsive Anfälle. – Adam, machst du es noch mal?

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE):** Ja. – Ich glaube, das ist ganz wichtig, was Herr Professor Hamer sagte, katastrophale Epilepsie. Wir sehen beim Dravet-Syndrom das höchste Risiko, an einem plötzlichen Epilepsietod zu versterben. Dies ist 1 pro 100 Patientenjahre. Das heißt, 1 von 100 Kindern stirbt jedes Jahr an dem Dravet-Syndrom infolge eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls. Die einzige Möglichkeit aktuell, da einzugreifen, ist, die Kinder ... (akustisch unverständlich) von Anfällen zu befreien, die nachts auftreten und bei denen es in der Regel im Anschluss zu einem Atemstillstand kommt. Ich glaube, wenn man es schafft, generalisierte konvulsive Anfälle zu vermindern, senkt man auch das SUDEP-Risiko.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Noch nicht ganz. Ist die Schlussfolgerung, dass die nicht-convulsiven Anfälle nicht so bedeutsam sind. Ich wollte eigentlich genau wissen, welche Bedeutung die nicht-convulsiven Anfälle für die Kinder haben. Dass sie dabei nicht stürzen, ist klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Wer möchte dazu noch mal von Ihnen? Sonst würde ich Herrn Professor Hipp das Wort geben; er hat sich ohnehin zu dem vorherigen Komplex gemeldet. Dann würde ich mit Herrn Hipp beginnen, und dann können wir noch mal Herrn Strzelczyk, Herrn Hamer, Frau Spiczak abfragen. Danach wäre Herr Carl dran, auch von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Professor Hipp vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix):** Ich wollte ein paar Bemerkungen zur Studiendauer machen. Es ist in der Tat so, dass die EMA sich mit den Guidelines zu epileptologischen Studien durchaus Zeit lässt. Sie werden wahrscheinlich gerade auch im Zuge der Cannabidiol-Bewertung gesehen haben, dass es eine immer noch gültige Guideline von 2010 gibt. Seit 2018 ist eine Überarbeitung im Review. Das ist immer noch nicht abgeschlossen. Interessant ist aber zu sehen, was sich ändert und was sich nicht ändert.

Was sich nicht ändert, ist der Vorschlag, die Vorgabe, mit welcher Minimaldauer man mit Add-on-Studien etwas zeigen kann. Diese 14 Wochen reflektieren – und dazu werden möglicherweise die Experten, die richtigen Epileptologen unter uns, etwas sagen – auch einen Zeitraum, in dem man normalerweise keine Therapieänderung vornimmt. Eines der wichtigen Kriterien für die Aussagesicherheit einer Studie ist ja auch, inwieweit sich die Vergleichstherapie ändert. Sobald Sie daran etwas optimieren, was durchaus über einen längeren Zeitraum bei vielen dieser therapierefraktären Verläufe notwendig ist, ändern Sie im Prinzip auch das Setting. Eigentlich haben Sie dadurch möglicherweise neue Confounder. Das dann bei der Auswertung entsprechend zu berücksichtigen, bedeutet in der Regel Unsicherheitsfaktoren hinzuzubekommen. Das heißt, diese 14 Wochen, die da vorgeschlagen sind, sind durchaus eine aus dem Versorgungsalltag ableitbare Größe. Man hat einfach aus der Historie erfahren, dass Effekte, die sich bis dahin zeigen auf durchaus kurzfristig adressierbare Endpunkte, wie zum Beispiel die Anfallsfrequenz, dass die ausschlaggebend genug sind, um davon einen Nutzen abzuleiten.

Richtig ist, dass es bei einigen Wirkstoffen über Toleranz, über sich entwickelnde Unverträglichkeiten auf längere Sicht entsprechend Abstriche zu machen sind. Aber das ist bei Fenfluramin bei all dem, was wir bisher beobachtet haben, nicht der Fall. Was die Sicherheit angeht, sind in der Tat Verlängerungsstudien vorgeschrieben und vorgegeben. Die sind ja auch hier in unserem Setting idealtypisch

abgegriffen. Diese 14 Wochen für das, was wir in dieser Zeit beobachten wollten, nämlich die Anfallsreduktion, sind jetzt nicht nur nach Zogenix' Ansicht ausreichend gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hipp. – Jetzt noch einmal zu der immer noch offenen Frage konvulsiv versus nicht konvulsiv von Frau Wenzel-Seifert. Herr Hamer, Herr Strzelczyk oder Frau Spiczak, kann man dazu noch etwas sagen? Frau Wenzel-Seifert hat noch mal nachgefragt. – Ich sehe jetzt Herrn Professor Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Ich kann vielleicht für die Erwachsenen versuchen, dann kann Frau von Spiczak vielleicht für die Kinder noch ergänzen. Also von Erwachseneneseite: Anfallsfreiheit ist grundsätzlich das Ziel. Beim Dravet, wie gerade gesagt, ist es leider noch nicht – das ist meine Hoffnung – im realistischen Bereich. Anfallsfreiheit heißt Anfallsfreiheit von konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfällen. Es gibt, auch wenn man die Lebensqualität der Menschen anschaut, durchaus Abstufungen, wie welcher Anfallstyp die Lebensqualität der Betroffenen mindert. Da macht es durchaus Sinn, über konvulsive und non-konvulsive Anfälle zu sprechen. Aber non-konvulsive Anfälle möchte ich überhaupt nicht verharmlosen; im Gegenteil. Non-konvulsive Anfälle bergen auch zu einem Verletzungsrisiko, wenn man gerade zum Beispiel am Herd steht oder allein eine heiße Tasse in der Hand hat oder gerade auf der Arbeit, wo gerade Menschen mit Dravet in geschützten Arbeitsplätzen durchaus auch ein Verletzungsrisiko haben.

Es ist in der Epileptologie eine heiß diskutierte Frage: Wie geht das Gehirn mit non-konvulsiven Anfällen um? Wenn die Jahrzehnte immer wieder auf das Gehirn einprasseln, um das mal bildlich zu beschreiben, schädigt das das Gehirn in einem relevanten Ausmaß? Es gibt durchaus Daten, die in diese Richtung deuten, dass der einzelne non-konvulsive Anfall wahrscheinlich in der Reservekapazität des Gehirns aufgefangen wird, aber wenn das über Jahre, Jahrzehnte geht, es durchaus Überlegungen gibt, dass bestimmte non-konvulsive Anfälle auch das Gehirn schädigen können.

Das heißt zusammengefasst: Erstens. Auch die Lebensqualität kann durch konvulsive mehr als durch non-konvulsive, aber auch durch non-konvulsive Anfälle beeinträchtigt werden. – Zweitens. Sie bergen sehr wohl ein Gefahrenpotential. Drittens. Für das Leben des Patienten, also für seine Funktionsweise oder für seinen Aktionsradius im Privaten wie im Beruflichen, ist es durchaus auch ein relevantes Thema, keine Frage. Und die Langzeitverträglichkeit habe ich gerade erwähnt. – Ist das bei Kindern so ähnlich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Spiczak.

**Frau Dr. von Spiczak (DGfE):** Ich würde es grundsätzlich für Kinder bestätigen. Auch da gibt es Gruppen von Patienten mit Dravet-Syndrom, die sehr stark unter non-konvulsiven Anfällen leiden, neben den konvulsiven Anfällen, und da ist es sicherlich ebenfalls beeinträchtigend. Ich glaube, ein ganz praktischer Aspekt ist, dass es sehr schwer quantifizierbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt sehe ich ganz erregtes Gewinke beim pharmazeutischen Unternehmer. Herr Professor Hipp, oder wer möchte? – Herr Dr. Grünert, bitte.

**Herr Dr. Grünert (Zogenix):** Das ist nur mein Account. Es melden sich ganz viele von uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist logisch. Ich will jetzt nur noch mal zusammenfassen. Danach geht es weiter mit Herrn Carl, Frau Kallenbach, Frau Schütt und Frau Teupen. – Also, jetzt der pharmazeutische Unternehmer, bitte.

**Herr Dr. Grünert (Zogenix):** Danke schön. – Ich wollte eigentlich noch einmal das betonen, was Frau von Spiczak gerade gesagt hat. Die Schwierigkeit ist tatsächlich die Quantifizierbarkeit dieser non-convulsiven Anfälle, weshalb in den entsprechenden Arzneimittelstudien, die wir für die Zulassung benötigen, der Fokus natürlich immer wesentlich stärker auf den convulsiven Anfällen liegt, damit auch sichergestellt ist, dass eine adäquate Zählbarkeit in der Studiendurchführung erfolgt. Das soll natürlich nicht infrage stellen, dass nicht-convulsive Anfälle nicht genauso wichtig sind wie convulsive, aber für die Durchführung der Studien stehen immer die convulsiven Anfälle im Vordergrund, weshalb die auch als der primäre Endpunkt letztendlich definiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Grünert. – Herr Dr. Carl, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Frau Kallenbach, Frau Schütt und Frau Teupen. – Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Danke, Herr Hecken. – Diese Kinder entwickeln häufig eine geistige Behinderung, erreichen aber zumeist doch das Erwachsenenalter. Frage an die Experten: Gibt es Erfahrungen mit Fenfluramin im Erwachsenenalter, was Wirkung und Nebenwirkungsrate anbetrifft?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Carl. – Wer möchte dazu? – Ja, bitte schön, Herr Professor Strzelczyk.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE):** Beim Dravet-Syndrom haben wir die Besonderheit, dass wir aktuell nur wenige Patienten in Deutschland haben, die das Erwachsenenalter erreichen, da die wahrscheinlich im Kindesalter nicht diagnostiziert wurden. Das heißt, es gibt nur begrenzte Erfahrungen, aber die haben wir. Sowohl in den Studien wurden Patienten über 18 eingeschlossen, wie auch jetzt im Rahmen des Härtefallprogramms und nach der Zulassung. Die Verträglichkeit und die Wirksamkeit scheinen in der Erwachsenenpopulation, also über 18 Jahre, ähnlich zu sein wie bei den Kindern und Jugendlichen. Wir haben das gleiche kardiologische Überwachungsprogramm bei den Erwachsenen wie bei den Kindern. Aber die Verträglichkeit und Wirksamkeit scheinen ähnlich zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Carl, okay? – Ja, danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Kallenbach, FB Med, dann Frau Schütt, GKV-SV, und Frau Teupen, PatV. – Frau Kallenbach, Sie haben das Wort.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Vielen Dank. – Ich würde gern noch eine Frage zu den nicht-convulsiven Anfällen anschließen, und zwar zur Auswertung. Ich möchte gern Zogenix fragen, warum Sie die Auswertungen lediglich in der Teilpopulation durchgeführt haben, die solche Anfälle bereits in der Baselinephase hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Professor Hipp.

**Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix):** Wenn Sie Effekte auf einen Endpunkt zeigen wollen, dann brauchen Sie beide Möglichkeiten der Entwicklung. Wenn Sie eine Nulllinie am Anfang haben, dann können Sie sich nicht darunter entwickeln. Das heißt, es ist theoretisch auch nicht auszuschließen, dass Fenfluramin die Anzahl oder die Frequenz der nicht-convulsiven Anfälle erhöht. Das heißt, es ist auch deshalb sinnvoll, dass man nur mit solchen Patienten diese Art von Auswertung macht, die von vornherein auch



solche Anfälle in einer vernünftig hohen – Entschuldigung; vernünftig heißt auswertbaren – hohen Anfallsfrequenzrate am Anfang mitbringen. Darum hat man analog zu den konvulsiven Anfällen, wo ja auch, um überhaupt eingeschlossen zu werden, eine Mindestrate vorgeschrieben war, das von vornherein halt ausgegrenzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hipp. – Frau Kallenbach, zufrieden oder nicht zufrieden? – Okay. Alles klar. – Dann Frau Schütt, GKV-SV.

**Frau Dr. Schütt:** Danke. – Ich habe noch eine Frage zum Krankheitsverlauf. Wir haben im Moment nur die Daten der Kinder in der Studie vorliegen. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Wie sehen Sie den Krankheitsverlauf in der Erwachsenenpopulation? Im EPAR gibt es ein dissenting Votum, das anführt, die Daten der Kinder seien nicht auf Erwachsene übertragbar, da die Krankheit sich im Erwachsenenalter doch noch zuspitzen und verändern würde und ein Vergleich nicht möglich sei. Wie sehen Sie die Veränderung der Erkrankung im Laufe des Lebens, zum Beispiel in Bezug auf Anfallshäufigkeit oder Schwere der Anfälle, und wie ist die Lebenserwartung der Patienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Strzelczyk.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE):** Also, ich möchte gleich an Herrn Hamer übergeben. Zum Thema Lebenserwartung. Die Lebenserwartung – dazu gibt es gute australische Daten – ist bei den Kindern aufgrund des SUDEP-, aber auch Status-Epilepticus-Risikos dezimiert, und das bleibt zum Teil bis in das Erwachsenenalter vorhanden. Das Status-Epilepticus-Risiko nimmt ab. Aber das SUDEP-Risiko bleibt erhalten bis in das Erwachsenenalter, das die Kinder erreichen.

Wir haben Erfahrungen mit Erwachsenen, die wir im Rahmen des Härtefallprogramms und nach der Zulassung behandelt haben. Da sind die Wirksamkeit und Nebenwirkungen ähnlich wie bei den Kindern und Jugendlichen aus den Studien. Bei der Anfallshäufigkeit ist so, dass wir eine gewisse Abnahme der Häufigkeit im Erwachsenenalter sehen, aber es kommen weitere Erkrankungsmanifestationen wie stärkere kognitive Einschränkungen aber auch eine Gangstörung hinzu. Da ist immer noch unklar, ob das nicht auch eine Funktion der persistierenden Anfälle über die Jahrzehnte ist. Deshalb ist auch eine gute Anfallskontrolle wichtig, um das Endergebnis vielleicht positiv zu beeinflussen. – Ich übergebe aber noch einmal an Herrn Hamer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Ich habe dem nichts hinzuzufügen; das sehe ich genauso.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Spiczak, zu den Kindern noch irgendetwas? Es ging ja jetzt primär um die Erwachsenen. – Okay. – Dann frage ich Frau Schütt: Weitere Fragen, oder ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Schütt:** Ja. – Ich hätte noch eine Frage an den pU. Wie sieht die Studienplanung in Bezug auf Erwachsene aus? Gibt es Studien oder sind welche geplant, in denen auch Erwachsene eingeschlossen sind? Es wird die Studie Nummer 2 angeführt. Welche Patienten befinden sich in dieser Studie, welche Daten können da erwartet werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Grünert, bitte.

**Herr Dr. Grünert (Zogenix):** Zuerst zu dem Thema Studie 2. Zu Studie 2 muss man noch mal richtigstellen: Mit der Nomenklaturstudie 2 ist das gemeint, was in der G-BA-Bewertung mit 1504 definiert ist; das ist eigentlich die Studie 2. Was Sie meinen, ist vermutlich die Studie 3, das heißt, die zweite Hälfte der Patienten aus den 1501- und 1502-Studien. Diese Studie beinhaltet grundsätzlich erst einmal die gleiche Population wie in der Studie 1, wobei für Japan auch Patienten eingeschlossen werden konnten, die etwas älter sind. Für Deutschland macht das allerdings keinen Unterschied. Es gibt eine Studie, die Langzeitverlängerungsstudie 1503. Diese beinhaltet auch erwachsene Patienten. Das sind sowohl Patienten, die im Laufe des Studienverlaufs der pivotalen Studien erwachsen geworden sind, als auch neue, de-Novo-Patienten, die später exklusiv in diese Open-Label-Extensionsstudie eingeschlossen wurden.

Was weitere Studienplanungen angeht: Für erwachsene Patienten gibt es bislang keine klare Definition, wie Zogenix hier weiter verfahren wird. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass noch einmal weitere Daten für erwachsene Patienten erhoben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen Herr Professor Hipp.

**Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix):** Wie schon von den Experten gesagt wurde, gibt es im Laufe des weiteren Lebens von Dravet-Syndrompatienten eine Anhäufung von Komorbiditäten. Da wird es nicht ganz leicht sein, Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren, die ein noch möglichst homogenes Patientengut in solch eine Studie einschließt. Durch die Vielgestaltigkeit dieser Komorbiditäten hat man überlagernde Effekte, die möglicherweise riesige Studien verursachen würden, wenn man alle diese potenziellen Subgruppen adäquat berücksichtigen wollte, sodass man wahrscheinlich schnell an praktische Grenzen stoßen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hipp. – Jetzt frage ich noch einmal Frau Schütt: Frage beantwortet?

**Frau Dr. Schütt:** Ja, danke, Frage beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, PatV, und dann Frau Kallenbach, FB Med. – Frau Teupen, PatV, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Vielleicht noch mal an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben in der Studie 1 den PedsQL erhoben, mit signifikant positiven Ergebnissen. Jetzt gibt es ja als anderen spezifischen Fragebogen für die Epilepsie noch den QOLCE, den Sie auch in Studie 1 und 2, also 1504, wie sie ja heißt, angewandt haben. Können Sie etwas dazu sagen, wieso die Rücklaufquoten nicht ausreichend waren? Es wäre doch noch schön gewesen, hier auch noch Daten zu haben. Vielleicht können Sie es kurz noch mal erläutern, warum da die Rücklaufquoten leider nicht ausreichend waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Hipp ist gewählt worden durch Handauflegung von Herrn Grünert mit Billigung von Frau Sturm.

**Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix):** Das ist Maximum Blessing. – Es ist in der Tat so, wie Sie richtig erkannt haben, dass mehrere Fragebögen eingesetzt wurden. Das heißt, das Thema Lebensqualität war für Zogenix und natürlich auch in dem Zwischenspiel und in dem Zusammenwirken EMA und FDA ein wichtiger Punkt. Schaut man sich die Fragebögen an, sind sie teilweise sehr, sehr umfangreich; teilweise betreffen sie Situationen, die nicht für alle Patienten gleichermaßen zutrafen. Insbesondere wenn

es um die Schulsituation ging, war von vornherein relativ klar, dass einige Patienten, die entweder zu jung waren oder aber die aufgrund ihrer Behinderung nie in eine Schulsituation kamen, solche Fragen schlechterdings auch nicht zu beantworten hatten.

Aber worauf ich eigentlich hinaus will, ist, wenn man so will, die Beantwortungslast. Man muss sich das Leben dieser Familien vorstellen, was ja ohnehin um diese Erkrankung herum organisiert ist. Wenn dann eine Studie auf sie zukommt, ist das ja keine Entlastung, sondern eine zusätzliche Belastung. Wenn Sie einige zig Fragen mit einiger Regelmäßigkeit zu beantworten haben und in der Tat vielleicht auch kein Monitor immer direkt danebensteht und sagt: „Ja, beantworte das bitte auch“, dann kommt es zu suboptimalen Rücklaufquoten. Aber wenn Sie sich die Rücklaufquoten ansehen, dann ist dann eben doch sehr häufig dieses Quorum von 70 Prozent erreicht. Gleichwohl muss man anerkennen – und deshalb haben wir auch in dem Dossier selber deutlich gemacht –, dass wir die Antworten bzw. die Auswertungen, die sich mit suboptimalen Rücklaufquoten befassen mussten, auch nicht als werttragend dargestellt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hipp. – Frau Teupen, reicht Ihnen das?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich Frau Kallenbach und Herrn Dr. Carl.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Danke. – Das schließt sich auch wieder ganz gut an. Meine Frage bezieht sich einerseits auf den PedsQL. Wir konnten in der Nutzenbewertung die Metaanalyse nicht berücksichtigen, weil wir diskrepante Angaben zu einem Hedges' g identifiziert hatten. Haben Sie überprüft, welcher Wert korrekt ist und die Metaanalyse gegebenenfalls wiederholt? – Ich habe dann noch weitere Fragen zu Metaanalysen. Die würde ich allerdings im Nachgang stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wer macht das? – Dann wieder Herr Hipp.

**Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix):** Wir haben uns die Analysen noch einmal angesehen. Allerdings muss man sagen, dass die Analysen, die Sie gerade ansprechen, nicht wie im SAP präspezifiziert durchgeführt wurden, weshalb wir vom Setting her überzeugt sind, dass sie besser widerspiegeln, was tatsächlich dieses Medikament, was das Fenfluramin auf diese Endpunkte macht. Aber wir müssen anerkennen, dass es nicht dem SAP entspricht und insofern auch in der Logik der Verfahrensordnung des G-BA nicht die Durchschlagskraft hat. Insofern sind beide Auswertungen richtig, die Ihnen vorliegen; sie sind ein Stück weit diskrepant, weil andere Methoden verwendet wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kallenbach?

**Frau Misevic-Kallenbach:** Ja, ich glaube, ich habe meine Frage nicht gut genug gestellt. Meine Frage bezog sich konkret auf einen Hedges' g, das sich zwischen den statistischen Outputs für das Modul IV und der Metaanalyse, die Sie im Modul IV dargestellt haben, unterschied. Deswegen konnten wir die Metaanalyse nicht berücksichtigen. Darauf bezog sich meine Frage.

**Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix):** Würden Sie das bitte konkretisieren? Dann würden wir das nachreichen; denn das scheint etwas zu sein, was ich Ihnen jetzt nicht in der Klarheit so konkret beantworten kann, dass Sie dann sagen: Ja, damit bin ich zufrieden. Aber das ist sicherlich etwas, was wir im Nachgang zu dieser Anhörung Ihnen zukommen lassen können. Können Sie sagen, welche Auswertungen Sie genau meinen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kallenbach.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Das betrifft die Auswertung zum Gesamtwert des PedsQL.

**Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix):** Gesamtwert; ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie hatten weitere Fragen, Frau Kallenbach?

**Frau Misevic-Kallenbach:** Ja, danke. – Die andere Frage bezieht sich auf die jetzt für die Stellungnahme nachgereichten Metaanalysen. Da haben Sie uns adjustierte relative Risiken nachgeliefert, die für uns sehr hilfreich sind. Daher würde ich gerne abschließend klären, wie diese adjustierten Effektschätzer berechnet wurden. Sie beschreiben hier ein logistisches Regressionsmodell, aus dem ich Odds Ratios erwarten würde. Daher die Frage: Wie wurden hier die relativen Risiken ermittelt?

**Herr Prof. Dr. Hipp (Zogenix):** Diese Metaanalysen, die Ihnen vorliegen, sind tatsächlich auf Grundlage der im SAP vorgegebenen Analysen der Einzelstudien berechnet worden. Die haben wir dann entsprechend zusammengefasst. Wie Sie wissen, waren die Metaanalysen nicht präspezifiziert; insofern haben wir ein Verfahren gewählt, was die entsprechende Adjustierung ermöglicht und auf diese Art und Weise die Adjustierung der Einzelstudien einbezieht und gleichermaßen ein Modell wählt, das bei dieser Art von Erkrankung bei diesen Endpunkten generell angewendet wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kallenbach, sind Sie damit zufrieden? Ich vermute nicht.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Wir können es gern dabei belassen, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen von Ihnen, Frau Kallenbach?

**Frau Misevic-Kallenbach:** Ich habe jetzt keine mehr, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich Herrn Carl und Frau Wenzel-Seifert. – Bitte schön, Herr Carl.

**Herr Dr. Carl:** Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Vergleichbarkeit bei den antiepileptischen Kotherapien zwischen der Verum- und der Placebogruppe in der Studie 1; 1501 ist das wahrscheinlich. Da hat man einen gewissen Unterschied in der Cannabidiol-Verwendung in der einen und in der anderen Gruppe und auch Unterschiede bei den Substanzen Oxcarbazepin und Stiripentol, die auch maßgeblich zur Therapiemodifikation beitragen können. Sind diese Unterschiede für das statistische Ergebnis relevant, oder kann man das vernachlässigen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Carl. – Herr Grünert.

**Herr Dr. Grünert (Zogenix):** Zunächst geht es in der Studie 1, bei den Substanzen, auf die Sie sich beziehen, Stiripentol und Cannabidiol, gegebenenfalls um eine Vortherapie, das heißt keine begleitende Therapie während der Studiendurchführung, weil beide Substanzen während der Durchführung der Studie eigentlich ausgeschlossen waren. Dadurch, dass wir in der Baseline-Phase sichergestellt haben, dass die Begleittherapie über einen entsprechend ausreichend langen Zeitraum konstant gehalten wird und auch während der Studie die Begleittherapie konstant gehalten wird, lässt sich eigentlich ausschließen, dass irgendwelche Vortherapien einen Einfluss auf das Studienergebnis haben und hier zu irgendwelchen Imbalancen führen dürften.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Carl. – Okay?

**Herr Dr. Carl:** Jawohl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich hätte noch eine Frage zu der eingangs geschilderten Historie dieses Wirkstoffes. Ich habe mir diese Sache mit den Dosierungen noch einmal angeschaut. Damals lag die Dosierung von Fenfluramin als Appetitzügler zwischen 60 und 120 mg pro Tag. Das habe ich dann einmal ausgerechnet: Das bezieht sich hier also auf Erwachsene, und normalgewichtig sind die auch nicht, wenn sie das als Appetitzügler nehmen. Dann ist das irgendwie auch irgendetwas, wenn man es auf das Körpergewicht bezieht, um 0,7 mg oder vielleicht auch höher/niedriger, aber in diesem Bereich. Bei den Kindern ist das jetzt aber die Maximaldosis, die 0,7 mg bezogen auf das Körpergewicht. Dann gibt es hier aber eine Deckelung: Mehr als 26 mg dürfen als Tageshöchstdosis nicht eingenommen werden. Also, wenn die Kinder dann über 40 kg wiegen, ist diese Maximaldosis nicht mehr erreichbar. Jetzt ist die Frage: Welche Rolle spielt eigentlich die Maximaldosis?

Das andere: Mir scheint dann doch bei den Kindern dieses Problem, das damals aufgetreten ist, schon eine Rolle zu spielen. Wenn man diese Maximaldosis hier anwendet, dann ist man in demselben Dosisbereich, wie man das damals mit den Appetitzüglern gewesen ist. Damals – so weit habe ich es gelesen – ist zumindest die Rate der echokardiographischen Veränderungen an den Herzklappen bei jedem Dritten aufgetreten. Hier in diesem EPAR wird auch berichtet, dass es bei 20 Prozent auftritt, zwar nicht symptomatisch, aber echokardiographische Befunde. Also ist es doch ein Problem. Und daher auch die Frage: Wie wird in der Klinik mit diesem Problem umgegangen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte von den Klinikern dazu was sagen? – Ja, bitte schön, Herr Professor Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Sie sprechen etwas an, das wichtig ist, nämlich die Langzeitverträglichkeit. Das betrifft allerdings nicht nur das Fenfluramin, das betrifft alle neu zugelassenen Substanzen. Seltene Nebenwirkungen wird man unter Umständen erst nach Jahren, manchmal sogar nach Jahrzehnten – ich nenne Phenobarbital als Beispiel – in der klinischen Praxis in einem unkontrollierten Setting sozusagen entdecken können. Nun ist das bei Fenfluramin mit dem Herzultraschall sicher ein ganz wichtiges Thema; denn da hat man zum Beispiel eine seltene Nebenwirkung bereits im Fokus; deshalb bin ich auch absolut dafür und stehe wirklich dahinter, dass es ein strukturiertes Nachsorgeprogramm gibt, in dem wir die Kinder und die Erwachsenen engmaschig echokardiographisch nachverfolgen, ohne erst darauf zu warten, dass eine klinische Symptomatik auftritt, dass sich der Behandler hier justieren muss, um genau dieses Thema anzugehen und klinisch, soweit es möglich ist, Veränderungen so frühzeitig zu entdecken, dass kein größerer Schaden angerichtet werden kann, wenn es denn ein klinisch relevantes Thema ist, was ich persönlich als Kliniker nicht abschätzen kann. Aber noch einmal: Das ist leider ein Thema, das leider mit jeder neuen Substanz vergesellschaftet ist. Herr Hecken kennt es gut, mit Retigabin und diesem Blue-Person-Syndrom zum Beispiel. – Ja, das Thema ist wichtig; Thema erkannt. Ich stehe absolut hinter diesem Nachsorgeprogramm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hamer. – Ergänzungen, Herr Strzelczyk oder Frau Spiczak?

**Frau Dr. von Spiczak (DGfE):** Ich würde vielleicht ergänzen, dass die Vergleichbarkeit der Dosen im Kindesalter und im Erwachsenenalter nicht wirklich so gegeben ist. Wir haben praktisch für alle Medikamente oder fast alle Medikamente im Kindesalter, relativ betrachtet, höhere Dosen und müssen irgendwann, wenn die Kinder Richtung Jugendalter und Richtung Gewichtsentwicklung eines Erwachsenen gehen, auf die normalen Erwachsenendosen switchen, weil sich der Stoffwechsel verändert. Aber insofern, denke ich, ist das grundsätzlich nicht eins zu eins übertragbar: Dosen im Kindesalter und Dosen im Erwachsenenalter.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE):** Noch einmal ergänzend: Die Maximaldosierung von Kindern ist 26 mg führt dazu, dass die Erwachsenen in der Regel bei der Indikation zur Gewichtssenkung mit einer Dosierung von 0,4 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht behandelt werden. Für das Zweite kann es sicherlich der pU besser ausführen. Es wurde damals auch off-label in Kombination mit Phentermin eingesetzt, was noch mal die Spiegel beider Medikamente erhöhte. Es gab damals noch eine Konstellation, die zu mehr Nebenwirkungen führte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Strzelczyk. – pU, Ergänzungen?

**Herr Dr. Grünert (Zogenix):** Ganz herzlichen Dank erst mal für die Frage. Ich glaube, es ist ein sehr wichtiges Thema bei dieser Substanz. Wie die Experten schon gesagt haben, insbesondere Frau von Spiczak, ist bei den Kindern die Dosierung nicht unbedingt immer mit derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar. Wir haben deshalb bewusst zwei unterschiedliche Grenzen für die Dosierung definiert, zum einen die körperlsgewichtsbasierte Begrenzung und zum anderen die Begrenzung in der Gesamttagesdosis, damit wir in beiden Bereichen definitiv nicht in eine Dosis- oder Gesamtmengensituation kommen, wie sie in der früheren Indikation der Fall war. Das ist das Erste.

Das Zweite ist, dass die am längsten vorliegenden Daten aus dieser ursprünglichen Pilotstudie der belgischen Forschungsgruppe stammen. Sie reichen in der Zwischenzeit über einen Zeitraum von 32 Jahren. Das heißt, es gibt dort Patienten, die im Kindesalter auf Fenfluramin eingestellt wurden und seitdem, seit 32 Jahren, diese Substanz erhalten. Auch dort sind bislang keinerlei Signale irgendwo erkannt worden, dass es zu Problemen führt. Da kann man sicherlich sagen, es ist eine kleine Fallzahl; aber ich denke, es gibt trotzdem ein gewisses Signal in dieser Hinsicht.

Der dritte Punkt betrifft die von Ihnen angesprochene Verdickung der Herzklappen, die auch im EPAR genannt wird. Ich glaube, hier ist es wichtig, zu betonen, dass das alles im physiologischen Bereich lag. Es gibt durchaus gewisse physiologische Insuffizienzen in Klappen, die mitunter auch transient sind, das heißt die tauchen auf und verschwinden auch wieder. Hier ist in keinem Fall jemals irgendwo ein pathologischer Befund erkannt worden.

Nichtsdestotrotz steht für uns als pharmazeutischer Unternehmer die Patientensicherheit natürlich an allererster Stelle, insbesondere, wenn wir über eine so vulnerable Patientengruppe wie Kinder reden. Man hat zum einen damals, als dieses Studienprogramm aufgesetzt wurde, das tatsächlich umfangreichste kardiovaskuläre Monitoringprogramm in einer pädiatrischen Arzneimittelstudie aufgesetzt, was es bis dato gibt. Wir haben sehr engmaschig kontrolliert. Wir sind auch danach im Härtefallprogramm in dem gleichen Duktus weiter verfahren, eben mit regelmäßigen Echokontrollen alle sechs Monate. Die EMA ist dem auch gefolgt, sodass es auch in unserer Fachinformation so verankert ist, dass wir diese regelmäßigen Kontrollen machen, um wirklich frühzeitig zu erkennen, wenn irgendwelche Signale auftauchen sollten, und um zum anderen auch in der Lage zu sein, Patienten auszuschließen, die entsprechende Vorschädigungen haben. Auch das Programm zum kontrollierten Zugang, das aufgesetzt wurde, soll zum einen bewusst vermeiden, dass diese Substanz off-label wieder zur Gewichtsreduktion

eingesetzt wird, wo also ähnliche Problematiken auftauchen könnten, und zum anderen dafür sorgen, dass die vorgegebenen Echokontrollen entsprechend eingehalten werden.

Ich denke, dass man in der Gesamtheit wirklich sagen kann, dass wir das Maximale machen, um zu schauen, dass dieses Risiko in dem minimal möglichen Bereich bleibt. Letztendlich ist es so – das können auch Kardiologen und Kinderkardiologen bestätigen –: Selbst wenn man irgendwann eine leichte Insuffizienz bei einer Klappe sehen würde, wäre diese in dem Moment reversibel, wenn man die Therapie wieder beendet. Also insofern, wie gesagt, zusammenfassend: Ich denke, wir sind uns des Risikos des Ganzen bewusst, und wir versuchen einfach das Maximale. Die EMA hat auch betont, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis eindeutig auf der Seite des Nutzens für diese Substanz in dieser Indikation liegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grünert. – Frau Hoffmann, bitte.

**Frau Hoffmann:** Vielen Dank. – Noch eine ganz kurze Frage zu den Anfällen; die wurde bisher nicht gestellt bzw. Sie haben bisher nichts dazu gesagt: Wie erklären Sie sich die enormen Spannbreiten der Maxima in beiden Studien bei der Anzahl nicht-convulsiver Anfälle? Zu Baseline zum Beispiel geht das in die über Tausende. Können Sie dazu etwas sagen? Wie wurde das erfasst bzw. handelt es sich da irgendwie um Ausreißer? Das ist doch etwas auffällig. Das wäre toll. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu? – Bitte schön, Herr Grünert.

**Herr Dr. Grünert (Zogenix):** Ich glaube, zum einen muss man hier betonen, dass das auch ein Beispiel für die extreme Heterogenität dieses Erkrankungsbildes ist. Wir haben eingangs gesehen: Die Patienten sind sehr individuell unterschiedlich erkrankt, und gerade die Anfallssituation ist sehr unterschiedlich und schwankt auch sehr stark, sodass es durchaus Patienten gibt, die eher weniger Anfälle haben, aber durchaus auch Patienten, die wirklich sehr viele Anfälle haben. Der zweite Aspekt ist – das sagte ich vorher auch einmal –, dass gerade die nicht-convulsiven Anfälle relativ schwer quantifizierbar sind, sodass es durchaus Eltern gibt, die gerade beispielsweise bei Absencen oder auch bei Myoklonien wirklich jeden kleinsten Anfall direkt notieren, während andere das nicht machen. Dadurch kommt diese große Bandbreite letztendlich zustande. Das ist ein Zeichen der Krankheitsaktivität und nicht als ein Ausreißer oder irgendwelche Imbalancen in den Studiengruppen zu werten.

**Frau Hoffmann:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hoffmann, Frage beantwortet. – Ich habe im Augenblick keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte Stunde noch mal zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Sturm.

**Frau Sturm (Zogenix):** Ich bemühe mich. Die letzte Stunde werde ich nicht ganz zusammenfassen können, aber ich bemühe mich, ein paar Schlussworte zu sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das brauchen Sie auch nicht.

**Frau Sturm (Zogenix):** Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal ganz herzlichen Dank für die angeregte und spannende Diskussion. Ich hoffe, auch Sie sind wie wir davon überzeugt, dass mit der Einführung von Fenfluramin den Dravet-Patienten und ihren Familien eine neue und vielversprechende Perspektive eröffnet wird. Die robusten und konsistenten Daten belegen eine bis dato so nicht erreichte Wirksamkeit, die, wie wir

hoffen, einen neuen Therapiestandard setzen wird. Gleichzeitig hat sich die Anwendung von Fenfluramin in Studien und unter Alltagsbedingungen als sicher erwiesen. In der Gesamtschau des Profils und auch vor dem Hintergrund unserer heutigen Diskussion halten wir den Anspruch auf einen erheblichen Zusatznutzen für begründet. Es wäre schön, wenn Sie das genauso sehen.

Damit danke ich Ihnen ganz herzlich für die Aufmerksamkeit und Ihre Zeit. Wir freuen uns und sind sehr gespannt auf das Ergebnis. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer wie auch an unsere drei Kliniker, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen, die Sie uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:38 Uhr