

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Fenfluramin (D-910)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 26. Juni 2023
von 11:09 Uhr bis 11:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Zogenix GmbH**, ein Unternehmen der UCB-Gruppe (**UCB**):

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Balkaya

Herr Dr. Brunnert

Herr Dr. Jöres

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai)**:

Frau Stern

Herr Dr. Goldmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (Takeda)**:

Herr Kaya

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE)/Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)**:

Frau PD Dr. von Spiczak (nicht zugeschaltet)

Herr Prof. Dr. Hamer

Herr Prof. Dr. Strelcyk

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

Herr Bussiliat



Beginn der Anhörung: 11:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit leichter Verspätung, wofür ich um Entschuldigung bitte: Die vorige Anhörung hat länger gedauert. Im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA ist Montag Anhörungstag. Wir fahren fort mit Fenfluramin, einem Orphan zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms, Add-on-Therapie, älter gleich zwei Jahre.

Wir haben im Verfahren als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Mai 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Zogenix GmbH Stellung genommen hat. Zum anderen gibt es eine gemeinsame Stellungnahme von den Fachgesellschaften, der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, außerdem Stellungnahmen von Eisai GmbH und Takeda Pharma Vertriebs GmbH & Co. KG als pharmazeutische Unternehmen und eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie üblich die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Dehmlow, Frau Dr. Balkaya, Herr Dr. Brunnert und Herr Dr. Jöres zugeschaltet, als wissenschaftliche Stellungnehmer Herr Professor Dr. Hamer und Herr Professor Dr. Strelcyk, ferner Herr Dr. Goldmann von Eisai, Herr Kaya und Herr Dr. Kudernatsch von Takeda sowie Herr Bussiliat vom vfa. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Wer möchte sich einführend für den pharmazeutischen Unternehmer äußern? – Bitte, Frau Dr. Dehmlow.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, heute von Monheim am Rhein aus mit Ihnen über die Erweiterung des Anwendungsgebietes von Fenfluramin für das Lennox-Gastaut-Syndrom zu sprechen. Ich möchte Ihnen zunächst das Team für Zogenix vorstellen, das in der Folge der Firmenakquisition von Zogenix durch uns im letzten Jahr von UCB-Mitarbeitenden repräsentiert wird.

Herr Dr. Lars Jöres ist aus dem Bereich Versorgungsforschung und heute für Aspekte zur Epidemiologie und zur Zielpopulation von Fenfluramin zuständig. Herr Dr. Marcus Brunnert, Statistiker, steht heute für methodische Fragen zum Fenfluramin-Dossier zur Verfügung. Frau Dr. Sonja Balkaya ist heute unsere Ansprechpartnerin für medizinische Fragen und Fragen zum Nutzendossier. Mein Name ist Dr. Carola Dehmlow, und ich bin bei UCB für die Nutzenbewertung verantwortlich.

Heute geht es um unser Präparat Fenfluramin. In der EU ist es mit Orphan-Drug-Status für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von zwei Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika zugelassen. Das Nutzenbewertungsverfahren zum Dravet-Syndrom wurde 2020 mit der Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens abgeschlossen. Nun sind wir nach der Erteilung der Indikationserweiterung für das Lennox-Gastaut-Syndrom also zum zweiten Mal bei Ihnen.

Auch das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene und sehr schwere Form der Epilepsie. Sie beginnt im Kindesalter und besteht lebenslang. In Deutschland sind etwa zwischen 2.000 und 5.000 GKV-Patientinnen und -Patienten von dieser Erkrankung betroffen. Die betroffenen Kinder und Erwachsenen leiden unter einer Vielzahl verschiedener und hoch therapieresistenter Anfallsformen. Besonders hervorzuheben sind die Sturzanfälle, die ein hohes Verletzungsrisiko bergen. Neben den therapieresistenten Anfällen treten beim Lennox-Gastaut-Syndrom auch schwere kognitive Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten auf. Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom können aufgrund der Schwere der Erkrankung kein eigenständiges Leben führen. Sie sind dauerhaft auf die Unterstützung ihrer Bezugspersonen angewiesen, was zu großen familiären Belastungen führt.

In der Behandlung des therapieresistenten und folgenschweren Lennox-Gastaut-Syndroms werden die Patientinnen und Patienten in der Regel mit einer Kombination verschiedener Antikonvulsiva patientenindividuell therapiert. Aufgrund der aktuell noch nicht zufriedenstellenden Versorgungssituation dieser schwer betroffenen Patienten und Patientinnen besteht der große therapeutische Bedarf darin, neue medikamentöse Therapieansätze verfügbar zu machen, die epileptische Anfälle reduzieren und die gut vertragen werden. Im Therapieverlauf werden zunächst Arzneimittel eingesetzt, die schon länger auf dem Markt erhältlich sind und für die umfassende Erfahrungen im klinischen Behandlungsalltag vorliegen. In der Versorgungsrealität wird daher nur ein kleiner Teil der grundsätzlich infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Fenfluramin behandelt werden. Insgesamt haben wir beim Lennox-Gastaut-Syndrom also eine zwar kleine Population, aber einen umso höheren therapeutischen Bedarf.

In den Zulassungsstudien zur Indikation des Lennox-Gastaut-Syndroms wurden der therapeutische Nutzen und eine gute Verträglichkeit von Fenfluramin auch in dieser Indikation nachgewiesen. Diese Daten sind nun auch Teil der Nutzenbewertung. Hier zeigten sich in der Morbidität konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Fenfluramin im Vergleich zu Placebo. Ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen nach IQWiG-Methodik zeigte sich für die drei Endpunkte „motorische Anfälle“, „klinischer Gesamteindruck“ sowie „Sturzanfälle“. So wiesen zum Beispiel 34 Prozent der Patientinnen und Patienten, die Fenfluramin erhielten, eine starke oder sogar sehr starke Verbesserung im klinischen Gesamteindruck auf. Dieser Anteil war nach 14-wöchiger Behandlung fast siebenmal höher als im Placeboarm. Insgesamt handelt es sich neben den vorteilhaften Effekten in der Morbidität auch um eine gute Verträglichkeit von Fenfluramin, die bestätigt wurde.

Zusammenfassend können wir mit Fenfluramin eine wirksame und verträgliche Therapiealternative mit neuartigem Wirkmechanismus zur Verfügung stellen, die helfen kann, die bestehende Versorgungslücke zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu schließen. Dies wurde im Nutzendossier dargestellt, vom G-BA bereits gewürdigt und in unserer Stellungnahme erneut untermauert. Wir sind sicher, unsere Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens im Dossier nachvollziehbar dargelegt zu haben.

Gerne beantworten wir nun ihre Fragen und freuen uns auf eine spannende Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Dehmlow, für diese Einführung. – Zur Einleitung habe ich drei kurze Fragen an die beiden Kliniker, also an Herrn Professor Hamer und Herrn Professor Strelcyk.

Erste Frage. Unter welchen Umständen wird ein Anfall einem Status epilepticus zugeordnet? Wie gut lassen sich Anfallsarten, darunter potenzielle Sturzanfälle, durch die Betreuer der Patienten dann auch einordnen?

Zweite Frage: Was wäre für Sie ein Therapieerfolg in der Indikation? Wir wissen ja, dass wir es hier mit einer ganzen Reihe von nebeneinanderlaufenden Beeinträchtigungen zu tun haben. Da würde mich die Einschätzung interessieren, was möglicherweise die Priorisierung sein könnte.

Herr Strelcyk hat sich als Erster gemeldet, anschließend Herr Hamer. – Bitte schön, Herr Strelcyk.

Herr Prof. Dr. Strelcyk (DGfE/DGN): Das Lennox-Gastaut-Syndrom bedeutet, dass die Patienten eigentlich nie anfallsfrei werden. Das heißt, alle haben persistierende Anfälle. Mit dem höchsten Risiko und auch dem höchsten Aufwand für die Familien sind Sturzanfälle, generalisierte tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus verbunden.

Alle drei sind gut feststellbar. Also, ein Sturzanfall ist gut feststellbar, weil der Patient entsprechend stürzt, ein generalisierter tonisch-klonischer Anfall ist nicht zu übersehen, auch durch den Initialschrei. Problematisch kann es sein, Status epilepticus zu erkennen, aber

nicht in dem Sinne, dass man es nicht erkennt, sondern dass man es zu spät erkennt und dann die Therapie schwieriger wird, weil der Patient vielleicht schon ein, zwei Stunden im non-convulsiven Status nicht mehr responsiv ist. Aber prinzipiell ist es gut zählbar und hat einen sehr großen Burden. Wenn wir in der Lage sind, die Situation zu verbessern, sodass wir zum Beispiel statt den 15 Anfallstage sieben haben, also eine Reduktion um 50 Prozent, dann ist das für die Familien eine sehr große Besserung der Gesamtsituation, weil sie dann einfach mehr Tage haben, an denen sie relativ beschwerdefrei leben können, wobei bei diesen Kindern und Erwachsenen von „beschwerdefrei“ keine Rede ist, weil sie ja einen hohen Aufwand durch Behinderung, Bewegungsstörung usw. haben. – Aber ich gebe an Herrn Hamer weiter.

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

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Nicht nur prinzipiell, sondern auch im Detail kann ich das absolut mittragen oder unterstützen, was Herr Professor Strelcyk gesagt hat.

Nur mal ganz kurz zur Klärung: Status epilepticus ist nach den geltenden Definitionen ein Anfall oder ein epileptisches Geschehen, das länger als 5 Minuten dauert. Prinzipiell hat es dadurch dann ein viel größeres Risiko bis hin zu lebensgefährlichen Verletzungen, lebensgefährlichen Zuständen. Da geht es dann um Kreislaufzusammenbrüche usw. usf.

Im Lennox-Gastaut-Syndrom sind wir in einem Bereich der Epileptologie, der im englischen oder im angloamerikanischen Schriftgut als „Catastrophic epilepsy“ bezeichnet wird und der leider noch immer häufig frustriert ist, was die Therapie angeht. Da brauchen wir eben auch Hilfe, wo immer wir sie bekommen. Selbstverständlich gebe ich als ostfriesischer Optimist das Ziel der Anfallsfreiheit nicht auf, wenn ich auch weiß, dass es im LGS derzeit kein realistisches Therapieziel ist. Wie Adam Strelcyk schon gesagt hat, kann jedoch allein eine Reduktion der verletzungsträchtigen, der betreuungsintensiven Anfallslast für den Betroffenen – darum geht es ja vor allem –, aber eben auch für die Umgebung eine deutliche Erleichterung sein, eine Reduktion des Burden of Disease. Zudem ist bei mir natürlich auch immer noch der Umstand auf der Agenda, dass viele dieser Betroffenen Verhaltensstörungen haben und manchmal eben auch im Umgang schwierig sind.

Insofern halte ich es auch für wichtig, dass Medikamente unter Umständen sozusagen im Nebenschritt auch dort vielleicht eine Verbesserung bringen, zumindest aber keine Verschlechterung. Davon, dass wir die Entwicklungsverzögerung durch die Medikamente in irgendeiner Weise rückgängig machen oder mildern, ist nicht auszugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hamer. – Jetzt hat Frau Teupen, PatV, das Wort. – Bitte.

Frau Teupen: Ich würde noch mal auf die konkrete Frage von Herrn Hecken zurückkommen. Es ist ja so, dass der Status epilepticus jetzt in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt wurde, weil es im Prinzip etwas unterschiedliche Definitionen gibt, und zwar wurden hier nur Ereignisse erfasst, die über 10 Minuten dauerten. Ich habe dazu eine Frage an den Hersteller. Man könnte ja auch denken, dass man quasi eine Untererfassung bekommen könnte oder dass vielleicht nur schwerste Anfälle erfasst wurden. Könnten Sie, weil das für uns auch ein wichtiger Endpunkt ist, noch etwas Klärendes dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Balkaya (UCB): Bei uns im Dossier oder in der Studie, die diesem Dossier zugrunde lag, war es tatsächlich so, dass man den Status epilepticus definiert hat ab einer Anfallsdauer von 10 Minuten. Das konnte der Betreuer im Tagebuch festhalten. Als SUE galt es, durch den Arzt bestimmt, ab einer Dauer von 30 Minuten. Es ist unterschiedlich: Beispielsweise nimmt man in epidemiologischen Studien häufig auch längere Dauern, um eben zu verhindern, dass man Status epilepticus oder einen Anfall mit erfasst, der dann doch aufhört. Im Cannabidiol-Dossier wurde zum Beispiel eine längere Dauer genommen, sodass sie seltener den Status epilepticus hatten; aber das war eine ganz andere Definition. Wir haben uns jetzt hierfür

entschieden, damit man eben nicht Anfallsereignisse mit drin hat, die dann doch noch sistieren, und haben diesen Schritt zu 10 Minuten gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, zufrieden mit der Erklärung? Also, ich verstehe es so, dass man aus Sicherheitsgründen, um eine saubere Abgrenzung zu haben, nicht bei den 5 Minuten ansetzt, die, wie Herr Hamer sagt, klassischerweise zugrunde gelegt werden, sondern höher gegangen ist, damit man eben eine saubere Abgrenzung hat.

Frau Teupen: Ja, genau, das sehen wir auch so. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Bei der ersten Frage nehme ich Bezug auf Ihre schriftliche Stellungnahme. Da geben Sie einen Hinweis, dass die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Fenfluramin im Anwendungsgebiet noch besser beurteilbar werden müsse. Meine Frage dazu: Welche Fragen bezüglich der Sicherheit bzw. welche Sicherheitsbedenken stehen hier aus klinischer Sicht besonders im Fokus? – Vielleicht erst mal diese erste Frage, und dann würde ich die zweite Frage im Anschluss stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit Herrn Strelcyk an; er hatte sich ohnehin zu dem letzten Komplex noch gemeldet. Da kann man das noch mit abarbeiten. – Herr Professor Strelcyk.

Herr Prof. Dr. Strelcyk (DGfE/DGN): Ja, machen wir. – Zum Ersten. Ich glaube, die Daten kommen noch, und es gibt ja ein Controlled Access Programme. Also, die Fragen der kardialen Sicherheit und auch der Verordnung in anderen Indikationen wird über ein europäisches Zugangsprogramm geklärt, und das erfolgt. Ich glaube, das ist das, was wir damit meinen, dass die Daten gesammelt werden.

Bezüglich der kardialen Sicherheit: Bislang gab es in den Zulassungsstudien – auch in den Open-Label-Extension-Studien – keine Hinweise für kardiale Nebenwirkungen. Aber klar, wir als Ärzte bleiben vigilant, und es ist auch sinnvoll, an diesen Maßnahmen teilzunehmen. Aber das ist damit gemeint, und das ist sozusagen gut adressiert durch die EMA als Zulassungsgeber. – Das zu dem Punkt der Nebenwirkungen, die man sozusagen im Verlauf überprüfen muss.

Zum Zweiten zum Status epilepticus noch eine kurze Anmerkung: Das ist ja eine Ausprägung, die wir selten sehen, und dies ist eigentlich für einen Studienendpunkt nicht immer geeignet, weil nicht genug Patienten Status epilepticus haben; meistens kommt in den Studien auch kein Unterschied zwischen den Gruppen heraus, weil das Ereignis so selten anfällt.

Wir haben aber Daten zu Fenfluramin beim Dravet-Syndrom sozusagen in der Real World gesammelt und konnten für die ersten 78 Patienten in Deutschland aufzeigen, dass die Häufigkeit der Status-epilepticus-Episoden dann unter der Behandlung mit Fenfluramin gegenüber der Baseline abgenommen hat. Also, da gibt es schon Hinweise, dass diese Medikamente, die jetzt neu kommen, auch den Status verhindern können, auch wenn das in den Studien kein realistischer Endpunkt ist, weil dort die Merkmalsausprägung zu klein ist. – Das war noch mal mein Kommentar zu der vorherigen Frage. Aber ich gebe jetzt mal an Herrn Hamer weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ganz genau; Adam hat es schon erzählt: Es ist vornehmlich das Controlled Access Programme gemeint, das eben sicherstellen soll, dass wir die damals in der Appetitzüglung gesehenen kardialen Fibrosen usw. hier nicht sehen werden. Wir haben hier auch niedrigere Dosierungen.

Aber insgesamt ist es aus meiner klinischen Sicht immer ein guter Weg, zunächst, wie Adam gesagt hat, vigilant zu bleiben, wenn wir ein Medikament aus kontrollierten Studien auf eine zwar im Zulassungsbereich befindliche, aber unkontrolliertere Klientel anwenden, wobei wir

da aber manchmal eben auf seltene oder vielleicht erst mittelfristig gesehene Nebenwirkungen achten müssen, gerade auch bei Betroffenen, die selber manchmal gar nicht so viel berichten können und bei denen man es ein bisschen schwerer hat, auch in der Eigenanamnese Dinge zu identifizieren oder sie eben auszuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt wieder Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Bei der zweiten Frage würde mich interessieren, wie aus klinischer Sicht die Studienpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten abbildet, die Sie auch in der klinischen Praxis sehen, und zwar im Hinblick auf drei Punkte. In der Studie war es ja so, dass die Studienpopulation auf Betroffene beschränkt war, die mindestens 8 Sturzanfälle innerhalb von 4 Wochen aufwiesen, und zudem waren nur Personen bis zum Alter von maximal 35 Jahren eingeschlossen.

Der dritte Punkt bezieht sich darauf, dass Patientinnen und Patienten mit hemiklonischen Anfällen von der Untersuchung ausgeschlossen waren. Da interessiert uns, welche Rolle hemiklonische Anfälle im Anwendungsgebiet haben und wie der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten aus klinischer Sicht zu beurteilen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ja, da sprechen Sie ein aus klinischer Sicht wichtiges Problem an, und das schließt direkt an meinen vorherigen Kommentar an, weil das überhaupt nicht ausschließlich in Bezug auf das Fenfluramin gemeint ist, sondern das die gesamte Zulassungswelt ist, in der wir leben: Es werden kontrollierte Studien gemacht, wobei eine bestimmte Patientenklientel eingeschlossen wird; aber was eben andere Anfallssemiologien bzw. ein anderes Alter angeht, gibt es natürlich viel mehr Menschen mit LGS, die sozusagen auch älter werden als 35 Jahre.

Ich will nicht sagen, wir haben immer das Problem; aber wir müssen immer die Vigilanz haben, dass wir, wenn wir ein zugelassenes Medikament dann in der etwas breiteren Gruppe, in einer nicht kontrollierten Gruppe einsetzen, anschauen müssen, wie es dort funktioniert, und das meine ich durchaus in einem empathischen Sinne zwischen Behandler und Betroffenen und andersherum. Aber das ist nicht unterschiedlich zu irgendwelchen anderen Medikamenten, die wir in der Epileptologie, soweit ich das überblicken kann – und die Epileptologie kann ich überblicken –, gehabt haben. Aber irgendwo müssen wir ja mal anfangen.

Der zweite Aspekt ist: Wie weit spielen denn gewisse Anfallssemiologien eine besondere Rolle? Da ist es schon so, dass die Rolle eigentlich das Syndrom ausmacht und nicht die einzelne Anfallssemiologie. Nun muss man natürlich in kontrollierten Studien auch irgendwelche operationalen Endpunkte nehmen, und da ist der Sturzfall kein schlechter, weil man ihn gut identifizieren kann, wie Adam Strelcyk gesagt hat, und weil er auf der einen Seite verletzungsassoziiert ist oder ein hohes Risiko für Verletzungen hat und auf der anderen Seite eben auch wirklich ein großer Leidensfaktor ist.

Ob jetzt hemiklonische Anfälle, also einseitige klonische Anfälle, oder bilateral tonisch-klonische Anfälle separate Therapieziele sind, das lässt sich, glaube ich, eher mit Nein beantworten, weil die klinische Erfahrung ist: Wenn ein Medikament wirkt, dann wirkt es in vielen Fällen auf alle Anfallstypen ein, vielleicht mit der Ausnahme der bilateral tonisch-klonischen Anfälle, die zunächst verschwinden, und dann kommt es eher zu den „kleineren“.

Um das klinische LGS aber noch einmal mit einem letzten Satz zu beleuchten: Im Unterschied zu dem Dravet-Syndrom, das eine klare Entität ist, eine genetische determinierte Erkrankung ist, sind es gar nicht so sehr die verschiedenen Anfälle, die wahrscheinlich das Lennox-Gastaut-Syndrom etwas anders machen; es ist vielmehr die Definition des Lennox-Gastaut-Syndroms, das ein klinisches Syndrom ist, hinter dem sich ganz verschiedene Ätiologien verstecken können. Darin, glaube ich, liegt die Diversität dieses Syndroms, weniger in den verschiedenen Anfällen als in den verschiedenen Ursachen, die dann in der Endstrecke, wie hier ja auch klinisch schon seit Jahrzehnten definiert, eben genau dieses Syndrom ausmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Strelcyk.

Herr Prof. Dr. Strelcyk (DGfE/DGN): Zur Semiologie möchte ich nichts sagen; das hat Herr Hamer alles erklärt.

Zu dem Einschlussalter bis 35 Jahre: Ich glaube, man muss das hier mal andersherum sagen. Wir sind sehr dankbar, dass so alte Patienten eingeschlossen wurden. Sie müssen sich vorstellen, dass diese Patienten ja nicht selbst an der Studie teilnehmen können; sie sind schwerstbehindert. Sie können gerne für die Eltern 30 Jahre hinzurechnen. Das heißt, bei einem Alter von 35 Jahren für die Patienten ist der Hauptbetreuer 65 Jahre alt oder vielleicht älter. Und diese Eltern können dann mit 60, 70, 80 Jahren nicht mehr an einer Studie teilnehmen.

Das ist ein grundsätzliches Problem von älteren Menschen, die nicht an Studien teilnehmen. Das heißt, wir sind sehr froh, dass diese Patienten mit eingeschlossen wurden. Es gibt ja genügend andere Studien beim Dravet-Syndrom, wo jetzt diese, aber auch andere Firmen eher niedrigere obere Einschlussgrenzen gezogen haben, bei 21 oder bei 18 Jahren. Deswegen würde ich hier sehr positiv sagen: Es ist toll, dass wir diese Daten bis zum 35. Lebensjahr haben. In der klinischen Praxis sind solche Patienten mit 40, 50, 60 Jahren nicht mehr einschließbar, weil da einfach der Hauptbetreuer fehlt, der die Anfälle sonst zählen würde. Also, deswegen muss man das eigentlich positiv sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich dazu der pU gemeldet.

Frau Dr. Balkaya (UCB): Ich wollte noch ergänzen zu Ihrer Frage zu den mindestens 8 Sturz- anfällen pro 4 Wochen. Da braucht man eine gewisse Mindestanzahl, um dann auch rein statistisch einen Nachweis erbringen zu können, dass sich da eine klinisch relevante und auch eine statistisch signifikante Änderung zeigt.

Wir haben bei den Patienten starke interindividuelle, aber auch intraindividuelle Unterschiede in der Anfallsfrequenz. Also, es kann auch innerhalb eines Patienten von Woche zu Woche wechseln. Deswegen hat es mehr methodische Hintergründe. Aber ich kann hier auch noch ergänzen: Wir haben einfach schwer betroffene Patienten, die sehr häufige, sehr schwere und hoch therapieresistente Anfälle haben, und es war so, dass sie im Median in der Baseline schon 83 Sturzanfälle hatten, also deutlich mehr als diese geforderten mindestens acht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, Frage beantwortet?

Frau Hager: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Jacobs. – Bitte schön.

Frau Jacobs: Ich möchte gern noch mal auf die Sturzanfälle zurückkommen. Meine Frage dazu richtet sich auch noch mal an die klinischen Experten. Sie haben ausgeführt, dass Sturz- anfälle gut zu erheben sind. Aber wie sieht es mit potenziellen Stürzen aus? Wie valide können Betreuungspersonen potenzielle Stürze erkennen, also Anfälle, die zu einem Sturz hätten führen können, wenn die Position der Patientin oder des Patienten eine andere gewesen wäre? Wie schätzen Sie das ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Letztendlich gibt es eine spezielle und eine allgemeine Antwort. Ich fange mit der allgemeinen Antwort an.

Alle Studien der Epileptologie basieren auf der einen Seite auf einer Anfallsbeobachtung oder auf einem Bericht der Betroffenen über Anfälle. Da gibt es eine gewisse Unschärfe. Man weiß aus Monitoring-Studien, dass nicht immer übereinstimmt, was einerseits der Betroffene als Anfall empfindet bzw. welche Auffälligkeit in der Hirnrinde man dann andererseits im EEG, dem Goldstandard, findet. So gesehen bleibt eine Unschärfe per se. Sie haben natürlich vollkommen recht: Wenn ein bilateral tonischer Anfall im Stehen zu einem Sturz

führt, wird er das im Sitzen oder im Liegen nicht unbedingt tun, obwohl es, vom Gehirn aus gesehen, der gleiche Anfallstypus ist. So bleibt dort eine Unschärfe, gar keine Frage.

Auf der anderen Seite ist die Frage natürlich: Wie valide wird dann in einer Studie das Zählen von Stürzen abgebildet? Da gibt es wiederum klinische Daten, dass es valide im Sinne von Burden of Disease oder von Therapieerfolg ist, auch wenn es vielleicht nur eine Untergruppe ist, eine hinsichtlich der Anfälle dann doch so valide und wichtige Subgruppe ist, die einen Therapieerfolg oder ein Therapiemonitoring am Ende des Tages möglich macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pharmazeutische Unternehmer bitte auch noch dazu.

Frau Dr. Balkaya (UCB): Ich würde gern noch mal erläutern, wie bei uns die Sturzanfälle erfasst wurden, weil es ja auch in der Bewertung etwas zur Operationalisierung und zu einem möglichen Verzerrungspotenzial gab.

In unserer Studie war es so, dass sich zu Beginn der Studie der Studienarzt mit dem Betreuer zusammengesetzt hat. Sie haben sich einfach die individuellen Anfallstypen des jeweiligen Patienten angeguckt. Es sieht nicht jeder Anfall anders aus, sondern die Betreuer kennen genau die Anfallstypen, die der Patient hat.

Im nächsten Schritt ist der Studienarzt hingegangen und hat geguckt: Was sind das für Anfallsformen? Prinzipiell konnten zu den Sturzanfällen die generalisiert tonisch-klonischen, die sekundär generalisiert tonisch-klonischen, die tonischen, die atonischen und die tonisch-atonischen Anfälle zählen, also fünf verschiedene Anfallsformen. Dann hat der Arzt geguckt: „Okay, es gibt die und die Anfallstypen bei dem Patienten, die sich immer in derselben Art und Weise äußern, sie haben immer dieselbe Semiologie“, und dann hat er zugeordnet: Welche Anfallsform ist das?

Anschließend gab es ein Epilepsiekonsortium, also eine Gruppe von Epileptologen, die sich das auch angeguckt und es validiert haben. In einem weiteren Schritt hat man sich wieder die individuellen Anfallstypen des jeweiligen Patienten angeguckt – wie äußert sich das, was passiert da? – und kam zu dem Urteil: Führt so ein Anfall, wenn er auftritt, zu einem Sturz, wenn man nicht sitzt oder liegt? Auch das wurde durch das Epilepsiekonsortium wieder angeguckt und sozusagen freigegeben. Es wurde also eine Sturz-/Nicht-Sturz-Komponente hinzugefügt, und nur solche individuellen Anfallstypen bei einem Patienten, die zu einer dieser fünf eingangs benannten Anfallsformen gehörten und auch mit dieser Kategorie „Sturz“ verbunden waren, wurden als Sturzanfälle gezählt.

Der Betreuer selber musste *nicht* beurteilen, ob etwas hätte zu einem Sturz führen können oder nicht – das passierte anhand der Semiologie durch die Fachärzte –, sondern er musste eigentlich nur die für ihn bekannten Anfälle zählen.

Ganz wichtig ist ja, dass während der Studien im Idealfall gar niemand stürzen sollte. Es war ja das Ziel, dass man das verhindert. Deswegen hilft uns da die Erfassung, wie viel Stürze erfolgt sind oder nicht, nicht weiter, weil gerade das verhindert werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese ergänzenden Erläuterungen, Frau Balkaya. – Frau Hager, Frage beantwortet oder Nachfrage? – Entschuldigung, wir waren nicht bei Frau Hager, wir waren bei Frau Jacobs.

Frau Jacobs: Ja, ist beantwortet. Ich danke auch für die Klarstellung vom pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde: Weitere Fragen? – Frau Hager noch mal.

Frau Hager: Wir haben noch eine Frage an den pU bezüglich des Endpunkts CGI-I, der die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks misst. Da wird lediglich die Verbesserung berichtet, nicht jedoch die Verschlechterung. Wir haben uns gefragt, ob wir etwas übersehen haben; denn über die 7-Punkte-Skala des CGI-I wird ja auch die Verschlechterung erhoben. Es hat uns gewundert, dass sie nicht berichtet wurde, sondern lediglich die Verbesserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Brunnert.

Herr Dr. Brunnert (UCB): Vielen Dank für Ihre Frage, Frau Hager. – Im Modul 4 unseres Dossiers haben wir auch die Verschlechterung in diesem klinischen Gesamteindruck operationalisiert und auch analysiert; allerdings haben wir in unserer Stellungnahme nur noch die Verbesserungsendpunkte, also wenn sich ein Patient im klinischen Gesamteindruck verbessert oder stark verbessert bzw. sehr stark verbessert. Also, nur diese beiden Verbesserungsendpunkte wurden in unserer Stellungnahme dargestellt. In Modul 4 haben wir auch die Verschlechterung dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Hager: Ich muss jetzt mal ganz kurz überlegen. – Bezüglich welcher Fragestellung haben Sie in der Stellungnahme noch mal etwas nachgereicht? Also, ich frage mich gerade, ob es da nicht sinnvoll wäre, auch für die Verschlechterung das Entsprechende nachzureichen, was Sie für die Verbesserung mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Vielleicht können Sie mir da einmal auf die Sprünge helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Brunnert, können Sie dazu noch etwas ausführen?

Herr Dr. Brunnert (UCB): Das kann ich gerne machen. – Also, wir haben uns so entschieden, dass wir in der Stellungnahme die Verschlechterungsendpunkte nicht zeigen, da wir in der Bewertung des G-BA gesehen haben, dass Sie diesen Endpunkt vernachlässigen, weil Sie denken, das sei sozusagen das Gegenteil der Verbesserung. Daher haben wir das in der Stellungnahme nicht dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Dann würde ich gerne einmal Frau Jacobs ansprechen: Wie schätzen Sie das denn ein? In dem Verfahren zum Dravet-Syndrom haben wir beides dargestellt, sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung. Also, wir würden jetzt von unserer Bank aus befürworten, dass wir auch die Daten zur Verschlechterung bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jacobs.

Frau Jacobs: Wie der pU ausgeführt hat, steckt inhaltlich in den „Patienten mit jeglicher Verbesserung“ ja auch der Anteil, der sich nicht verschlechtert, mit drin. Wir haben dann quasi in der Nutzenbewertung auf die „jegliche Verbesserung“ oder die starke und sehr starke Verbesserung fokussiert; ich weiß es jetzt gar nicht mehr so genau. In den Stellungnahmen wurden die für die Anfallshäufigkeiten adjustierten Analysen nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Wir würden es begrüßen, wenn Sie auch die Verschlechterung auf die adjustierten Analysen vorlegen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann müssen wir es bis Freitag haben. – Sie hatten ja gesagt, im Modul 4 sind sie auch drin; aber da müssen wir sie dann herausfieseln.

Herr Dr. Brunnert (UCB): Da sind die nicht-adjustierten drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Dann wäre es ganz gut, wenn Sie es irgendwie hinkriegen, dass auch die Verschlechterung adjustiert bis Freitag nachgereicht wird. Geht das? UCB?

Herr Dr. Brunnert (UCB): Das können wir gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Dann okay, Frau Hager? – Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Engelhardt: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Verordner-ID. Könnten Sie uns erläutern, wie da der Ablauf für die verordnenden Ärztinnen und

Ärzte ist, um diese ID zu bekommen, und vor allem auch, welchen Hintergrund es für dieses Verfahren und die Beauftragung gibt, die sie bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für UCB?

Frau Dr. Balkaya (UCB): Der Hintergrund ist, dass die Verschreibung von Fintepla einem Programm für den kontrollierten Zugang unterliegt. Es wurde, glaube ich, gerade schon kurz angesprochen: Fenfluramin war in der Vergangenheit mal als Appetitzügler in einer ganz anderen Population – bei erwachsenen Patienten mit Adipositas – zugelassen. Damals hat man Hinweise auf Herzklappenveränderungen und arterielle pulmonale Hypertonie gesehen. Wir haben ja für die Epilepsiebehandlung mit einer Maximaldosis von 26 mg/Tag eine deutlich niedrigere Dosierung. Damals lagen die Dosierungen zwei- bis viermal höher.

Dennoch geht man natürlich dann hin und guckt sich an oder monitoriert so etwas ganz genau. Da kommt dieses Programm für den kontrollierten Zugang zum Tragen. Darin muss sich ein Arzt registrieren, wenn er Fintepla verschreiben möchte. Er bekommt dann eine Identifikationsnummer und wird zunächst aufgeklärt, dass Fintepla nur in der zugelassenen Indikation zu verschreiben ist und dass auch regelmäßige kardiologische Untersuchungen stattzufinden haben. Wenn er dann das Fintepla verschreibt, erscheint seine Nummer auch auf dem Rezept. Der Patient geht mit dem Rezept in die Apotheke, und der Apotheker bestellt das über einen UCB-Dienstleister, Arvato, der dann diese Identifikationsnummer nochmals prüft, und dann kann der Patient über die Apotheke Fintepla erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt, okay? – Ja; danke schön. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem noch mal eine Nachfrage eben genau zu diesen kardiovaskulären Risiken. Es ist ja auch ein Ziel, warum dann eben dieses Procedere mit der ID stattfindet. Gibt es denn da jetzt schon irgendwelche Daten, um das einschätzen zu können? Sie sagten hier, die Dosierung zum Abnehmen war zwei- bis viermal höher. Aber wir haben es hier mit kleinen Kindern zu tun. Also, da auch noch einmal die Frage an die Kliniker oder auch an Sie, an UCB Pharma: Wie schätzen Sie die Risiken ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Strelcyk.

Herr Prof. Dr. Strelcyk (DGfE/DGN): Ich glaube, wir haben da die meisten Daten aus dem Dravet-Syndrom. Es ist ja so, dass wir zum einen diese Zulassungsdaten haben, aber auch das Medikament über mehr als zwei Jahrzehnte kontinuierlich in Belgien eingesetzt wurde. Nachdem man dort durch Zufall gesehen hat, dass diese schwerwiegenden Epilepsien von Fenfluramin profitieren, gab es aufgrund eines königlichen Dekrets die Möglichkeit, in Belgien Patienten schon seit den 1990er-Jahren damit zu behandeln. Bislang gab es dort keine Hinweise für kardiale Nebenwirkungen des Medikaments. Das heißt, aus diesen Daten aus Belgien über die Langzeitbehandlung und auch bislang aus den Daten für das Dravet- und das Lennox-Gastaut-Syndrom gab es klinisch keine Hinweise auf kardiale Nebenwirkungen.

Der appetitmindernde Effekt ist da; bei manchen Patienten ist es auch ganz gut, dass er da ist. Aber in der Regel sehen wir keinen großen Gewichtsverlust. Das ist wichtig bei den Kindern, und das wird bei den Kindern und Jugendlichen auch überprüft. Da ist es aber in der Praxis relativ gut einsetzbar. Da sind andere Medikamente deutlich stärker appetitzügelnd wie z.B. das Topiramidat. Also, das ist in der Klinik relativ gut handhabbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer jetzt noch und dann UCB.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Adam hat eigentlich alles gesagt; keine weiteren Erläuterungen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann der pharmazeutische Unternehmer.

Frau Dr. Balkaya (UCB): Ich würde auch hier gern noch mal ergänzen: Wir haben in diesen beiden Studienprogrammen zum Dravet-Syndrom und zum Lennox-Gastaut-Syndrom keine derartigen Auffälligkeiten gesehen. Dadurch, dass wir diesen kontrollierten Zugang haben, können wir den Patienten und den Betreuern ja auch das Vertrauen geben, dass man, wenn etwas passieren sollte, wenn sich dahin gehend etwas verändern sollte, es dann sofort sieht und daraufhin die Möglichkeit hat, zu reagieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Balkaya. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. – Dann würde ich Ihnen, Frau Dehmlow, noch das Schlusswort geben, wenn Sie es möchten.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Ja, sehr gerne; vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zunächst möchten wir uns ganz herzlich bei allen Diskutierenden bedanken. Wir haben umfänglich diskutiert und denken, dass alle Fragen beantwortet werden konnten. Wir werden Ihnen die geforderten Daten selbstverständlich nachliefern.

Wir freuen uns, mit Fenfluramin eine wirksame und verträgliche Therapieoption mit neuem Wirkmechanismus zur Behandlung des schwerwiegenden Lennox-Gastaut-Syndroms zur Verfügung stellen zu können. Unsere Analysen zeigen, dass Fenfluramin einen wichtigen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation leisten kann.

Wir haben heute sehr gerne die Möglichkeit zur Erörterung genutzt, um die Argumente für einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen nochmals zu verdeutlichen. – Damit möchten wir schließen und bedanken uns ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie, die unsere Fragen beantwortet haben, an Herrn Professor Strelcyk, an Herrn Professor Hamer; herzlichen Dank auch an alle, die gefragt haben.

Wir werden natürlich in unsere Bewertung einfließen lassen, was heute diskutiert worden ist. Wir werden uns auch die nachzureichenden und nachgereichten Unterlagen dann anschauen.

Damit kann ich diese Anhörung schließen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 11:50 Uhr