

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Pitolisant (D-916)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 8. August 2023  
von 12:43 Uhr bis 13:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bioprojet Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Schwenke

Herr PD Dr. Winter

Herr Schöttler

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

Herr Dr. Kudernatsch

Frau Dr. Brück

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

Herr Bussilliat

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Entschuldigung, wir sind 13 Minuten zu spät; wir hatten schon mehrere Anhörungen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir sind bei Pitolisant, Orphan, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 3. Juli 2023. Zu der haben wir eine Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer bekommen, von Bioprojet, und als weiteren pharmazeutischen Unternehmer von Takeda. Wir haben keine Stellungnahmen von Fachgesellschaften oder der AkdÄ bekommen. Wir haben eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Bevor wir in die Anhörung einsteigen, muss ich die Anwesenheit feststellen. Für Bioprojet sind zugeschaltet Herr PD Dr. Winter, Herr Schöttler und Herr Dr. Schwenke, für Takeda Herr Dr. Kudernatsch und Frau Dr. Brück sowie vom vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pU die Möglichkeit geben, einzuführen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Herr Schöttler, bitte.

**Herr Schöttler (Bioprojet):** Vielleicht einleitend ein paar Worte zu Bioprojet. Es ist ein französisches forschendes Familienunternehmen. Das ist auch der Grund, warum heute unsere Delegation aus externen Beratern besteht. In Deutschland selber halten wir keine medizinische Abteilung vor. Ich darf unser Team vorstellen. Das ist für statistische und methodische Fragen Herr Dr. Carsten Schwenke und für die medizinischen Fragen Herr Privatdozent Dr. Yaroslav Winter; er ist Leiter der Abteilung für Epilepsie und Schlafmedizin am Uniklinikum Mainz.

Ich würde einleitend gerne etwas zur Erkrankung selber und zum Produkt sagen. Wir reden heute über die Narkolepsie. Die Narkolepsie ist eine seltene neurologische und chronische Erkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt. Die Leitsymptome sind exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexien. Hierbei wird die Narkolepsie in die Typen 1 und 2 unterteilt. Typ 1 ist die Form mit Kataplexien, Typ 2 ohne Kataplexien. Die ersten Symptome treten oft im Kindesalter auf. Kataplexien zeigen sich hier meist anders als im Erwachsenenalter. Der Übergang ist fließend. Die Diagnose ist schwierig. Im Regelfall dauert es in Deutschland vom Auftreten erster Symptome bis zur gesicherten Diagnosestellung vier bis sieben Jahre. Meist fällt diese Zeit in die Transitionsphase zur Erwachsenenmedizin. Die jungen Patienten werden durch diese Zeit und die damit verbundene Facharztodysee stigmatisiert. Durch Fehldiagnosen kommen viele Kinder in psychotherapeutische Behandlung. Jenseits dessen werden die Kinder zusätzlich während der Schul- und Ausbildungszeit stigmatisiert, da sie als faul und nicht intelligent gelten. Dabei handelt es sich hier nur um eine krankheitsbedingte Kognitionsstörung und nicht um einen Mangel an Intelligenz. Leider ist in Deutschland meist kein adäquater Nachteilsausgleich gegeben.

Vor diesem Hintergrund sind eine gute Diagnosestellung und therapeutische Optionen wichtig für die Versorgung dieser Patienten. Wakix hat bereits vor seiner Zulassung Einzug in die europäischen Leitlinienempfehlungen für die Kinder gefunden, da es sich in den letzten Jahren bereits im Einsatz bei Erwachsenen bei beiden Typen der Narkolepsie bewährt hat. Bioprojet ist seiner Verantwortung als forschendes Pharmaunternehmen nachgekommen, für diese kleine Gruppe an Patienten eine Zulassungsstudie durchzuführen, um die Versorgung dieser Patienten deutlich zu verbessern. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des UNS<sup>1</sup>-Scores gegenüber der Baseline zum Nachweis der Überlegenheit von Wakix gegenüber Placebo bei beiden Leitsymptomen. Wakix wurde gut vertragen. Das Sicherheitsprofil ähnelt dem der Erwachsenen. Wakix unterscheidet sich von den beiden vor der Zulassung zur Ver-

---

<sup>1</sup> Ullanlinna Narcolepsy Scale

fügung stehenden Therapieoptionen Methylphenidat und Natriumoxybat dadurch, dass es sich nicht um ein Psychostimulans handelt, welche als Betäubungsmittel eingeklassifiziert ist. Wakix hat somit kein erhöhtes Sucht- und Missbrauchspotenzial. Wakix unterscheidet sich ebenso von Psychostimulanzien durch die Wirksamkeit auf beide Leitsymptome der Narkolepsie. Vor diesem Hintergrund steht jetzt mit Wakix eine einzigartige Therapieoption für Kinder zur Verfügung, die durch eine besondere therapeutische Breite, eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit besticht. – Hierzu freue ich mich auf den Austausch mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schöttler. – Die entscheidende Frage geht an Herrn Schwenke. Das ist bereits in der Dossierbewertung moniert worden. Im Dossier wurden keine Effektschätzer für alle relevanten Endpunkte der Nutzenbewertung vorgelegt. Wir hatten erwartet, dass sie im Stellungnahmeverfahren nachgereicht würden, weil das einige Relevanz hat. Wieso fehlen diese? Können sie noch nachgereicht werden? Sie kennen unsere kurzen Beratungsfristen. Wenn wir noch etwas damit anfangen sollten, müssten sie bis Freitag, also bis zum 11. August, 12 Uhr vorliegen. Es lag eigentlich auf der Hand, dass die noch kommen. Können Sie vielleicht erklären, wo hier ein Problem liegt?

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Vielleicht kann ich ein bisschen erhellen. Die Eilentscheidung war, die Studie, wie sie berichtet ist, im Studienreport darzustellen, weil die Population nicht eingeschränkt werden muss. Das andere ist, für viele Endpunkte liegen die Mittelwertdifferenzen vor. Hier gibt es standardisierte Mittelwertdifferenzen, die auch berichtet sind, inklusive der p-Werte. Für einige Endpunkte ist noch kein Effektschätzer da. Wir können prüfen, was wir nachliefern können. Unter anderem beziehen Sie sich hauptsächlich auf den CGI-C<sup>2</sup>, wo für die Kataplexie und den EDS<sup>3</sup> kein Relatives Risiko, kein Odds Ratio vorliegen. Allerdings haben wir hier einen p-Wert für den statistischen Test, wo wir sehen, dass bei der Kataplexie ein p-Wert von 0,12 vorliegt – das heißt, es ist knapp nicht signifikant –, auf der anderen Seite beim EDS, bei dem Symptom ein signifikanter Effekt mit einem p-Wert von unter 0,05. Was wir zusätzlich haben, ist zum Beispiel die wöchentliche Kataplexierate mit dem Ratenverhältnis, wo der Effektschätzer schon da ist. Die spannende Frage ist: Welcher Effektschätzer fehlt Ihnen noch außer den beiden, die ich eben genannt habe?

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

**Frau Dr. Rissling:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den CGI-Responderanalysen. Effektschätzer und p-Werte fehlen beispielsweise auch für die Sicherheitsendpunkte. Hier war gemäß SAP nur eine deskriptive Analyse vorgesehen. Zu den CGI-C, zu den Responderanalysen, habe ich noch eine Frage. Es ist so, dass Sie sowohl für die zu erhebende Kataplexie als auch die übermäßige Tagesschläfrigkeit in den Responderanalysen für eine Verbesserung eine a priori definierte Responseschwelle von  $\leq 3$  vorgeben. Jetzt ist es so, im Studienbericht und vereinzelt in den Output-Dateien des Statistikprogramms finden wir die Angabe eines Schwellenwertes von  $\leq 2$ . Könnten Sie uns mitteilen, welche Responseschwelle letzten Endes für die Analysen verwendet worden ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Vielleicht zunächst zu den Sicherheitsendpunkten. Dadurch, dass wir in der Studie relativ wenige Patienten mit Ereignis haben, haben wir relativ wenige Endpunkte, wo überhaupt Effektschätzer berechnet werden können. Wenn auf beiden Seiten kein Effekt aufgetreten ist, wie zum Beispiel bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bei Abbrüchen, oder wo auf beiden Seiten kein Patient aufgetreten ist, da haben wir keine Effektschätzer. Das Spannende ist sicherlich die Insomnie als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse. Dort haben wir ein Verhältnis von 6,8 gegen 2,7 Prozent, allerdings da auch 5 gegen 1 Patienten. Wenn man da das relative Risiko anschaut, ist das Konfidenzintervall von 0,3 bis 20, also sehr breit. Man kann nicht erwarten, dass da ein signi-

---

<sup>2</sup> Clinical Global Impression of Change

<sup>3</sup> Excessive daytime sleepiness (Übermäßige Tagesschläfrigkeit)

fikanter Effekt, in welche Richtung auch immer, auftritt. Von daher ist das deskriptiv bewertbar, insbesondere deswegen, weil das Sicherheitsprofil so günstig ist, wenn, dann hauptsächlich milde und moderate unerwünschte Ereignisse auftreten. Insgesamt sehen wir Raten an unerwünschten Ereignissen von 30 gegen 35 Prozent. Ich glaube, da kann man das Sicherheitsprofil schon so betrachten.

Sie haben noch zum CGI-C gefragt. Es gibt in der Tat die zwei verschiedenen Schwellenwerte. Das  $\leq 3$  hat Bioprojet als das relevante Kriterium gesehen, aber zusätzlich, als ergänzende Analyse auch  $\leq 2$  gerechnet. Beides ist angeschaut worden. Sie haben  $\leq 3$  in Ihren Bericht aufgenommen. Das ist auch das, was wir als Hauptanalyse aufgenommen hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Rissling.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe noch eine Frage zu dem CGI-C. Das heißt, Sie haben zwei Ergebnisse vorliegen, zwei Analysen durchgeführt. Es müssten die Ergebnisse von zwei Analysen vorliegen, nämlich einmal für die Responseschwelle  $\leq 2$  und einmal für die Responseschwelle  $\leq 3$ . Die Auswertungen, die wir in der Nutzenbewertung dargestellt haben, sind aus dem Studienbericht bzw. aus dem SAS-Output. Hier steht die Responseschwelle  $\leq 2$ . Können wir jetzt davon ausgehen, dass das die Responseschwelle ist? Oder ist es doch die Responseschwelle  $\leq 3$ ?

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

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Wenn Sie erlauben, würde ich das im Nachgang prüfen, damit wir absolut korrekt und sicher sind, welche Responseschwelle verwendet wurde. Ist das in Ordnung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay, danke. – Frau Rissling, Sie haben sich erneut gemeldet?

**Frau Dr. Rissling:** Ich möchte ganz kurz einen Kommentar zu den Sicherheitsendpunkten abgeben. Ich habe mir das gerade noch einmal angeschaut, und zwar alle UEs auf SOC<sup>4</sup>- und PT<sup>5</sup>-Ebene. Es sind wenige Ereignisse aufgetreten, allerdings gibt es zum Teil doch Unterschiede von 10 Prozent oder 15 Prozent zwischen den Behandlungsarmen. Deswegen würden wir favorisieren, dass Sie für die Sicherheitsendpunkte die Effektschätzer nachreichen.

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Herr Hecken, wenn Sie erlauben: Ich werde bei Bioprojet rückfragen, inwieweit da Analysen möglich sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie wissen, Freitag, 11. August, 12 Uhr.

(Herr Dr. Schwenke: Ja!)

Weitere Fragen, Bänke, PatV? – Frau Kunz, GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Wir hätten mehrere Fragen. Zunächst möchten wir den pharmazeutischen Unternehmer bitten, zu erläutern, was die Grundlage für die neue Patientenzahlberechnung ist, die nachgereicht wurden, wie die sich von der Herleitung im Dossier unterscheidet. Könnten Sie das noch kurz darlegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kunz. – Wer macht das? – Herr Schöttler.

**Herr Schöttler (Bioprojet):** Das würde ich gerne an Herrn Schwenke geben.

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

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Im Dossier hatten wir die Inzidenzzahlen genommen. Das heißt, wir haben uns angeschaut, wie hoch die Inzidenzen für Patienten in dem Altersbereich

---

<sup>4</sup> Systemorganklasse nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDra)

<sup>5</sup> Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDra)

von 6 bis 17 Jahren sind. Es gibt leider keine wirklich guten Basisdaten für diese Population. Das liegt unter anderem daran, dass es im Vergleich zu Erwachsenen sehr wenige Kinder und Jugendliche sind, die von der Narkolepsie betroffen sind. Deswegen haben wir im Dossier die Inzidenzen dargestellt, das heißt, geprüft, wie viele Patienten neu diagnostiziert werden. Auf Anregung des IQWiG haben wir geschaut: Was wäre, wenn man sich die Prävalenzen zusätzlich anschaut, eine absolute Obergrenze dessen, was wir an Patienten in dieser Altersgruppe erwarten können? Wir gehen immer noch davon aus, dass die obere Inzidenzgrenze von knapp über 400 Patienten eine relevante Abschätzung der Population ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Kunz.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank. – Wir hätten zu der erlaubten Begleitmedikation zwei Fragen. In der Studie war Natriumoxybat eine erlaubte Begleitmedikation. Allerdings ist aufgefallen, dass es eine ungleiche Verteilung in den Studienarmen gab. Im Interventionsarm hatten circa 13 Prozent Natriumoxybat und im Kontrollarm circa 5 Prozent. Es waren für die Endpunkte UNS-Gesamtscore und PDSS<sup>6</sup> fünf Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Im Dossier wurden nur drei vorgelegt. Es fehlen die zur Aufnahme von Natriumoxybat sowie Natriumoxybat-Behandlungsgruppen als feste Effekte und die zum Studienzentrum. Uns hätte interessiert, warum die nicht vorgelegt wurden und ob sie gegebenenfalls nachgereicht werden könnten.

Die zweite Frage zielt auf die antikataplektische Medikation, die während der Studie erlaubt war. Wie war da die Verteilung auf die beiden Studienarme? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schöttler.

**Herr Schöttler (Bioprojet):** Ich wollte es an Herrn Schwenke geben. – Danke.

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Es waren relativ viele Fragen. Ich versuche sie von oben nach unten abzuarbeiten. Natriumoxybat war als Begleitmedikation erlaubt. Das heißt, Patienten und Patientinnen, die zu Baseline auf Natriumoxybat waren, durften das weiter nehmen. Trotzdem sind die Effekte, die wir in dem 8-Wochen-Zeitraum der RCT gesehen haben, bewertbar. Sie haben es angesprochen: Es gab 12,5 gegen 5,3 Prozent der Patienten, die jeweils Natriumoxybat bekommen haben. Man muss sich aber auch anschauen, wie viele Patienten das betrifft. Die 5,3 Prozent der Patienten sind zwei Patienten. Das heißt, wir haben es in den zwei Studienarmen mit relativ wenigen Patienten zu tun. Ein Patient mehr oder weniger ändert die Prozentzahl arg. Wir gehen somit nicht davon aus, dass erstens die gewisse Imbalance, die sich anhand der Prozentwerte aufdrängt, einen Effekt hat. Das Zweite ist, wir schauen uns an: Wie groß ist der Behandlungseffekt im Vergleich zur Baseline? Zur Baseline waren die Patienten schon länger auf dieser Therapie. Somit ist der Effekt, den man in der Studie sieht, wirklich der Matrixeffekt. Da sehen wir bei diversen Endpunkten, sei es der UNS, sei es der PDSS, sei es der Wakefulness-Test, deutliche Effekte zugunsten von Wakix im Vergleich zu Placebo.

Sie haben nach Sensitivitätsanalysen gefragt. Wir haben mit dem Dossier den gesamten Studienreport mit eingereicht. Da sind alle Analysen dokumentiert, die durchgeführt wurden. Ich müsste mir anschauen, auf welche Analysen Sie sich explizit beziehen. Meiner Übersicht nach waren alle Analysen im Studienreport beschrieben, die durchgeführt wurden. Ich müsste in der Tat prüfen, was eventuell fehlt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Kunz.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank. – Von der FBMed wurde angesprochen, dass zwei Sensitivitätsanalysen gefehlt haben. Wir haben uns gefragt, warum. Wenn sie vorliegen, wäre es schön, wenn sie nachgereicht werden könnten.

---

<sup>6</sup> Pediatric Daytime Sleepiness Scale

Die zweite Frage war bezüglich der antikataplektischen Medikation, wie viele Patienten das in der Studie erhalten haben und wie da die Verteilung auf die beiden Arme war.

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

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Die antikataplektischen Therapien, ist das nicht Natriumoxybat? Ich bin kein Mediziner.

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

**Herr Dr. Winter (Bioprojet):** Es geht um antikataplektische Medikation mit Antidepressiva, zum Beispiel mit Venlafaxin und anderen SSRIs. Ich habe nicht die Daten zur Verteilung dieser Medikation. Ich muss an die Firma zurückgeben. Die Patienten haben ihre Medikation zur Baseline nicht verändert, sodass wir die Effekte der Zusatztherapie mit Pitolisant beurteilen. Es haben keine weiteren Anpassungen der Therapie stattgefunden. Die Patienten, die antikataplektische Medikation zur Baseline hatten, haben sie beibehalten. Wenn das nicht gewirkt hat, hat es auch später nicht gewirkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Rissling.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe mehrere Fragen bezüglich der Nachreichungen. Ich möchte darum bitten, die Effektschätzer oder p-Werte für die Sicherheit als auch für die Responderanalysen für den CGI-C für Kataplexie und für die übermäßige Tagesschläfrigkeit nachzureichen. Wir hatten im Anhang eine Responderanalyse zur wöchentlichen Kataplexierate unter 1 dargestellt. Hier fehlt ebenfalls der Effektschätzer. Sofern es für Sie möglich ist, hätten wir das auch gerne für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte, bei denen Effektschätzer und p-Werte fehlen. Das wäre die Priorisierung, die wir haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Präzisierung und Priorisierung, Frau Rissling. – Frau Kunz, waren Sie fertig mit Ihren Nachfragen, oder haben Sie weitere Fragen?

(Frau Dr. Kunz: Ich hätte noch weitere Fragen zu den unerwünschten Ereignissen!)

– Ja, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Es war so, dass Symptome der Grunderkrankung nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen werden sollten, nur bei Verschlimmerung oder bei Auftreten in ungewöhnlicher Form gemeldet werden sollten. Es gab keine vollständige Definition dieser von den UEs abzugrenzenden Symptome. Das wurde von der FBMed schon kritisiert. Es wurde im Rahmen der Stellungnahme leider nicht thematisiert. Es stellt sich die Frage, ob es möglich ist, eine solche Definition nachzureichen.

Uns hätte auch interessiert, was die Rationale dahinter war, dass es bei den UEs eine studienindividuelle Schweregradeinteilung gab.

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

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Die erste Frage war, welche PTs ausgeschlossen waren. Explizit ausgeschlossen aus den Analysen wurden keine PTs. Es wurde nur geprüft, dass nicht explizit die Leitsymptome als unerwünschtes Ereignis berichtet werden sollten. Die wurden im Rahmen der Fragebögen so erhoben. Auch da werde ich nachfragen, welche PTs dort explizit ausgeschlossen wurden.

Die zweite Frage habe ich leider verpasst, Entschuldigung.

**Frau Dr. Kunz:** Die zweite Frage bezog sich auf die studienindividuelle Schweregradeinteilung bei den unerwünschten Ereignissen. Wir würden gerne wissen, was die Rationale dahinter war, warum das so gewählt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Auch wieder Herr Schwenke?

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Beziehen Sie sich auf die Einteilung in mild, moderat, schwer? – Die hat hier natürlich nichts mit der onkologischen Indikation zu tun. Die übliche

CTCAE<sup>7</sup>-Graduierung kann man natürlich auch außerhalb der Onkologie anwenden, aber gerade bei chronischen Erkrankungen ist es ebenfalls üblich, die althergebrachte Einstufung zu verwenden, wo die unerwünschten Ereignisse in mild, moderat und schwer einsortiert werden, entsprechend der Bewertung des Prüfarztes. Das ist weniger standardisiert als bei der CTCAE-Graduierung. Da gibt es explizite Definitionen, was was ist. Hier wird mehr auf die Beurteilungskraft des Prüfarztes gesetzt, das ist richtig. Vielleicht kann Herr Winter noch etwas dazu sagen, wenn Sie erlauben, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne. – Herr Winter.

**Herr Dr. Winter (Bioprojet):** Aus klinischer Sicht macht diese Einteilung schon Sinn. Wenn man nur die absoluten Zahlen von Nebenwirkungen, von unerwünschten Ereignissen anschaut, kann das nicht relevant sein. Eine Gewichtung spielt schon eine Rolle. Denn manche unerwünschten Ereignisse treten zwar auf, spielen in der Klinik für den Patienten aber kaum eine Rolle. Sie sehen, dass behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse sehr selten aufgetreten sind. Die meisten Ereignisse hatten keine klinische Relevanz. Sie wurden zwar dokumentiert, aber in der leichten Form hatten sie keine Konsequenz für die Behandlung. Als Kliniker halte ich diese Einteilung für sinnvoll. Ansonsten hat man etwas, was man zwar dokumentiert hat, was aber keine Relevanz für die Praxis hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Winter. – Frau Kunz, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Kunz:** Etwas ist immer noch ein bisschen unklar. Es gab keine Definition der studienindividuellen Schweregradeinteilung. Es war auch die Kritik oder die Anmerkung seitens der FBMed, dass es schwierig ist, das zu beurteilen, da es keine Definition dieser Einteilung gab, die man dann beurteilen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu noch etwas sagen? – Herr Schwenke, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Die Einteilung in mild, moderat und schwer ist eine Einteilung, die zumindest in früheren Zeiten sehr häufig verwendet wurde, insbesondere als es die CTCAE-Graduierung noch nicht gab. Auch da wurde dem Prüfarzt überlassen, was er aus den Berichten des Patienten macht, das heißt, ob er es so einschätzt, dass es ein mildes, ein moderates oder ein schweres unerwünschtes Ereignis war. Dadurch, dass wir in diesem Fall eine doppelblinde Studie haben, ist nicht damit zu rechnen, dass es zu einem hohen Verzerrungspotenzial kommt, einfach dadurch, dass wir eine Verbindung dadurch haben, dass der Prüfarzt nicht weiß, was der Patient bekommt, und deswegen jedes unerwünschte Ereignis unabhängig davon, was der Patient bekommt, beurteilen kann. Er selbst wird diese Beurteilung immer gleich durchführen. Das heißt, innerhalb des Zentrums wird es sicherlich immer gleich sein. Es liegt auch in der Verantwortung und in der Kompetenz des Prüfarztes, so etwas beurteilen zu können. – Herr Winter kann sicherlich noch etwas dazu sagen.

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

**Herr Dr. Winter (Bioprojet):** Ärzte verstehen diese Einteilung relativ einheitlich. Die leichten Ereignisse sind mild und benötigen keine weitere Abklärung. Sie brauchen keine Intervention. Die mittelschweren Ereignisse sind minimal. Sie bedeuten vielleicht eine lokale Anwendung von Mitteln, aber zum Beispiel keine invasive Intervention. Diese Schweregradeinteilung wird von den Ärzten ziemlich einheitlich verstanden, weil diese Einteilung so vorliegt. Es ist nicht abhängig vom Zentrum, vom behandelnden Arzt. Wenn diese Einteilung vorliegt, ist die Varietät sehr gering. Es wird einheitlich verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Winter. – Dann frage ich Frau Kunz. Konkreter wird es, glaube ich, nicht mehr.

---

<sup>7</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

(Frau Dr. Kunz: Vielen Dank!)

Frau Rissling hat sich noch einmal gemeldet.

**Frau Dr. Rissling:** Ich habe eine Frage zu dem Schlaftagebuch. In der schriftlichen Stellungnahme haben Sie eine Validierungsstudie zur Erhebung von Kataplexiesymptomen bei Kindern und Jugendlichen eingereicht. In diesem Schlaftagebuch wird beispielsweise lediglich die Kataplexie erfasst. Die Patienten sollen dabei lediglich angeben, ob Symptome aufgetreten sind, und am Abend die Häufigkeit schätzen. Es werden zusätzlich für die Erziehungsberechtigten Empfehlungen zur Unterstützung der jüngeren Patienten beim Ausfüllen dieses Tagebuchs gegeben. Nun ist es aber so, dass in der Studie P11-06 das Schlaftagebuch komplexer aufgebaut ist. Neben den Kataplexiesymptomen werden andere Narkolexiesymptome erfasst, beispielsweise Halluzination, Schlafparalysen oder auch Episoden starker Müdigkeit. Diese sollen nicht nur vom Kind, sondern auch von Erziehungsberechtigten oder Lehrern im Schlaftagebuch ausgefüllt werden. Liegen für die Studie P11-06, also für das verwendete Schlaftagebuch, Studien zur Validität vor? Wurden Vorgaben zum Ausfüllen des Tagebuchs gemacht? Was uns beispielsweise nach wie vor nicht klar ist, ist, wann welche Person, Erziehungsberechtigte, die Kinder oder auch die Lehrer, welche Angaben für welchen Zeitraum machen sollten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist ganz wichtig, Frau Rissling. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bioprojet):** Vielleicht Herr Schöttler.

**Herr Schöttler (Bioprojet):** Eine genaue Spezifikation, wer wann wie auszufüllen hat, das müssten wir nachprüfen. Durch das Studien-Setup und durch den unterschiedlichen Einschluss der Altersklassen ist selbstverständlich, dass gerade bei sehr jungen Kindern, sprich: ab 6 Jahren, Hilfestellung erforderlich war. Wie gesagt, wir könnten nachfragen, was es dazu gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wäre ganz wichtig für die Validierung der Ergebnisse, wenn das in strukturierter Form in einem bestimmten Setting mit einer bestimmten identischen Anleitung für jede helfende Person erfolgt wäre. Das war das, was Frau Rissling adressiert hat. Der eine Elternteil versteht Hilfestellung so, indem er gar nichts macht, und der andere ist dahinter und versucht, die Dinge ganz exakt zu dokumentieren. – Jetzt hat sich Herr Dr. Winter gemeldet. Bitte schön.

**Herr Dr. Winter (Bioprojet):** Ich weiß nicht im Detail, in welcher Altersgruppe das genau wie gemacht wurde. Ich kann sagen, dass die Vorgehensweise sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe gleich war, sodass wir eine Homogenität für beide Vergleichsgruppen haben. Wie es genau im Detail war, kann ich, wie gesagt, nicht sagen. Aber in beiden Gruppen wurden die Daten auf die gleiche Art und Weise erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann müsste geschaut werden, wie das war. Gibt es sonstige Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich Ihnen, Herr Schöttler, die Möglichkeit geben – oder Herrn Winter oder Herrn Schwenke, wer es möchte –, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, falls Sie hierzu einen Bedarf sehen.

**Herr Schöttler (Bioprojet):** Ich gebe gerne an Herrn Winter weiter.

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

**Herr Dr. Winter (Bioprojet):** Ich bedanke mich für die sehr gute Diskussion, für die inhaltliche Diskussion. Der klinische Aspekt hat mir etwas gefehlt. Deswegen wollte ich seitens eines Arztes, der diese Patienten tatsächlich behandelt, darauf eingehen. Wir sind ein Zentrum, wo wir sowohl Kinder als auch Erwachsene behandeln. Mit Präparaten zur Behandlung der Narkolepsie haben wir umfangreiche Erfahrung. Die Population der Kinder ist im Vergleich zur gesamten Narkolepsiepopulation eine viel kleinere Gruppe, weil sie erwachsen werden. Sie sind gleichzeitig eine sehr vulnerable Gruppe, weil die Erkrankung in diesem

Alter beginnt. Sie definiert tatsächlich das weitere Schicksal dieser Kinder, wie sie Eingang in ihren Beruf finden, welche Leistungen sie an der Universität erbringen, ob sie überhaupt studieren. Deswegen ist das Vorhandensein von Präparaten in diesem Bereich sehr wichtig. Wir haben bislang zwei Mittel, die Suchtpotenzial haben. Es sind BtM-pflichtige Medikamente. Durch die vorgelegten Studienergebnisse haben wir eine Chance, für diese sehr wichtige Gruppe ein Präparat mit sehr gutem Sicherheitsprofil und gleichzeitig ohne Suchtpotenzial mit einem Effekt sowohl für die Tagesschläfrigkeit als auch auf die Kataplexie zu haben. Das ist wirklich ein Gamechanger für die Behandlung der Kinder. Natürlich müssen die Zahlen aus klinischer Sicht nachgeliefert werden. Das ist ein kleiner Durchbruch. Sehr viele Familien haben sich darauf gefreut, dass dieses Präparat von der EMA für Kinder zugelassen wurde. Aus klinischer Sicht richte ich den Appell, dieses Präparat ganz genau zu sehen als eine Chance für die kleinen Patienten mit Narkolepsie, sich gut zu entwickeln und nicht mit einer chronischen Erkrankung zu tun zu haben. Das ist ein entscheidender Punkt für diese Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Winter, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank auch an Herrn Schöttler und Herrn Schwenke für ihre Ausführungen! Wenn jetzt noch etwas nachgereicht wird: Freitagmittag ist die Deadline.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich verabschiede mich von denen, die an der Anhörung teilgenommen haben.

Schluss der Anhörung: 13:20 Uhr