

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Cannabidiol (D-1015 (DS), D-1016 (LGS), D-1017 (TSC) )**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. April 2024  
von 15:47 Uhr bis 17:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Frau Tattersall  
Herr Dr. Heller  
Herr Dr. Schnorpfeil  
Herr Trümper

Angemeldeter Teilnehmender des **Epilepsie-Zentrums Kleinwachau:**

Herr Dr. Mayer

Angemeldeter Teilnehmender der **Epileptologischen Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn:**

Herr Berkenfeld

Angemeldeter Teilnehmender des **Christlichen Klinikums Unna West:**

Herr Dr. Sepour

Angemeldete Teilnehmende der **Epilepsie-Klinik Tabor, Bernau bei Berlin:**

Frau Friedo

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald:**

Herr Prof. Dr. von Podewils

Angemeldeter Teilnehmender der **Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen:**

Herr Prof. Dr. Kurlemann

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Kaindl

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE):**

Frau Prof. Knake  
Herr Prof. Hamer

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Herr Rybak

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Intemann  
Frau Stern

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

Herr Dr. Müller  
Herr Martzok

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Orion Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kersten

Herr Dr. Timmermann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Balkaya

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:47 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind bei der letzten und achten Anhörung für heute, Cannabidiol zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren. Das sind die Dossiers D-1015, D-1016 und D-1017. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 20., 15. und 14. Februar 2024. Zu diesen Dossierbewertungen haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Herr Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen, Frau Anna-Lena Friedo von der Epilepsie-Klinik Tabor, Bernau bei Berlin, Herr Dr. Köhler für die Bundesarbeitsgemeinschaft für medizinische Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung. Wir haben diese Stellungnahme zur Kenntnis genommen. Wir werden sie selbstverständlich lesen, aber hier gibt es keine offizielle Stellungnahmeberechtigung. Das will ich an der Stelle ausdrücklich ausführen.

Weiterhin haben Stellungnahmen abgegeben: Frau Professor Dr. Angela Kaindl von der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie an der Charité, Herr Professor Dr. Gerhard Kurlemann von der Kinderklinik am Bonifatius Hospital Lingen, aus der Neuropädiatrie, Herr Dr. Thomas Mayer vom Epilepsie-Zentrum Kleinwachau, Herr Professor Dr. Felix von Podewils von der Universitätsmedizin Greifswald, hier Klinik für Neurologie und interdisziplinäres Epilepsiezentrum, Herr Dr. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West. Es haben weitere pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen, namentlich Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Eisai GmbH, Orion Pharma GmbH, UCB Pharma und von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Um den Formalitäten vollends Genüge zu tun, muss ich zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Jazz Pharmaceuticals Germany müssten anwesend sein Frau Tattersall, Herr Dr. Heller, Herr Dr. Schnorpfeil und Herr Trümper, für das Epilepsie-Zentrum Kleinwachau Herr Dr. Mayer, für die Epileptologische Schwerpunktpraxis Herr Berkenfeld, für das Christliche Klinikum Unna West Herr Dr. Sepeur, für die Epilepsie Klinik Tabor, Bernau bei Berlin Frau Friedo, für die Universitätsmedizin Greifswald Herr Professor Dr. von Podewils, für die Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen Herr Professor Dr. Kurlemann, für die Charité – Universitätsmedizin Berlin Frau Professor Dr. Kaindl – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie Frau Professor Knake – (Herr Dr. Mayer, Epilepsie-Zentrum Kleinwachau: Für sie bin ich heute da.) – wunderbar – und Herr Professor Hamer, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Rybak, für Eisai Frau Intemann und Frau Stern, für Takeda Pharma Herr Dr. Müller und Herr Martzok, für Orion Pharma Herr Dr. Kersten und Herr Dr. Timmermann, für UCB Pharma Frau Dr. Dehmlow und Frau Dr. Balkaya sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ich frage noch einmal nach Herrn Berkenfeld. Ist er inzwischen wieder da? (Herr Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis: Ich bin da. Ich hatte mich anwesend gemeldet.) Wunderbar. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, Bezug nehmend auf die Dossierbewertung einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte im Chat schreiben, weil ich nur wenige Bilder vor mir sehe. – Frau Professor Kaindl ist auch anwesend. Herzlich willkommen. Es beginnt Frau Tattersall. Bitte.

**Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals):** Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit einer kurzen Einleitung. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Melanie Tattersall, ich bin die General Manager von Jazz Pharmaceuticals in Deutschland. Zusammen mit mir hier in München nehmen Herr Daniel Trümper, Head of Market Access, und Dr. Ulrich Heller, Senior Medical Advisor Neuroscience, an dieser Anhörung teil. Außerdem ist Dr. Willi Schnorpfeil, Geschäftsführer von Value & Dossier aus Eschborn zugeschaltet.

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, vorab auf einige aus unserer Sicht wichtige Punkte zur Nutzenbewertung von Epidyolex einzugehen. Epidyolex ist zugelassen für die Zusatztherapie zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom, dem Lennox-Gastaut-Syndrom und der Tuberösen Sklerose. Es handelt sich dabei um seltene, schwerwiegende Epilepsien, die bereits in der frühen Kindheit beginnen. Die Patienten erleiden zum Teil hunderte von Anfällen pro Monat. LGS, DS und TSC gehen charakteristischerweise mit therapierefraktären Anfällen einher. Diese können nicht ausreichend medikamentös kontrolliert werden, sind also pharmakoresistent. Deshalb ist es wichtig, dass spezifisch für diese Indikationen mit Epidyolex seit der Zulassung 2019 bzw. 2021 ein innovatives Arzneimittel mit einem völlig neuen Wirkmechanismus für die Behandlung dieser therapierefraktären Epilepsien zur Verfügung steht.

Epidyolex hat sich aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit als Standard in der Versorgung etabliert und ist daher auch Teil der Leitlinien. Das Präparat stellt insbesondere für Kinder eine sehr wertvolle Therapieoption dar, da bei diesen die LGS-, DS- und TSC-bedingten Anfälle bleibende Schäden verursachen können, was wiederum die Entwicklungsperspektive und die Gesamtprognose dieser Kinder nachhaltig negativ beeinflusst. Doch auch erwachsene Patienten profitieren beträchtlich von einer Zusatztherapie mit Epidyolex, was durch die Versorgungsrealität klar bestätigt wird.

Der G-BA selbst hatte bei der vorhergehenden Nutzenbewertung 2021 auf der Basis der sehr guten vorgelegten Daten für die Therapie von LGS und DS einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt. Diese Bewertung geht über die gesetzliche Nutzenfiktion eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens von Orphan Drugs hinaus und spiegelt sich auch im Stellenwert von Epidyolex in der Versorgung wider. Die im Dossier dargestellten Daten und neuen Analysen entsprechen exakt der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Danach kann bzw. muss eine Beibehaltung der bestehenden Therapie erfolgen, wenn die individuell eingestellten Patienten als pharmakoresistent eingestuft werden können. Ein Therapieversuch ist keine evidenzbasierte Optimierung. Wir haben diesbezüglich dargelegt, dass mehr als 80 Prozent der Patienten in unseren Studien pharmakoresistent waren, dass also keine Therapieoptimierung mehr möglich war.

Insofern ist es nicht nachvollziehbar, dass dieser so entscheidende Aspekt und infolgedessen die Ergebnisse im Dossier nicht berücksichtigt worden sind. Dies ist deshalb problematisch, da unsere Daten mehr als deutlich belegen, dass Epidyolex gegenüber den patientenindividuellen Vergleichstherapien einen beträchtlichen Zusatznutzen in fast allen patientenrelevanten Endpunkten aufweist. Beispielhaft hierfür steht die Tatsache, dass durch die Zusatztherapie mit Epidyolex gerade bei den eindeutig therapierefraktären Patienten in unseren Studien die Häufigkeit von Krampfanfällen in allen drei Indikationen signifikant reduziert werden konnte. Auch die Zahl der konsekutiven Tage ohne Krampfanfälle konnte in allen drei Indikationen signifikant und klinisch relevant deutlich verlängert werden.

Der Zusatznutzen von Epidyolex konnte in den einzelnen Indikationen im Rahmen der randomisiert kontrollierten Studien klar gezeigt werden, was den Erfahrungen im Versorgungsalltag und dem dortigen Stellenwert des Präparats entspricht. Die Ablehnung der vorgelegten soliden Studiendaten ist methodisch nicht sachgerecht und berücksichtigt weder die Wirksamkeit von Epidyolex bei pharmakoresistenten Patienten, noch wird sie der Schwere der Erkrankung dieser betroffenen Patienten gerecht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Für Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Tattersall. Ich will sofort mit dem letzten Komplex beginnen, zuvor aber eine speziellere Frage zur zVT bei der TSC stellen. Wir haben hier Glucocorticoide, ACTH und Nitrazepam als indizierte Behandlungsoptionen zur Behandlung infantiler Spasmen im Rahmen des West-Syndroms. Mich würde zunächst vor die Klammer gezogen interessieren, weil das eine Detailfrage ist, wie der Stellenwert dieser Wirkstoffe, wenn er denn überhaupt besteht, bei Kindern ab zwei Jahren mit TSC ist. Damit sind wir bei der Grundsatzfrage, die am Ende von Frau Tattersall adressiert worden ist. Wie ist aus klinischer Sicht das Vorgehen bei Nichtansprechen auf bisherige Antiepileptika bei der Behandlung von Kindern mit den drei hier in Rede stehenden Diagnosen? Unter welchen Voraussetzungen wäre kein weiterer Optimierungsversuch indiziert? Das ist die Fragestellung, über die man sich heute im Prinzip unterhalten muss. Ich wäre sehr dankbar, wenn sich die Kliniker dazu äußern könnten. Ich weiß nicht, ob Sie eine Reihenfolge haben. Sonst würde ich einmal von oben nach unten durchgehen und mit den Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Epileptologie beginnen, also mit Herrn Mayer und Herrn Professor Hamer. Dann würden wir uns über Frau Professor Kaindl, Professor Kurlemann, Professor Podewils und Herrn Berkenfeld vorarbeiten, wenn Sie damit einverstanden wären. – Ich sehe keinen Widerspruch. Das ist immer am einfachsten. Dann machen wir es so. Wir beginnen mit Herrn Hamer, dann kommt Herr Mayer und dann gehen wir weiter durch.

**Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE):** Vielen Dank, dass Sie uns zu Wort kommen lassen. Die Frage zum West-Syndrom und Glucocorticoiden usw. würde ich gerne an die Neuropädiaterinnen und Neuropädiater in unserem Kollegenkreis weitergeben, weil ich glaube, da sind sie mehr berufen als ich. Ich bin jemand, der Erwachsene mit diesen Indikationen behandelt. Ich war, ehrlich gesagt, überrascht über die Breite der zVT, die so in meinem klinischen Portfolio nicht vorkommt. Ich war nicht überrascht, wie die Herleitung ist, die mich interessieren würde. Zu der Kernfrage, ob es eine Situation gibt, wo ich sage, ich habe keine Möglichkeiten mehr: Die gibt es in der Realität eigentlich schon. Wir versuchen, immer weiter zu optimieren und uns manchmal auch im Kreis zu drehen und dann wieder ein Anfallsuppressivum zu nehmen, das wir vor fünf, sechs, sieben Jahren schon einmal ausprobiert haben, obwohl noch nicht klar ist, ob wir mit der Dosis richtig gelegen haben usw.

Aber es sind manchmal wirklich verzweifelte Zustände, die wir mit diesen Patienten und Patientinnen auch gerade im Erwachsenenalter haben, wo zig Anfälle pro Tag auffallen, wo es viele Anfälle mit Verletzungsfolgen gibt, wo gerade beim Dravet-Syndrom die Übersterblichkeit sehr hoch ist und die sich als äußerst refraktär erweisen. In dieser Situation haben wir von der klinischen Seite ein hohes Bedürfnis, ein hohes Verlangen nach neuen Therapeutika, die wir hier einsetzen können und die zumindest eine Linderung versprechen, weniger häufige Sturzanfälle, weniger bilateral motorische Anfälle in der Nacht, die die Sterblichkeit erhöhen. Hier gibt es einen großen klinischen Bedarf, gerade bei diesen zugegebenermaßen recht seltenen Erkrankungen, die aber mit hohem therapeutischen Druck einhergehen, der bisher mit den jetzigen Therapeutika in den meisten Fällen nicht gut adressiert werden kann, wobei die zVT, die gerade bei der Tuberösen Sklerose in dieser Breite gegeben worden ist, mit Gabapentin und Pregabalin, die eigentlich in der Klinik keine Rolle mehr spielen, weil sie in der Wirksamkeit nicht gezeigt hat, dass sie einen Mehrwert bringen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hamer. – Herr Mayer, Sie haben beim letzten Satz genickt, deshalb haben Sie jetzt sofort das Wort. Herr Dr. Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau):** Sie haben gerade für den Anfang einer Erkrankung wie bei der Tuberösen Sklerose mit West-Syndrom angefangen. Das sind kurze Zeitintervalle, in denen man vielleicht die Medizin geben kann, die Sie erwähnt haben. Aber im Verlauf, wenn diese Patienten kränker werden, wird es sehr viel schwieriger. Dann ist es so, wie es Herr Hamer dargestellt hat. Wir versuchen, mit allem, was wirksam ist, meistens in Kombinationsbehandlung, das Ausmaß des Dilemmas zu verwalten und hoffen, durch jeden neuen Schritt eine Verbesserung der Anfallsituation, der Sturzsituation, der Verletzungssituation zu erreichen. Wir haben bei diesen Erkrankungen oft Patienten, die bei uns in der Einrichtung auch leben, die nicht alleine leben können, bei denen wir oft tägliche Anfälle mit Stürzen haben und um jedes Medikament froh sind, das hilft.

Deshalb ist hier, anders als bei anderen Epilepsien, nicht die Anfallsfreiheit das Ziel, sondern der Patient soll möglichst keine großen Anfälle während des Schlafes haben, um nicht sterben zu können. Er soll möglichst wenige Sturzanfälle haben, und die Lebensqualität, also die Verträglichkeit, soll gut sein. Deshalb sind wir froh um dieses Medikament Epidyolex, das uns mit seiner Wirksamkeit gut hilft. In der Epileptologie ist ein Medikament, das nicht hilft, schnell wieder draußen. Wir sind in dieser Gruppe von schwer zu behandelnden Patienten sehr froh um diesen Wirkstoff, der uns das Angebot in der Behandlung sehr verbreitert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Mayer. – Jetzt haben wir Frau Professor Dr. Kaindl von der Charité.

**Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin):** Ich schließe mich den Worten von Herrn Mayer an. Das Cannabidiol ist ein Medikament, das für die Behandlung von Patienten mit medikamentenrefraktären Epilepsien sehr wichtig ist, bei denen wir häufig mehrere Medikamente kombinieren müssen. Wenn wir über TSC sprechen, dann ist das eine Gruppe von Patienten, die sehr schwer zu behandeln ist. Wir zielen nicht unbedingt auf Anfallsfreiheit ab, sondern auf eine Verbesserung der Situation, eine Verbesserung der Lebensqualität. Wir sind froh, dass wir eine Substanz haben, die sich vom Nebenwirkungsprofil her wirklich sehr positiv ausgewirkt hat. Gerade in der Pandemie hatten wir viel Cannabidiol eindosiert, weil es ein Medikament ist, das sich bei diesen Patienten, die multiple Pharmakotherapien bekommen, sehr gut steuern lässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kaindl. – Herr Professor Kurlemann.

**Herr Prof. Dr. Kurlemann (Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen):** Ich möchte kurz auf die Behandlung mit ACTH und Steroiden im Kindesalter eingehen. Das ist immer eine pulsatile Behandlung, die wir wegen des hohen Nebenwirkungsrisikos nie über einen langen Zeitraum geben können. Das ist für uns in der syndromatologischen Behandlung der Epilepsieerkrankungen etwas Zeitgebundenes. Weil das so ist und wir das nicht immer wieder einsetzen können und wegen der umfangreichen Nebenwirkungen nicht immer wieder Kortison geben können, brauchen wir andere Medikamente, weil die Kinder älter werden. Ältere Kinder werden nicht mehr mit Steroiden behandelt, geschweige denn mit ACTH. Das macht man nur noch in absoluten Notfällen. Da kennen wir ab und zu die pulsatile Steroidtherapie. Um die ist es - a)- still geworden und sie hat - b)- auch Nebenwirkungen.

Die hat das Präparat Epidyolex nicht, das muss man klar sagen. Das ist für uns ein Präparat, das in jeder Altersklasse hervorragend zu händeln ist. Wir können das gut steuern und die Eltern gut über milde Nebenwirkungen aufklären. Wir brauchen diese Substanz, weil die anderen Substanzen im Vorfeld alle schon eingesetzt worden sind, gerade für Dravet- und TSC-Kinder, für LGS-Kinder sowieso. Das gilt auch für die Benzodiazepine, die Sie vorhin

angesprochen haben, Herr Hecken. Auch das geben wir nicht mehr. Das muss man klar sagen, das geben wir nur noch in verzweifelten Fällen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Kurlemann. – Herr Professor von Podewils.

**Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald):** Auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Einladung. Ich wollte zusätzlich zu dem, was bisher gesagt wurde, zu ganz speziellen Themen einige Aspekte anbringen. Insbesondere beim Dravet-Syndrom haben wir häufig mit einer bestimmten Mutation zu tun, die uns – wie soll ich es sagen – nahezu verbietet, klassische Anfallssuppressiva einzusetzen, die sonst häufig eingesetzt werden, auch mit einer guten Wirksamkeit. Das heißt, ein relativ großer Anteil, vor allem die klassischen Natriumkanalblocker können in dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden. Das ist aber wiederum die Patientengruppe, die ein sehr hohes SUDEP-Risiko hat. Ich denke, jeder von uns, der klinisch tätig ist, kennt Patienten, die an einem SUDEP verstorben sind, nicht nur mit einem Dravet-Syndrom, auch mit anderen. Das sind selbstverständlich hochdramatische Ereignisse. Gerade diesen Patienten können wir mit diesem Medikament sehr gut helfen.

Der zweite Punkt ist, dass wir – ich habe unsere Greifswalder Daten in die Stellungnahme eingefügt – in unserer Kohorte im Durchschnitt vier Medikamente haben, die zeitgleich gegeben werden. Also ist dann Epidyolex gegebenenfalls mit zusätzlich Clobazam das fünfte bzw. sechste Medikament. Es gibt sehr gute Daten von den Bonner Kollegen, die zeigen, dass ab dem dritten zusätzlichen Anfallssuppressivum die kognitive Leistungsfähigkeit deutlich, signifikant abnimmt. Unsere Erfahrung hier ist, dass wir mit der zusätzlichen Eindosierung von Epidyolex die Möglichkeit haben, andere Anfallssuppressiva Schritt für Schritt herauszunehmen. Das ist ein Effekt, der sich massiv positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt und soziale Möglichkeiten bei diesen Patienten deutlich verbessert.

Diese zwei Punkte waren mir sehr wichtig. Ansonsten kann ich mich dem anschließen, was bisher gesagt wurde. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor von Podewils. Jetzt habe ich noch Herrn Berkenfeld, und dann kommt Frau Teupen mit der ersten Frage.

**Herr Berkenfeld (Epileptologische Schwerpunktpraxis):** Ich würde gerne aus der Sicht des niedergelassenen Neurologen und Epileptologen etwas dazu sagen. Die geschilderten Krankheitsbilder sehen wir fast nur in den epileptologischen Schwerpunktpraxen, weil diese Patienten so therapieschwierig sind, dass wir nur eine geringe Anzahl dieser Patienten sehen. Aber für uns sind das alles die therapieschwierigsten Patienten. Wenn wir diese Patienten von den Neuropädiatern übernehmen, ist unsere erste Aufgabe, die Medikamentenanamnese durchzuführen. Das ist bei diesen Krankheitsbildern immer eine heroische Aufgabe, weil man stundenlang sitzt, um zu schauen, was alles schon gegeben wurde. Alle Patienten im Bereich Lennox-Gastaut-Syndrom, die meisten im Dravet-Syndrom und ein Großteil bei Tuberöser Sklerose sind pharmakoresistent. Es ist eine erhebliche Aufgabe für uns im niedergelassenen Bereich, diese Patienten zu versorgen, die Medikamente zu sichten. Deshalb stellt diese Kohorte die therapieschwierigsten Patienten in der epileptologischen Schwerpunktpraxis dar.

Die Erfahrungen mit Cannabidiol wurden schon berichtet. Ein Aspekt ist auch, dass sich bei dieser Gruppe, bei der Enzephalopathien und Verhaltensstörungen eine Rolle spielen, Cannabidiol manchmal durchaus auf die Verhaltensstörungen positiv auswirkt, neben den gesagten Veränderungen auf die Anfälle. – Das zur Sicht des niedergelassenen Epileptologen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Berkenfeld. – Frau Teupen, Patientenvertretung, mit der ersten Frage.



**Frau Teupen (PatV):** Vielen Dank. Sie haben jetzt schon den Stellenwert des Wirkstoffs in diesen drei Indikationen erläutert. Jetzt mal eine konkrete Frage: Ist aus Ihrer Position das, was in diesen zwei Studien GWEP1424 und 1332 gemacht wurde, also Cannabidiol plus Placebo plus Basistherapie, das, was aus Ihrer Sicht dem Therapiestandard entspricht, und wir eigentlich eine falsche zVT festgelegt haben? Das ist die eine Frage zur Konkretisierung. Dann gibt es noch die Frage der Studiendauer, die uns interessieren würde. Sind aus Sicht der Experten die zwölf Wochen plus zwei bzw. vier Wochen Titrationsphase ausreichend, um einen Nutzen sicher darlegen zu können? Das wären unsere beiden Fragen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte im Chat melden oder winken. Herr Hamer, bitte.

**Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE):** Zunächst zu der zweiten Frage, der Studiendauer: Wenn wir über Epilepsie oder Epilepsie-Syndrome, Epilepsie-Entitäten sprechen, die ein ganzes Leben lang andauern, muss man sagen: Je länger die Studiendauer, desto besser wäre es, auf der einen Seite. Auf der anderen Seite werden dann natürlich immer Therapeutika getestet, von denen wir zunächst einmal nicht genau wissen, ob sie eine gute Kosten- oder Nutzenrisikoabwägung haben. Und zusätzlich muss es in dem Sinne praktikabel sein, dass wir mit einer überschaubaren Zeit Wissen und Fakten generieren können. Da sind 12 Wochen eine Studienlänge, für die sich in der Epileptologie herausgebildet hat, dass man zumindest in der Anfangsphase der Epilepsie, was man häufig in die Zukunft fortschreiben kann, einen belastbaren Eindruck gewinnen kann, ob davon eine positive Wirkung ausgehen kann. Auch akute Nebenwirkungen können in diesen zwölf Wochen in vielen Fällen gut erfasst werden. Natürlich, was die Nebenwirkungsseite angeht, gibt es einige berühmte und leider berüchtigte Beispiele, bei denen sehr seltene Nebenwirkungen erst nach zwei, drei Jahren aufgetreten sind, die man in diesen zwölf Wochen noch nicht gesehen hat. Es ist ein Kompromiss, der in der Klinik häufig gut ist, aber es bleibt ein Kompromiss.

Die zVT ist ein alter Streitpunkt in der Epileptologie, der über Epidyolex weit hinausgeht. Dass wir genauso gerne wie andere Institutionen eine schöne Hierarchie hätten, was die Standardtherapie bei dem einen oder anderen Epilepsie-Syndrom ist. Das gelingt uns eben nicht. Es gelingt uns noch immer nicht, dass wir sagen können, wir wollen eine Substanz X haben und danach erst die Substanz Y, zum Beispiel wie das in der Onkologie gang und gäbe ist, sodass wir ein Portfolio von individuell auszuwählenden Substanzen haben. Die eine Substanz kann bei dem einen Patienten bzw. der einen Patientin wirken, bei dem anderen nicht. Was Felix von Podewils gesagt hat, ist genauso wahr, dass es beim Dravet-Syndrom sogar die Gefahr gibt, dass ein normalerweise bei anderen Epilepsie-Syndromen wirksames ASM dort sogar das Gegenteil bewirkt, also zur Verschlechterung führt. Deshalb, glaube ich, ist es wichtig zu sehen, dass wir hier keine klassische zVT haben können, die in der Hierarchie gleichermaßen für alle Patientinnen und Patienten so abgearbeitet werden kann. Es ist leider eine Bürde und - zumindest was das Studientechnische angeht - nicht lösbare Aufgabe, eine überschaubare Anzahl von Medikamenten als Standardtherapie zu definieren, die für die Gesamtgruppe der Menschen mit LGS zum Beispiel gilt. Wir können da nicht hilfreich sein und warnen davor, zu sagen, das ist eine zVT, die gegen diese und gegen keine andere Krankheit getestet werden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hamer. – Herr Mayer hat sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau):** Ich wollte nur auf die 12 Wochen eingehen. Das ist eine gute Frage, weil für die Lennox-Gastaut-Patienten und oft auch für die schwierigen Tuberöse Hirnsklerose-Patienten 12 Wochen in der Frage der guten Abschätzung eines Therapieeffektes sicher ausreichend sind. Beim Dravet-Syndrom zum Beispiel ist es eher schwierig, weil das im Erwachsenenalter manchmal Menschen sind, die nur noch schlafgebundene und seltene, aber dafür umso dramatischere Anfälle haben. Trotzdem sind 12 Wochen ein Eindruck, den man mit dieser Substanz gewinnen kann, die

sich relativ gut und schnell aufdosieren kann und bei der man Effekte sieht und eigentlich eine auskömmliche Beobachtungszeit hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt sehe ich niemanden mehr. Dann kann ich die Fragen weiter abarbeiten. Frau Engelhardt, KBV, Frau Bickel, KBV, Herr Kranz, IQWiG, und Frau Duszka, GKV-SV. Wir beginnen mit Frau Engelhardt.

**Frau Dr. Engelhardt (KBV):** Mir wäre es wichtig, dass Sie uns etwas zum Pharmakoresistenzbegriff sagen, vielleicht in Abgrenzung zur Lastline-Therapie. Im Rahmen der Stellungnahmen seitens des pharmazeutischen Unternehmers, finde ich, gehen die Begriffe etwas durcheinander. Könnten Sie etwas dazu sagen? In der Pharmakoresistenz haben wir eigentlich die Kriterien der ILAE. Es gibt aber auch die NICE-Guideline, die etwas dazu sagt. Könnten Sie uns insgesamt etwas mehr Licht ins Dunkel bringen und etwas zur Lastline-Therapiesituation sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Hamer, Sie haben sich als erster gemeldet.

**Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE):** Gerne. Medikamentös refraktäre Epilepsie ist international – ILAE ist gefallen, das ist die International League Against Epilepsy, unsere internationale Dachorganisation – relativ klar definiert. Das heißt, es ist eine Epilepsie, die auf zwei adequately chosen und adequately dosed, also adäquat ausgewählt und adäquat dosiert, nicht gut reagiert hat. Wenn zwei dieser ASM nicht gewirkt haben, nicht ausreichend gut gewirkt haben, dann sprechen wir von medikamentös refraktärer Epilepsie. Die hier genannten Epilepsie-Syndrome erfüllen in aller Regel diese Kriterien und weit darüber hinaus. Dort sind in der Regel nicht nur zwei ASM erfolglos ausprobiert worden, sondern sieben, acht, neun, zehn ASM, also anfallssuppressive Medikationen.

Der Begriff „Lastline“ stammt nicht von der DGfE, der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, auch nicht von der DGN, deshalb kann ich dazu nichts sagen. „Lastline“ ist kein geschützter Begriff. Den haben wir auch nicht in unserer Stellungnahme. Ich kann nur mutmaßen; man muss, glaube ich, den Autor, die Autorin fragen. Das ist eine Situation, über die wir von unserer therapeutischen Situation her sprechen, dass wir in vielen Fällen unsere Medikamente, die wir zur Verfügung haben – in Anführungszeichen – „abgearbeitet, eingesetzt haben“ und manchmal verzweifelt, aber zumindest auf der Suche nach neuen Therapieoptionen sind, die bisher bei dem einen oder anderen Betroffenen noch nicht ausprobiert worden sind und sinnvollerweise evidenzbasiert ausprobiert werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Engelhardt, zufrieden?

**Frau Dr. Engelhardt (KBV):** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann wäre jetzt Frau Bickel an der Reihe.

**Frau Bickel (KBV):** Uns treibt die Frage um: Erfüllen diese Studien die Kriterien, dass die Patienten therapierefraktär waren, ja oder nein? Das ist der Dreh- und Angelpunkt bei dieser Frage, ob man die Studien auswertet oder nicht. Dazu würde uns die Einschätzung der Kliniker interessieren. Sie kennen sicherlich die Einschlusskriterien der Studien. Die mussten meines Erachtens schon versagt haben. Dann ist es aber nicht möglich gewesen, die Therapie anzupassen. Die mussten ab einem bestimmten Zeitpunkt stabil eingestellt werden, dann durfte die Therapie nicht mehr angepasst werden. Sind das von den Einschlusskriterien her Patienten, bei denen man nichts mehr machen würde? Ich habe Herrn Professor Hamer so verstanden, dass Sie immer wieder versuchen, die Therapie anzupassen, ja oder nein. Das war in dieser Studie nicht erlaubt. Ich bräuchte noch einmal eine Einschätzung der Kliniker, wie Sie das Studiensetting in Bezug auf die Therapieanpassung einschätzen. Ist es das, was Sie in der Klinik machen, ja oder nein? Hier musste alles stabil gehalten werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann würde ich zuerst Herrn Schnorpfeil vom pU nehmen. Ich nehme an, dass er exakt dazu die Sicht des pU darstellen will. Danach würde ich die Kliniker drannehmen, wenn Sie einverstanden sind, Frau Bickel. – Herr Schnorpfeil, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals):** Ich wollte mich kurz zu dem Begriff „Lastline-Therapie“ äußern, der tatsächlich aus den Leitlinien, aus der NICE-Guideline abgeleitet ist. Wir sind auf therapeutische Optionen eingegangen, die als letzte Option beschrieben sind wie beispielsweise chirurgische Maßnahmen oder Vagusnerv-Stimulation. Aber es gibt auch einzelne Arzneimittel, die schon in der Zulassung als letzte Ultima Ratio bei diesen Patienten dargestellt sind. Wir haben darüber hinaus geschaut, aus wie vielen unterschiedlichen Substanzklassen die Patienten in der Vergangenheit bzw. aktuell Medikation erhalten haben, weil klar ist, dass eine dritte, vierte Linie in der Vergangenheit im Grunde keinen weiteren therapeutischen Zusatznutzen gebracht hat.

Vielleicht noch ein Aspekt zu dem Punkt, den Frau Bickel hinsichtlich des Vier-Wochen-Zeitraums angesprochen hat: Es war nicht so, dass die Patienten vier Wochen vor Beginn der Studien stabil eingestellt werden mussten, sondern es war so, dass nur Patienten eingeschlossen worden sind, die mindestens vier Wochen auf einer stabilen Therapie waren. Patienten, die kurz vor Beginn der Studie umgestellt worden sind, konnten nicht in die Studie einfließen. Wir haben versucht, die Patientenhistorien zu verfolgen und tatsächlich festgestellt, dass es bei den Patienten kein Vier-Wochen-Zeitraum war, sondern dass die Patienten im Median über circa ein Jahr stabil auf dieser Therapie waren, also die behandelnden Ärzte durchaus die Möglichkeit gehabt hätten, die Therapie bei diesen Patienten umzustellen, aber diese Möglichkeit offenbar nicht genutzt haben, weil es – ich kann das nur mutmaßen – vermutlich keine weitere therapeutische Option mehr gibt. Das ist das, was wir unter Lastline verstehen bzw. wo wir davon ausgehen, dass die Patienten, die in den Studien eingeschlossen waren, pharmakoresistent sind, weil es für sie zu dem Zeitpunkt keine weiteren Möglichkeiten zur Behandlung mehr gegeben hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schnorpfeil. – Herr Hamer hat sich auf die Frage von Frau Bickel gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Hamer.

**Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE):** Es ist ein Unterschied, ob wir ein Pharmazeutikum testen, von dem wir nicht genau wissen, ob es wirkt, ob es Nebenwirkungen hat, wie es mit der Kombinationstherapie reagiert oder ob wir in einer therapeutischen Situation sind, in der wir mit dem, was wir haben, arbeiten müssen. Jeder, der schon einmal mit einem solchen Patienten in einem Zimmer saß und überlegt hat, wie man diese 50 Anfälle pro Tag reduzieren kann, weiß, dass man das Problem hat, dass man auf der einen Seite einen hohen therapeutischen Druck hat, aber auf der anderen Seite sein Portfolio überblickt und nach sinnvollen – und hier ist vielleicht für mich ein wichtiger Unterschied – nach sinnvollen therapeutischen Optionen sucht. „Sinnvoll“ heißt, wo wir eine relevante Chance erwarten, bei einem überschaubar kleinen Risiko, dass irgendetwas passiert. Für viele dieser Patienten haben wir kein sinnvolles Therapiekonzept mehr.

Nichtsdestotrotz, wenn Sie meine Akten anschauen, und das dürfen Sie gerne anonymisiert tun – Ja, ich tue häufig noch etwas, wenn ein Mensch mit einem LGS, einem Dravet, einer Tuberosen Sklerose vor mir sitzt, der eine langjährige, jahrzehntelange Therapiehistorie hinter sich hat. Dann versuchen wir noch einmal, die eine Dosis zu anzupassen, oder, was wir auch häufig tun, einfach einmal zu reduzieren, weil wir sagen, da hat sich in den Jahren so viel angestaut.

Aber wie ist meine Chancen-Risiko-Abwägung? Sind das sinnvolle Optionen mit einer relevanten Chance auf Nutzen? Da muss ich sagen, ich bin wirklich häufig am Ende der Fahnenstange angelangt. Da fällt mir keine Option ein, von der ich sagen würde, das ist noch eine, mit der ich evidenzbasiert, sinnvoll eine relevante Chance habe. Deshalb glauben wir, dass placebokontrollierte Studien, die den Nutzen darlegen, in diesen Situationen auch einen

Zusatznutzen haben. Und letztendlich kann erst in der langjährigen therapeutischen Anwendung eingeschätzt werden, ob sich die Substanz bewähren kann. Deshalb ist das meine Antwort zwischen der klinischen Praxis, zwischen dem Studiendesign, wo ich sagen würde, dass in diesen Situationen Nutzen und Zusatznutzen so eng beieinander liegen, dass man sie kaum trennen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hamer. – Herr Dr. Mayer hat sich auch gemeldet.

**Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau):** Ich würde gerne noch einmal den Aspekt darlegen, dass wir es hier mit epileptischen Enzephalopathien zu tun haben - mit Erkrankungen, die dazu führen, dass ein Mensch aufgrund seiner oft genetischen Hirnveränderung geistig behindert ist und eine Epilepsie hat, die oft sehr dramatisch verläuft. Nichts zu tun ist, wie angefragt wurde, meistens kein gutes Konzept, weil sich gerade die Eltern oder die Betreuer wünschen, dass immer noch etwas passiert. In der Studie muss man einfach einmal die Hände weglassen, um zu sehen, ob ein neues Medikament hilfreich ist. Aber im klinischen Alltag wird immer die Not sein, dass man irgendetwas tut, um den Schaden zu begrenzen. Wir haben hier eine Gruppe von Patienten, die extrem schwer zu behandeln ist und für die es eigentlich keine klaren Leitlinien gibt - in der Frühphase der Erkrankung beim West-Syndrom schon, aber in der Spätphase gibt es wenige Leitlinien. Es gibt Erfahrungen beim Dravet-Syndrom, da gibt es auch Vorschläge. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom fehlt so etwas in einer international überzeugenden Darstellung.

Natürlich versucht man, etwas zu tun. Aber man wird bei diesen Gruppen von Patienten immer nur den Schaden minimieren, um das Outcome ein klein wenig zu verbessern und im Rahmen der Studie einmal die Hände wegzulassen, um den Effekt einer neuen Substanz zu überprüfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Mayer, vielleicht ist das ein Missverständnis, aber Frau Bickel hat beschrieben, dass die Einschlusskriterien nicht waren, dass die Patienten, nachdem sie in der Studie eingeschlossen waren, dann die Grundmedikation nicht verändert bekommen haben, sondern es ist von Herrn Schnorpfeil vom pU gesagt worden, die mussten stabil über einen längeren Zeitraum auf einem bestimmten Wirkstoff gelaufen sein. Ich habe die Frage von Frau Bickel ein Stück weit so verstanden: Ist das die Behandlungsrealität? Sie haben einen Patienten auf einer Therapie, auf die er nicht in der gebotenen Art und Weise anspricht, auf die er möglicherweise sogar refraktär ist. Entspricht es dann der Lebenswirklichkeit, dass man ohne Dosisanpassungen, um zu schauen, das bescheidene Ergebnis vielleicht doch noch ein wenig erträglicher für den Patienten zu machen, ihn dann eine relativ lange Zeit auf einer insuffizienten Dosierung und Therapie zu lassen? Ist das die Realität oder nicht? Es geht hier um die Einschlusskriterien. – Frau Professor Kaindl, Sie haben sich dazu gemeldet und dann noch einmal Herr Schnorpfeil.

**Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin):** Ich glaube, man muss die klinische Realität von der Realität von Studien unterscheiden. Es ist absoluter Standard für Studien, wenn wir uns über anfallssupprimierende Medikamente unterhalten, dass man nicht parallel Medikamente hoch und runter schiebt, weil Sie die Wirkung einer Substanz ansonsten nicht beurteilen können. Ich meine, in der klinischen Realität haben wir Patienten mit medikamentenrefraktären Epilepsien, die in unterschiedlicher Ausprägung sehr schwere Epilepsien haben, bei denen wir – die Kollegen haben versucht, es zu erläutern – den Schaden minimieren wollen. Das heißt, natürlich machen wir das, dass wir doch hoch und runter schieben. Aber in der Studie wäre das absolut das Falsche. Jede Studie läuft so, ehrlich gesagt, man muss das erst einmal eine Weile stabil halten, um die Basissituation zu begreifen und zu dokumentieren. Dann gibt man eine Substanz drauf, die eine Weile lang so stabil gegeben werden muss. Da sehe ich keine Problematik, sonst haben Sie verfälschte Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kaindl. – Herr Schnorpfeil zur Ergänzung, dann wäre die Nachfrage an Frau Bickel, dann Herr Kranz und Frau Duszka. Herr Schnorpfeil.

**Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals):** Es war der Sinn der Studien, die Wirksamkeit, den Effekt von Cannabidiol gegenüber der patientenindividuellen Therapie zu messen. Was ich vorhin ausführen wollte – da haben Sie mich vielleicht falsch verstanden –, ist: Es war nicht so, dass es zwanghaft war, dass die Patienten stabil auf dieser Therapie sein mussten. Sondern was wir anhand der Historie der Patienten festgestellt haben, ist, dass die meisten Patienten über einen langen Zeitraum auf einer stabilen Therapie waren, ehe sie in die Studie eingeschlossen wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie sprachen sogar von zwölf Monaten. Das war das, wobei mir die Haare hochgegangen sind, wie gesagt, nicht in der Studie, sondern vor Einschluss von der Möglichkeit dann doch der kleineren Variante -

**Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals):** Es ist unsere Perspektive an der Stelle, dass sich die Frage stellt: Kann man den Patienten durch einen Therapieversuch optimieren, oder was geschieht, wenn ich die Therapie vor Einschluss in die Studie umstelle? Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten. Es kann nichts passieren, es kann schlechter werden oder es kann besser werden. Aber weil es unsicher ist, ist es eigentlich nicht für eine klinische Studie geeignet, weil ich dann den Effekt der neuen Therapie nicht mehr sauber messen kann. Dosisanpassungen in kritischen Fällen waren während der Studie möglich.

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

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. Ich habe noch eine Frage zur zVT.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich schreibe Sie noch einmal hinter Frau Duszka. Jetzt ist Herr Kranz vom IQWiG an der Reihe.

**Herr Dr. Kranz (IQWiG):** Vielleicht zu der Diskussion, die gerade geführt wurde: Das ist genau der Unterschied zwischen Studien, die eine Wirksamkeit messen wollen, und Studien, die einen Zusatznutzen messen wollen. Das Ziel der Studien, die hier vorliegen, war, die Wirksamkeit des Präparats nachzuweisen. Wir wollen hier den Zusatznutzen beurteilen - das ist der Kern der Frage.

Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Wir haben jetzt schon oft gehört, die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, waren allesamt pharmakoresistent oder in der Lastline, und weitere Therapieoptimierungen seien daher nicht angezeigt gewesen. Wenn man sich die Daten anschaut, ist es so, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in dieser vierwöchigen Screening-Phase oder Baseline-Phase im Median zwischen 20 und 150 Anfällen gehabt haben. Sie waren also hoch symptomatisch. Wir verstehen, dass diese Anfallformen insgesamt sehr schwierig zu therapieren sind und eine Anfallsfreiheit nicht regelhaft zu erreichen ist.

Aber wenn man auf die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten schaut, sieht man, dass einige von ihnen nur wenige Vortherapien hatten, zum Teil nur mit einem bis zwei verschiedenen Medikamenten. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Werden bei diesen Patienten regelhaft keine weiteren Therapieversuche unternommen? Ist es eine Option, wie hier in der Studie passiert, einfach gar nichts mehr zu machen, obwohl bisher nur ein bis zwei, vielleicht auch drei unterschiedliche Medikamente verabreicht wurden?

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

**Herr Berkenfeld (Epileptologische Schwerpunktpraxis):** Nach meiner Erfahrung ist es so, dass bei diesen therapierefraktären Patienten jedenfalls im klinischen Alltag sehr viele Medikamente eingesetzt werden. Es kann aber nach einer Phase, in der man viele Medikamente eingesetzt hat, weil die Angehörigen und die Patienten Nebenwirkungen oder

Nichtwirksamkeit erlebt haben, eine Phase kommen, wo man sagt, wir machen im Moment nichts, weil wir gesehen haben, diese Kombination hat die wenigsten Nebenwirkungen und lassen einmal die Finger davon. Deshalb kann es zu einer Phase kommen, in der man eine Zeit lang nichts macht, weil die Enttäuschung über die Jahre doch sehr groß geworden ist.

Wenn ich diese Patienten sehe, habe ich praktisch bei den therapierefraktären keinen gesehen, der nur ein oder zwei Anfallssuppressiva hatte. Die haben nach meinem klinischen Eindruck alle mehr gehabt. Wie das in der Studie war, kann ich im Einzelfall nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dazu hat sich jetzt Herr Heller vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Herr Heller, bitte.

**Herr Dr. Heller (Jazz Pharmaceuticals):** Ich möchte auf die Vortherapien eingehen. Herr Kranz hat gesagt, dass einige Patienten recht wenige Vortherapien hatten. Wir haben in unseren Patientencharakteristiken gezeigt, dass die meisten Patienten – ich nehme als Beispiel die LGS-Studie – mindestens vier verschiedene Therapien hatten. Der Median in den LGS-Studien lag bei 9 Vor- bzw. Begleitleittherapien und der interquartile range 4 bis 22. Das heißt, ein Viertel der Patienten hatte mehr als 23 Vortherapien und nur ganz wenige hatten weniger als zwei Therapien. Das waren in der LGS-Studie 1414 zwei Patienten, die nur drei Therapien hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann frage ich jetzt Herrn Kranz: Ist hinreichend repliziert worden, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

**Herr Dr. Kranz:** Nein. Ich glaube, es ist hinreichend klargeworden, dass das eher ungewöhnlich ist. Ich habe noch eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, wenn ich darf.

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

**Herr Dr. Kranz:** Sie haben gerade beschrieben, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten pharmakoresistent waren und keine Option für eine Optimierung nach Bewertung des behandelnden Arztes mehr bestand. Das erschließt sich für uns nicht so ganz. Wenn keine Therapieoptimierung mehr angezeigt war, hätten die Prüfarzte in der Studie keine mehr durchgeführt. Nach der Argumentation ist das Verbot von Therapieoptimierung in der Studie überflüssig. Wieso war es den Ärztinnen und Ärzten nicht freigestellt, etwaige patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der Studie vorzunehmen? Durchgeführt worden wären sie sowieso nicht. Sie waren alle pharmakoresistent, und Optimierungen waren nicht mehr möglich.

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

**Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals):** Ich glaube, darauf kann ich sofort antworten. Es hat sich um Zulassungsstudien gehandelt, die mit der EMA abgestimmt waren. Dafür braucht man feste Kriterien zur Durchführung, auch was die Anpassung der Therapie während der Studienlaufzeit betrifft. Inhaltlich gebe ich Ihnen absolut Recht. Man hätte es weglassen können, weil die Patienten schon über ein Jahr, wie ich vorhin ausgeführt habe, auf der gleichen Therapie waren und offenbar bei diesen Patienten von den behandelnden Ärzten keine weitere Möglichkeit mehr gesehen worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schnorpfeil. – Dann gehen wir jetzt zu Frau Duszka, GKV-SV, dann Frau Bickel, KBV, und Herr Dr. Carl, KBV.

**Frau Duszka (GKV—SV):** Ich habe eine Frage an die Klinikerinnen und Kliniker. Im letzten Jahr wurde das Fenfluramin für das Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Meine Frage wäre, wie Sie aktuell den Stellenwert für die Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Hamer, bitte.

**Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE):** Das kann ich noch nicht sagen, ist meine Antwort. Bei uns ist es so: Die Studiendaten kennen wir alle. Aber ich persönlich als Kliniker warne immer davor,

zu schnell ein endgültiges Urteil über eine Substanz in einer neuen Indikation abzugeben. Ich als Kliniker möchte jahrelange Erfahrung mit der Substanz sammeln können, um seltene Nebenwirkungen, wie wir es eingangs besprochen haben, gut absehen zu können. Deshalb warne ich davor, eine Substanz vorschnell hoch zu loben oder zu verdammen. Es gab berühmterbeachtete Beispiele, wo eine Substanz fast aus dem Portfolio herausgeflogen ist, zum Beispiel Lamotrigin, als es die schweren Allergien gemacht hat und in den Neunzigerjahren zu schnell eindosiert wurde und jetzt bei einer fokalen Epilepsie das Mittel der ersten Wahl ist und gerade in der neuen Studie wieder die Überlegenheit gezeigt hat.

Deshalb ist es unser Wunsch, uns mit diesem Therapeutikum befassen zu können und über Jahre die Erfahrungen zu sammeln, um den Nutzen, die potenziellen Risiken und auch die Bewertung valide abgeben zu können. Das ist durchaus etwas – ich weiß –, was so schwierig in dem Spagat zwischen klinischer Praxis und Studienlandschaft ist. In der Studienlandschaft gibt es immer ein Set von Einschlusskriterien, die mit Recht eingehalten werden müssen. Aber die Post-Marketing-Phase, in der es zu einer Anwendung der Substanz in einer etwas breiteren betroffenen Klientel kommt, ist etwas anderes und wahrscheinlich valider für die klinische Praxis. Das bedarf seiner Zeit.

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

**Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau):** Ich will es kurz ergänzen. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom haben wir eine Erkrankung mit verschiedenen genetischen Ursachen. Es scheint in meinem Zentrum so zu sein, dass einzelne genetische Entitäten sehr gut und andere nicht ganz so gut darauf ansprechen. Wir sind zurzeit noch in der Phase, in Bezug auf Fintepla herauszufinden, bei welchen spezifischen Untersyndromen sich das Lennox-Gastaut-Syndrom gut zeigt und bei welchen es sich vielleicht nicht ganz so wirkungsvoll zeigt. Aber das ist, wie Herr Hamer sagte, ein Zeitraum von drei bis fünf Jahren. Den braucht man, bis man ausreichend valide Kenntnis davon hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann frage ich Frau Duszka: Ist Ihre Frage beantwortet oder nicht oder so halb?

**Frau Duszka (GKV-SV):** Die ist beantwortet, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** – Ich hätte jetzt so halb gesagt. Dann sind wir bei Frau Bickel und bei Herrn Dr. Carl.

**Frau Bickel (KBV):** Ich habe noch eine Frage. Herr Professor Hamer hat eingangs gesagt, dass er über die vom G-BA festgelegte zVT etwas verwundert war, also das ganze Portfolio, das wir festgelegt haben. Wir haben eben über die Tuberöse Sklerose gesprochen. Da ging es um Glucocorticoide, das ACTH und das Nitrazepam, was aus Sicht der Kliniker keine Rolle spielt, zumindest nicht ab zwei Jahren. Jetzt würde mich sowohl beim Dravet-Syndrom als auch beim Lennox-Gastaut-Syndrom interessieren, welche der Substanzen Sie definitiv nicht in der zVT sehen würden. Beim Dravet-Syndrom: Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramät, Valproinsäure. Welchen dieser Wirkstoffe würden Sie nicht sehen bzw. gibt es einen Wirkstoff, den Sie sehen würden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Hamer.

**Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE):** Die zweckmäßige Vergleichstherapie impliziert, dass es um eine Standardtherapie geht, die diese Patientinnen und Patienten bekommen sollen und im besten Fall auch eine Hierarchisierung. Das ist etwas, was wir bei diesen Epilepsiesyndromen nicht haben. Wir können häufig eingesetzte Substanzen von weniger häufig eingesetzten Substanzen unterscheiden, zum Beispiel Valproat. Wir können beim Dravet-Syndrom sagen, dass wir Natriumkanalblocker nicht im Portfolio haben wollen. Wir können Substanzen unterscheiden, für die wir eigentlich keine Evidenz haben. Das wunderte mich eben. Daher kommt meine Kritik. Wo ist die Evidenz zum Beispiel für Gabapentin und Pregabalin, dass wir diese zum Beispiel beim Lennox-Gastaut-Syndrom einsetzen sollten? Die Evidenz dafür kenne ich nicht.

Meine Kritik war, dass es für mich eine Zusammenstellung von Substanzen ist, die in der Epileptologie prinzipiell eine Rolle spielen, die aber gleichmäßig unkommentiert nebeneinanderstehen.

Ich nehme als Beispiel die Tuberöse Sklerose, bei der ACTH, wie wir gerade von Gerd Kurlemann gehört haben, nach dem Kleinkindesalter keine Rolle mehr spielt, neben dem Valproat, eines der Hauptträger bei vielen der Patientinnen und Patienten mit diesem Epilepsie-Syndrom, das nebeneinander steht, ohne dass ich die Herleitung richtig gut verstanden habe. Ich hoffe, ich habe nichts übersehen. Es hat mich gewundert, wie das zustande kommt. Bei solchen Epilepsie-Syndromen versucht man, sich irgendwann an jeden Strohalm zu klammern, aber wenn wir über Evidenzbasis sprechen, mit einer doch etwas unterschiedlichen Gewichtung. In Bezug auf die zVT hat mich gewundert, wo das alles herkam, vor allem letztendlich auch eine Art alphabetische Reihenfolge, die wenig Kommentierung gehabt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hamer. Gibt es noch jemanden von den Klinikern, der das ergänzen möchte?

**Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald):** Ja, vielleicht in einem Satz: Ich möchte gerade beim LGS, das die größte Gruppe in diesen drei Diagnosen darstellt, noch einmal betonen, wie heterogen dieses Krankheitsbild ist. Wir haben unterschiedlichste Ideologien für dieses Krankheitsbild. Wir haben multiple Anfallsformen. Es gibt die Kernanfallsformen, aber es gibt viele andere Anfallformen - fokale, generalisierte Anfälle - die auftreten können, und wir haben ein unterschiedliches Ausmaß an kognitiven Beeinträchtigungen. All diese Punkte müssen berücksichtigt werden, wenn man sich für eine individuelle Therapie entscheidet. Gerade in dieser Patientengruppe, bei diesem Syndrom ist es sehr schwierig, von einem Patienten Parallelen zum anderen Patienten zu ziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor von Podewils. – Frau Bickel hat eine Nachfrage.

**Frau Bickel (KBV):** Wir haben eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, und die Wirkstoffe sind bewusst alphabetisch sortiert worden. Es ging nicht um eine Hierarchisierung, wie geeignet sie sind, sondern sie sind alphabetisch sortiert worden. Es ist eine patientenindividuelle Therapie.

Ich will es trotzdem noch mal konkret haben. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom nehme ich jetzt mit: Für Gabapentin und Pregabalin sehen Sie die Evidenz als gering an. Bei der Tuberösen Sklerose hatten wir schon über das ACTH, Glucocorticoide, das Nitrazepam gesprochen.

Gibt es darüber hinaus bei dem Dravet-Syndrom vielleicht Wirkstoffe, die aus Ihrer Sicht im Rahmen dieser patientenindividuellen Therapie nicht geeignet sind? Wir haben es als G-BA bewusst weit gefächert, weil uns sehr wohl bewusst ist, dass diese Erkrankungen eine Individualisierung verlangen. Trotzdem sind wir auf Sie als Kliniker angewiesen: Was wird denn in der Praxis gemacht? Vielleicht können Sie uns weiterhelfen: Gibt es Wirkstoffe, für die Sie sagen, der oder der Wirkstoff ist aus Ihrer Sicht nicht geeignet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor von Podewils, Sie waren an der Reihe. Vielleicht möchten Sie weitermachen, danach würde ich Herrn Hamer, der sich ergänzend gemeldet hat, und Herrn Schnorpfeil drannehmen.

**Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald):** Da muss ich noch einmal nachfragen: Geht es um das Lennox-Gastaut- oder um das Dravet-Syndrom oder allgemein um diese Patientengruppe? Das ist beim Lennox-Gastaut-Syndrom sehr schwierig. Da würde ich mich sehr zurückhalten, bestimmte Therapien zu bevorzugen. Das ist immer ein ganz individueller Aspekt. Beim Dravet-Syndrom, wenn Sie konkrete Wirkstoffe hören möchten: Es ist angeklungen, dass es bei vielen Wirkstoffen keine Evidenz gibt. Andere sehr bekannte Wirkstoffe, die schon lange in der Verwendung sind, wie beispielsweise Topiramat, auch die sehe ich gerade bei diesen Patienten, die häufig kognitive Einschränkungen haben, sehr



kritisch, gerade in der Kombinationstherapie. Es ist immer ein individueller Ansatz, und es gibt bei diesen Patienten eine Liste an Wirkstoffen, die man letztendlich im klinischen Alltag im Kopf durchgeht, was bei diesen Patienten möglich wäre. Das hängt von sehr vielen Faktoren ab – Interaktionen mit anderen Wirkstoffen, nicht nur Anfallssuppressiva, Nebenwirkungsprofil, kognitive Funktionen. Es ist wirklich eine sehr komplexe Entscheidungsfindung, genauso komplex wie auch diese Krankheitsbilder sind. – Das von meiner Seite dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist doch gerade das, was wir mit PIT umschreiben. Wenn wir PIT umschreiben, müssen wir alle, die in diesem Bereich zugelassen sind oder nach Leitlinien - äußerst hilfsweise nach dem Solisten-Urteil des Bundessozialgerichtes - auch noch über eine gewisse Evidenz verfügen, auflisten, ohne damit eine Wertung zu verbinden, sondern um die möglichen patientenindividuellen Therapieoptionen abzubilden. Es kann sein, dass irgendeiner noch auf so ein „Uralthündchen“ anspricht. Ich will jetzt keine uralten Hunde in irgendeiner Form beleidigen, aber das kann sein. Deshalb gehen wir da sklavisch hin und sagen, was irgendwie noch eine gewisse Relevanz haben kann. Ohne damit eine Wertung zu verbinden und zu sagen „Das ist jetzt der Goldstandard“ wollen wir versuchen, das darzustellen. Das war das, was Frau Bickel versucht hat, mit dem mehrfachen Nachfragen herauszuarbeiten. Was wäre in einer bestimmten Konstellation wirklich kontraindiziert? Ich habe bislang gehört, jeder Patient ist anders, und es hängt von den Lebensumständen und der spezifischen Erkrankungssituation beim einzelnen Patienten ab.

Ich habe jetzt mitgenommen, so ganz falsch war die zVT-Bestimmung nicht, wenn man sie nicht so definiert - wie es offensichtlich bei Ihnen angekommen war - dass man sagt, das muss man jetzt alles einmal durchprobieren und dann muss man mal schauen. Nein, natürlich muss man versuchen, den Patienten anzuschauen und zu sagen, was für ihn das Beste sein kann, was bei ihm eine Linderung bringen könnte. Wenn man zwei durch hat und merkt, es ist nichts, dann ist man in der eben als Lastline umschriebenen Situation oder da, wo man von einer möglicherweise jedenfalls weitgehenden Refraktärität ausgehen kann.

Aber wir fragen jetzt zuerst Frau Bickel. Ist die Antwort ausreichend?

**Frau Bickel (KBV):** Ja, vielen Dank.

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

**Herr Dr. Carl (KBV):** Im Anschluss an Herrn Kranz will ich noch einmal auf die Polarität zwischen Therapieresistenz und dann aber doch dem ärztlichen Impetus, zu versuchen, auch in aussichtsloser Situation doch noch etwas zu erreichen, zu sprechen kommen. Für mich wäre einerseits die Frage: Gibt es den Begriff „Therapieresistenz“ gerade bei diesen drei Erkrankungen in Wirklichkeit? An den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben gehört, dass es doch etliche Patienten gab, bei denen kürzlich etwas umgestellt wurde, bei denen also eine Nicht-Aussichtslosigkeit und ein individueller therapeutischer Bedarf bestanden. Das wären genau die Patienten gewesen, bei denen man in einem Head-to-Head-Vergleich einen Zusatznutzen hätte nachweisen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Carl. Jetzt hat sich zufälligerweise als erstes Frau Kaindl gemeldet. Frau Kaindl, vielleicht können Sie schon auf die Frage von Herrn Carl eingehen, danach würde ich sie weitergeben. Dann habe ich noch Frau Teupen als Fragestellerin, und Herr Trümper und Herr Schnorpfeil vom pU haben sich gemeldet. Dann würde ich die Anhörung gerne zu einem furiosen Finale bringen.

**Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin):** Meine Meldung war eigentlich zu Frau Bickel, aber ich kann gerne auch etwas zu der Frage von Herrn Carl sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie können etwas zu Frau Bickel und dann auch zu dem letzten Teil etwas sagen.

**Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin):** Die Fragen zeigen ein wenig den Unterschied zwischen der Realität des Klinikers und der Theorie. Natürlich kann ich auf einen Patienten irgendetwas draufschmeißen. Ich kann einem Patienten Topiramate geben, dann wird die Sprache noch schlechter. Ich kann Valproat geben, dann werden sie von der kognitiven Leistung her noch schlechter. Ich kann sie bis in den Tiefschlaf hinein heruntersedieren, sodass sie möglichst wenig am Leben teilnehmen. Ich glaube, das ist sozusagen das, wenn Sie sagen, da gibt es doch noch etwas. Natürlich kann ich meinen Patienten einfach komplett sedieren und aus dem Leben herausnehmen. Ich finde immer noch ein Medikament, mit dem ich den so heruntersediert bekomme, dass die Anfallsituation vielleicht etwas besser ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das will Herr Carl aber nicht. Er behandelt auch Patienten.

**Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin):** Nein. Ich sage nur, wir wollen Medikamente – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er behandelt sie, glaube ich, sogar sehr gut.

**Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin):** Wir wollen Medikamente einsetzen, die Lebensqualität ermöglichen und dabei die Anfallsituation in irgendeiner Weise optimieren. Deshalb noch zu Ihrem Punkt: Es findet sich natürlich immer noch irgendwo etwas, das man noch draufgeben kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, die Frage, die wir stellen - damit Sie nicht meinen, wir wären hier jenseits von Gut und Böse - ist doch: Wie würde sich die Behandlungssituation darstellen, wenn es den hier in Rede stehenden Wirkstoff nicht gäbe? Demnächst machen wir unsere Blüten noch auf dem Balkon, dann haben wir es vielleicht noch etwas patientenindividueller. Jetzt haben wir Cannabidiol, Fertigarzneimittel. Wir müssen uns die Frage stellen, was wäre, wenn es das nicht gäbe, um den Vergleich anzustellen, was ein Zusatznutzen ist. Wenn die Kombination von mehr Wirkstoffen dazu führt, dass der Patient nach unten sediert wird, bis er am Ende im Koma liegt, das will kein Mensch. Wenn das aber die Behandlungsrealität wäre, dass die Kombination von drei oder vier Wirkstoffen dazu führt, dass die alle im Koma sind und trotzdem noch 100 Anfälle bekommen und dann mit Cannabidiol die große Besserung eintritt, wäre ein direkter Vergleich, sage ich einmal, richtig simpel gewesen, und den haben wir eben nicht.

Das ist schlicht und ergreifend der Punkt, nur damit Sie sehen, dass wir schon den Unterschied zwischen Realität und Theorie sehen. Theorie und Praxis – zwei Welten prallen aufeinander, das kenne ich auch. Der entscheidende Punkt ist nur, wieso das, sage ich einmal, hier nur beschränkt gezeigt wird. Das ist die Fragestellung, die wir zu erhellen versuchen. Herr Trümper und Herr Schnorpfeil werden uns helfen, das zu finalisieren. Ich will nur versuchen, deutlich zu machen, was unser Vergleichsmaßstab ist, denn an irgendetwas müssen wir es messen.

**Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin):** Das habe ich schon verstanden. Aber wir hatten über das Nebenwirkungsprofil gesprochen, und das beantwortet zum Teil das, was Sie gerade selber angesprochen haben. Viele der Medikamente sedieren, und Cannabidiol ist gut verträglich, gut einsetzbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, deshalb wundert es mich, dass man, wenn das alles so easy ist, das nicht vergleichend so easy dargestellt hat. Das macht mich als Juristen immer wach, trotz der Grundsedierung, die nach acht Anhörungen eintritt. Dann heißt es, es ist alles so einfach und so offenkundig, das musst du doch verstehen. Dann sage ich, dann müsste man es auch sehr gut in vergleichenden Studiendaten darstellen können. Aber okay, wir wollen hier nicht in einen Dialog eintreten. – Herr von Podewils, Sie wollten noch eine Anmerkung dazu machen. Anschließend gebe ich den beiden vom pU noch das Wort, und dann würden wir Schluss machen.

**Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald):** Haben Sie herzlichen Dank. Vielleicht noch ein grundsätzlicher Aspekt: Aus meiner Sicht hat sich in den letzten Jahrzehnten die Behandlung von Menschen mit Epilepsie maßgeblich dahingehend geändert, dass nicht nur – und das geht auf das, was Frau Kaindl gerade gesagt hat – die Anfallsfrequenz im Vordergrund steht, sondern mehr und mehr die Lebensqualität. Unter den genannten Wirkstoffen, die als zVT in Frage kommen, ist mir aus meiner – und da spreche ich für meine persönliche klinische Erfahrung – keine bekannt, die den zusätzlichen Aspekt, die Lebensqualität und damit das enzephalopathische Bild bei diesen Patienten so positiv beeinflusst, wie es das Präparat tut, über das wir hier sprechen. Dieses korreliert – und es gibt einige Studiendaten, die es zeigen, aber auch die persönliche Erfahrung, EEG ist das Grundhandwerk des Epileptologen – eindeutig mit einer Verbesserung im EEG. Das heißt, wir haben hier Patienten, die wesentlich besser sozial integriert werden können, die in den Familien wesentlich besser leben können, die viel mehr von sozialen Kontakten haben, unabhängig davon, wie ihre Anfallsfrequenz beeinflusst wird. Das ist ein wesentlicher Aspekt, um den es in diesen Studien nur nebenbei ging, der aber für mich - und da spreche ich, denke ich, für alle Kliniker in der Runde - einen sehr wesentlichen Aspekt darstellt, den man bei den anderen Präparaten nicht in dem Ausmaß oder gar nicht findet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Das ist ganz selbstverständlich. Wie gesagt, ich versuche, es ein letztes Mal zu sagen: Es ist mittlerweile auch bis in den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vorgedrungen, dass neben dem primären Endpunkt, das wäre hier die Anfallsreduktion, selbstverständlich Lebensqualität von Patienten eine sehr große Rolle spielt. Wir haben heute Morgen vier oder fünf onkologische Anhörungen gemacht, wo es mich relativ wenig interessiert hat, ob das mediane Überleben um X Tage verlängert wurde oder nicht. Da stand die Lebensqualität der Patienten im Vordergrund, und das ist selbstverständlich so. Wenn Sie einen haben, der still vor sich hin döst und möglicherweise einen Anfall weniger hat, davon hat er gar nichts. Das ist ganz selbstverständlich. Sie können davon ausgehen, dass wir das in unseren Diskussionen primär als ganz wichtig betrachten. – Jetzt habe ich Herrn Trümper und Herrn Schnorpfel vom pU. Danach würde ich zum Schlussplädoyer ausholen lassen.

**Herr Trümper (Jazz Pharmaceuticals):** Ich wollte ergänzen, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie die patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ist – mit dem Zusatz, falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist. Unsere Analysen haben gezeigt, dass der Anteil der pharmakoresistenten Patienten in allen Studien bei weit über 80 Prozent lag. Das haben wir in unserem Dossier sehr detailliert beschrieben. Insofern genügen die Studiendaten aus unserer Sicht exakt den Anforderungen des G-BA.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schnorpfel. Ich habe gerade so auf das insistiert, was gesagt worden ist, weil in den letzten 14 Tagen etwa 25 Externe auf mich zugekommen sind und auf die Problematik der Dossierbewertung hingewiesen haben und von denen aus der jeweiligen Sicht der Vortragenden, die nicht unbedingt aus dem Gebiet der Epileptologie kamen, die ganz einfache Formel aufgemacht wurde: Der G-BA hat eine schlechte zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, und wir haben jetzt das große neue Produkt erfunden, und das wird eben in der Nutzenbewertung in keinsten Weise abgebildet. Deshalb habe ich auf dem Punkt so insistiert, dass wir das am Ende des Tages auch im Protokoll sehen, dass das nicht so ist, jedenfalls nicht so einfach, wie es transportiert wurde. Wie die Leute zu dieser Erkenntnis kommen, weiß ich nicht. Ich werde nur immer relativ nervös, wenn innerhalb sehr kurzer Zeiträume relativ standardmäßige stanzenförmige Einwände bei mir kurz vor solchen Anhörungen aufschlagen. Dann werde ich auch nervös, weil ich das als zu einfach für dieses Therapiegebiet empfinde, was da vorgetragen worden ist; nur damit diejenigen, die es angeht, das am Ende im Protokoll nachlesen können. Es ist für unsere Antwortschreiben wichtig, dass wir diesen Satz aus dem Protokoll ziehen, und

dann haben wir die Welt ja schon wieder geordnet. – Jetzt haben wir noch Herrn Schnorpfeil.

**Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals):** Nur noch als Ergänzung zu Herrn Trümper: Zum einen handelt es sich um vergleichende Studien. Es ist nicht so, dass es keine RCTs wären. Das, finde ich, ist wichtig, herauszustellen, sondern es stellt sich wirklich die Frage, wogegen der Vergleich stattfindet. Uns war aus früheren Verfahren bekannt, dass die ILAE-Kriterien von zwei gescheiterten Therapien häufiger als nicht ausreichend angesehen worden sind, um Pharmakoresistenz zu dokumentieren. Deshalb haben wir uns die Patienten, die in die Studien eingeschlossen worden sind, genauer angeschaut und festgestellt, dass die Patienten tatsächlich auf einer Lastline-Therapie sind und damit weit über die Kriterien der ILAE hinausgehen. Insofern möchte ich noch einmal betonen, es sind hier RCTs durchgeführt worden und nicht einarmige Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Tattersall, Sie haben jetzt die Chance, die Herausforderung, die Aufgabe, darzustellen, dass jeder Patient anders ist, dass es trotzdem eine adäquate zVT gibt und dass wir versus dieser adäquaten zVT von einem Zusatznutzen auszugehen haben. Bitte schön.

**Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals):** Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von Jazz Pharmaceuticals darf ich mich abschließend für diese gute und umfassende Diskussion im Rahmen der Neubewertung von Epidyolex bedanken. Hierbei konnten die wesentlichen Punkte, um die es bei diesem Verfahren geht, noch einmal sehr deutlich herausgestellt und geklärt werden. Epidyolex ist eines von nur zwei zugelassenen, aus der Cannabispflanze gewonnenen Fertigarzneimitteln. Für beide Medikamente hält Jazz Pharmaceuticals die Zulassungen, und ein Großteil der vorhandenen hochwertigen Evidenz aus klinischen Studien zum medizinischen Einsatz von Cannabinoiden geht auf die Forschung und Entwicklung zu diesen Produkten zurück.

Zusammenfassend erlaube ich mir, noch einmal auf folgende Aspekte hinzuweisen: Bei den Indikationen Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und Tuberöse Sklerose handelt es sich um seltene, schwerwiegende Formen der Epilepsie unterschiedlicher Genese, die zum großen Teil Kinder betreffen. LGS, DS und TSC sind auch dadurch charakterisiert, dass die betroffenen Patienten bereits im Kindesalter in der Regel therapierefraktär sind. Insofern bilden unsere Studien – und das ist ganz entscheidend – diese Realität eindeutig ab. Die Anzahl der verschiedenen Therapien bis hin zu den Lastline-Therapien, die bei den Patienten in unseren Studien bereits vorher zum Einsatz gekommen waren, zeigt unzweifelhaft, dass mehr als 80 Prozent der Patienten in diesen Studien therapierefraktär waren.

Aus diesem Grund erfüllen unsere Studien die vom G-BA definierten Kriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Genau diese Studien, auf deren Basis der G-BA im Rahmen der vorherigen Bewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt hat, aber auch die Versorgungsrealität seit 2019 haben gezeigt, dass mit Epidyolex selbst dann noch eine beträchtliche Verbesserung für die Patienten erreicht werden kann, wenn dies mit den verfügbaren Medikamenten anderer Wirkstoffklassen nicht möglich wäre.

Auf der Basis der randomisiert kontrollierten Studien, der signifikanten Reduktion von Krampfanfällen und der Erfahrung in der Versorgung hat das Präparat einen festen Platz bei der Behandlung von Krampfanfällen in diesen Indikationen erhalten. Es trägt seit Jahren dazu bei, das Leid der betroffenen Kinder und Erwachsenen und auch deren Angehörigen erheblich zu mildern. Gerade der Umstand, dass sich Epidyolex als hochwirksam und gut verträglich erwiesen hat, ist der Grund dafür, dass es bei immer mehr Dravet-Syndrom-, Lennox-Gastaut-Syndrom- und Tuberöse Sklerose-Patienten zum Einsatz kommt. Die Bedeutung des Produkts wird auch dadurch unterstrichen, dass Epidyolex in Leitlinien von NICE, SIGN und DGN empfohlen wird. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Tattersall und an alle Mitglieder Ihres Teams dafür, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank auch an Herrn Berkenfeld, Herrn Mayer, Herrn von Podewils, Herrn Kurlemann, Frau Kaindl und Herrn Professor Hamer. Wir werden das selbstverständlich diskutieren müssen, das ist ganz klar. Wenn ich eben den medizinischen Hanf erwähnt habe, sage ich ausdrücklich, ich kämpfe an anderer Stelle, wo es dann um die Zubereitung geht. Ich bin glücklich um jedes Fertigarzneimittel, das mit einem klaren Wirkstoffgehalt, mit klaren Dosierschemata adäquate Patientenbehandlung ermöglicht, damit da überhaupt kein falscher Zungenschlag hineinkommt. Das ist sehr wichtig, und deshalb müssen wir jetzt schauen, wie wir damit umgehen. Ich bedanke mich bei Ihnen, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Für uns war es die achte und letzte Anhörung für heute. Ihnen allen noch einen schönen Tag und weitere sinnvolle Patientenbehandlungen oder was auch immer man heute Nachmittag noch machen kann. Machen Sie es gut und danke schön.

Schluss der Anhörung: 17:12 Uhr