GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

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

hier: Ganaxolon (D-1034)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2026
von 11:07 Uhr bis 11:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Immedica Pharma Germany GmbH**:

Herr Dr. van den Boom

Frau Wendler-Scheinpflug

Herr Beuermann

Frau Dr. Ritter

Angemeldete Teilnehmende der **Universitätsmedizin Frankfurt**:

Frau Prof. Dr. Schubert-Bast

Angemeldeter Teilnehmender des **UKGM - Universitätsklinikum Gießen und Marburg**:

Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V. (DGfE)**:

Herr Prof. Dr. Strzelczyk

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)**:

Herr Prof. Dr. Syrbe

Herr PD Dr. Bast

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

Frau Dr. Hinkelmann

Frau Schneider

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:07 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bitte, die Verspätung zu entschuldigen, und begrüße Sie zur Anhörung zum Wirkstoff Ganaxolon, einer Orphan-Bewertung zur Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Ergebnisse der Beratung der Fachberatung Medizin vom 1. Oktober 2026. Wir haben Stellungnahmen vorliegen vom pharmazeutischen Unternehmer Immedica Pharma Germany GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Gesellschaft für Neuropädiatrie, von Herrn Professor Neubauer vom Uniklinikum Gießen-Marburg, von Frau Professor Schubert-Bast von der Universitätsmedizin Frankfurt, von UCB Pharma und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Immedica Pharma Germany müssten anwesend sein Herr Dr. van den Boom, Frau Wendler-Scheinpflug, Herr Beuermann und Frau Dr. Ritter, für die Universitätsmedizin Frankfurt Frau Professor Dr. Schubert-Bast, für das Universitätsklinikum Gießen und Marburg Herr Professor Dr. Neubauer, für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie Herr Professor Dr. Strzelczyk, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie Herr Professor Dr. Syrbe und Herr PD Dr. Bast,

> (Herr Professor Dr. Strzelczyk: Herr Dr. Bast lässt sich entschuldigen. Er hat mit mir zusammen die Stellungnahmen der DGfE und GMP erstellt, ist aber heute verhindert.)

für UCB Pharma Frau Dr. Hinkelmann und Frau Schneider sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann haben wir alle Formalien abgearbeitet, und ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Wendler-Scheinpflug (Immedica Pharma): Das übernehme ich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Wendler-Scheinpflug, Sie haben das Wort.

Frau Wendler-Scheinpflug (Immedica Pharma): Vielen Dank, Frau Dr. Optendrenk. Liebe Anwesende, vielen Dank, dass wir heute die Gelegenheit haben, mit Ihnen über Ganaxolon zu sprechen. Mein Name ist Sylvia Wendler-Scheinpflug von Immedica, und gemeinsam mit mir sind heute hier Dr. Olesja Ritter, Janik Beuermann und Dr. Jörg van den Boom. Bevor wir auf Ihre Fragen eingehen, möchte ich gerne einen Schritt zurückgehen und den Blick zunächst auf diejenigen richten, um die es heute geht: auf die Kinder und Jugendlichen mit der CDKL5-Mangelerkrankung.

Die CDKL5-Mangelerkrankung ist selten, aber für die Betroffenen ist die Krankheitslast enorm. Die epileptischen Anfälle beginnen früh, sie sind häufig und überwiegend therapieresistent. Hinzu kommen schwere Beeinträchtigungen der kognitiven, motorischen und kommunikativen Entwicklung. Wie hoch allein die Anfallslast sein kann, zeigt die CANDID-Beobachtungsstudie. Je nach Alter lag der Median bei etwa 25 bis 100 Anfällen innerhalb von nur 28 Tagen. Trotz verschiedener Behandlungsmöglichkeiten lassen sich diese Anfälle häufig nicht ausreichend kontrollieren. Behandlungserfolge sind oft begrenzt oder nur vorübergehend. Bislang gab es keine Therapie, die spezifisch für die Behandlung epileptischer Anfälle im Zusammenhang mit der CDKL5-Mangelerkrankung zugelassen war. Das heißt, wir sprechen über eine Erkrankung mit einer hohen Anfallslast, einer ausgeprägten Therapieresistenz und bislang ohne spezifisch zugelassene Therapie für diese Anfälle. Der therapeutische Bedarf ist deshalb nach wie vor sehr hoch.

An dieser Stelle ist uns ein Punkt besonders wichtig: Jeder Anfall ist für die Betroffenen relevant, aber nicht jeder Anfall bedeutet dieselbe klinische Belastung. Gerade die schweren motorischen Anfälle können für die Betroffenen körperlich besonders belastend sein. Sie können mit langen Erholungsphasen, Einschränkungen von Aktivität und Teilhabe und abhängig vom Anfallstyp auch mit erheblichen Risiken verbunden sein. Deshalb ist es so relevant, gerade diese schweren motorischen Anfälle zu reduzieren.

Genau hier setzt die zentrale Aussage der Marigold-Studie an. Unter Ganaxolon gingen die schweren motorischen Anfälle über 17 Wochen im Median um 30,7 Prozent zurück. Unter Placebo waren es 6,9 Prozent. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Das ist aber nicht alles: Wir haben ergänzende Analysen, wir haben Langzeitdaten, und wir müssen die Wirksamkeit immer gemeinsam mit der Sicherheit betrachten.

Aber wenn ich eine Perspektive an den Anfang der heutigen Diskussion stellen darf, dann ist es diese: Wir sprechen über eine sehr seltene Erkrankung, über Kinder und Jugendliche mit einer außergewöhnlich hohen Anfallslast, mit einer ausgeprägten Therapieresistenz und mit einem weiterhin sehr hohen therapeutischen Bedarf. Wir sehen mit Ganaxolon in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie einen statistisch signifikanten Vorteil für genau diese besonders belastenden schweren motorischen Anfälle. Diese Perspektive möchten wir Ihnen heute gerne mitgeben. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Wendler-Scheinpflug, für diese Einführung. – Ich starte mit einer grundsätzlichen Frage an die Kliniker, weil wir es mit einer sehr seltenen Erkrankung zu tun haben: Durch welche Symptome ist eine CDKL5-Mangelerkrankung gekennzeichnet, welche Anfallsarten epileptischer Anfälle sind für Patientinnen und Patienten mit CDD von besonderer Relevanz, und was ist aus Ihrer Sicht das primäre Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet?

Wir haben relativ viele Kliniker dabei, was sehr schön ist. Bitte melden Sie sich mit einem x im Chat, dann können wir es sehen und haben immer die richtige Reihenfolge. Ich beginne gerne mit Herrn Professor Neubauer.

Herr Prof. Dr. Neubauer (UGKM): Ja, vielen Dank. Die Kinder fallen dadurch auf, dass sie bereits sehr früh eine schwere Entwicklungsverzögerung und oft auch eine Sehstörung haben. Einige fallen tatsächlich über die Sehstörung auf, die meisten fallen aber bereits im Säuglingsalter über schwere Anfälle auf. Das sind am Anfang manchmal febril ausgelöste Anfälle, dann aber schnell epileptische Spasmen, also eine epileptische Enzephalopathie, die sich durch den Anfallstyp und das EEG so äußert, dass die Kinder erworbene Fähigkeiten wieder verlieren. Es kommt dann zu einer Phase, in der die Anfälle bei etwa der Hälfte der Fälle oft etwas besser gehen, dann werden sie wieder genauso schlimm wie am Anfang, und es zeigt sich ein Anfallstyp und ein EEG, das mit einer normalen kognitiven Entwicklung nicht im Übereinklang steht. Viele der Kinder haben so viele Anfälle am Tag, dass sie in ihrer Bewusstseinslage wirklich signifikant beeinträchtigt sind und sich nicht entwickeln können. Das führt sekundär dazu, dass sie nicht mehr richtig schlucken können, sodass sie mit einer gastrointestinalen Sonde versorgt werden müssen, weil sie sonst aspirieren würden.

Die Medikamente, die klassischerweise eingesetzt werden, sind überwiegend wirkungslos und führen nur zu Nebenwirkungen wie Sedierung und weiteren Schluckstörungen. Ganaxolon war das erste und hoffentlich kommt bald auch noch ein zweites Medikament, das speziell bei CDKL5-Patienten die Anfallslast deutlich reduziert und bei einigen von ihnen auch eine Entwicklung ermöglicht. Dazu muss man klar sagen, diese Kinder werden nie anfallsfrei. Im günstigen Fall kann man etwa die Anfallslast um die Hälfte reduzieren, und viele der Kinder zeigen darunter auch eine gewisse körperliche und emotional kommunikative Entwicklung.

Aber, dass man das nicht falsch versteht: Anfallsfreiheit ist kein Ziel, sondern nur eine Anfallsreduktion unter Nebenwirkungsreduktion, und das lässt sich mit Ganaxolon erreichen. Anfallsfreiheit ist langfristig nicht realistisch, aber eine Verbesserung der Morbidität, der

Lebensqualität und eine Reduktion der schweren Anfälle und damit verbunden eine Reduktion der Krankheitsbelastung für das Kind selbst wie für die ganze Familie. – Das wäre mein erstes Statement dazu.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es dazu weitere Ausführungen, ansonsten gerne auch Fragen? Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielleicht an die Kliniker: Sie haben es gerade ausgeführt, die schweren Anfälle sind durchaus lebensbedrohlich. So ist es zumindest aus meiner beruflichen Erfahrung. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen? Es geht um die Bedeutung der schweren Anfälle. Das wäre wichtig.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (UGKM): Diese generalisiert tonisch-klonischen Anfälle – das sind die Grand-mal-Anfälle – sind tatsächlich potenziell lebensbedrohlich, vor allem aus dem Schlaf heraus. Die Wahrscheinlichkeit, dass sie zum Tode führen, ist nicht sehr hoch, aber im Vergleich zu gesunden Kindern deutlich gesteigert. Es gibt ein in gewisser Weise vergleichbares, schweres Krankheitsbild, das Dravet-Syndrom, ganz andere Molekulargenetik und Ähnliches. Aber da weiß man, dass das Risiko, über die ersten zehn Jahre an einem nächtlichen SUDEP, also Tod durch Epilepsie, zu versterben, über 10 Prozent liegt, je nach Arbeit 10 bis 15 Prozent.

Solche Daten gibt es bei CDKL5 nicht, aber das Krankheitsbild ist vergleichbar schwer, und man könnte erwarten, dass es in der gleichen Größenordnung liegt. Das andere sind diese epileptischen Spasmen, die erstens zu einer Unterbrechung des Bewusstseinsstandes führen, also zu einer Art Filmriss. Das erfordert eine Reorientierung. Das ist unangenehm und wird von den Kindern häufig durch Weinen oder schmerzhafte Äußerungen goutiert und ist dann entsprechend, weil Eltern ihre Kinder nicht gerne leiden sehen, weinen sehen, auch für die Familie und die Geschwister inkludiert, sehr belastend. – Das vielleicht erst einmal als Antwort.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Strzelczyk, bitte.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE): Ich wollte noch etwas Allgemeines vorweg schicken bzw. zu Herrn Professor Neubauer ergänzen: Wir saßen hier schon zum Dravet-Syndrom, zum Lennox-Gastaut-Syndrom und zur TSC – alles seltene Erkrankungen. Hier haben wir eine Steigerung davon, also deutlich seltener. Es gibt wenig epidemiologische Daten, aber wir haben eine sicherlich hohe Mortalität, weil nur wenige dieser Kinder heil im Erwachsenenbereich ankommen. Das heißt, hier ist wirklich ein sehr großer Bedarf an einer Therapie, die Anfälle senkt und hoffentlich die Mortalität reduziert, weil das Langzeit-Outcome nicht gut ist. Wir haben ein Datenproblem, aber es ist schön, dass auch für diese Kinder und dann Jugendliche und Erwachsene etwas entwickelt wird. Dieser Hinweis „selten“ und „eine der schwersten“ kann locker mit den anderen drei seltenen Symptomen mithalten, wenn nicht sogar in einer schwereren Ausprägung. Das übergebe ich aber an meine pädiatrischen Kollegen. Die haben vornehmlich mit den Kindern zu tun.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor Schubert-Bast, bitte.

Frau Prof. Dr. Schubert-Bast (Universitätsmedizin Frankfurt): Es ist eigentlich schon alles gesagt worden. Ich wollte ergänzen, dass es, wenn man Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom, Tuberöse Sklerose, Komplexerkrankungen sieht, sicherlich ein noch schwereres Erkrankungsspektrum ist. Wie Herr Neubauer gesagt hat, geht es uns gar nicht um die Anfallsfreiheit. Wir werden dazu vielleicht später bei der Anfallsbewertung sämtliche versus schwere motorische Anfälle kommen. Aber es geht uns vor allem darum, dass die Teilhabe der Kinder am Alltagsleben gewährleistet ist. Wenn wir so viele schwere Anfälle haben, die eine akute Anfallsunterbrechung nach sich ziehen, dann sind diese Kinder ständig sediert, und wir haben zwei Probleme. Zum einen sind die Kinder nicht mehr anwesend, nehmen nichts mehr von ihrer Umwelt wahr. Das zweite ist die Ernährbarkeit, die dann erhebliche Probleme bereitet und nicht selten darin endet, dass die durch ein Gastrostoma versorgt werden

müssen, weil sie nicht in der Lage sind zu schlucken, was auch durch die häufigen Anfälle bedingt ist, nicht nur, aber auch.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Syrbe, bitte.

Herr Prof. Dr. Syrbe (GNP): Ich kann noch Daten zu den deutschen Kindern ergänzen, wobei Herr Bager vom Deutschen Verein CDKL5 auch dabei ist. Wir haben mit den Eltern zusammen das Register und Vordaten erhoben, bei denen wir ganz gut sehen, dass die Mortalität schon im Kindesalter bis 18 Jahre 10 bis 20 Prozent aus der Literatur herauszulesen ist und dass die Mortalität für die männlichen Betroffenen, die es gibt, auch wenn das ein geringerer Teil ist, sogar im Kindesalter bei ungefähr 50 Prozent liegt. Das heißt, es ist eine sehr lebensrelevante Erkrankung. Die Kinder haben eine hohe Last an Medikamenten, die sie einnehmen. Es wurde schon gesagt, dass es die Anfallsfreiheit nicht gibt. Wir wissen aus den Daten im Register, dass zwei Drittel der Kinder zwei, drei oder vier Epilepsie-Medikamente benötigen, die, wie wir gehört haben, bekanntermaßen nicht gut wirken. Was wir auch sehr gut sehen, ist, dass die gesamte Lebenssituation der Familien dadurch massiv beeinträchtigt ist, dass es also einen riesen medizinischen Bedarf für eine Verbesserung gibt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich habe eine Frage von Frau König.

Frau Dr. König: Ich würde gerne an Frau Professor Schubert-Bast anschließen. Sie haben es gerade angedeutet. Wir sehen hier zum einen eine Auswertung, was die schweren motorischen Anfälle angeht, und zum anderen jegliche Anfälle, also kumuliert alle epileptischen Anfälle wie bei der CDD. Können wir als Gremium diese Auswertungen gewichten?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Schubert-Bast, bitte.

Frau Prof. Dr. Schubert-Bast (Universitätsmedizin Frankfurt): Es gibt ein Studienprotokoll, und die Studie hatte als primäres Endziel die Anzahl der schweren motorischen Anfälle. Das ist im Einklang mit allen Epilepsie-Studien, die wir in den letzten Jahren hatten. Das hat ein paar Gründe. Das eine ist, dass man, wie schon mehrfach ausgeführt wurde, davon ausgeht, dass die schweren motorischen Anfälle das sind, was das Kind in seinem Alltagsleben am meisten beeinträchtigt. Das Zweite ist, dass die am besten zählbar sind. Das ist nicht das erste Studiendesign, das so gewertet wurde, dass man die schweren motorischen Anfälle als primäres Anfallsoutcome wertet und die sämtlichen Anfälle ergänzt; nicht, weil sie nicht wichtig wären.

Natürlich gibt es auch andere Arten von Anfällen, die das Kind beeinträchtigen können. Wie wir gehört haben, treten sehr viele Anfälle auf. Aber zum einen sind die zum Teil schwerer erfassbar und zählbar, weil es zum Beispiel Serien von Anfällen sind, und dann weiß man nicht, zählt man die Serie als einen Anfall oder zählt man jeden Anfall in einer Serie extra. Dann gibt es Ungenauigkeiten. Zum anderen ist es so, dass die Eltern sagen, diese Anfälle zähle ich nicht mehr, weil das nicht das ist, was mich interessiert. Dann bekommen wir so einen gewissen Bias hinein. Von daher ist es wichtig, sich ans Studienprotokoll zu halten und die schweren motorischen Anfälle als primäres Anfallsoutcome zu bewerten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau König, bitte.

Frau Dr. König: Das heißt, das ist gewissermaßen ein Standard. So könnte man das werten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Herr Lewy, bitte.

Herr Lewy: Ich hätte noch Fragen zu den nachgereichten Analysen und den fehlenden Werten der Nutzenbewertung. Die erste Frage ist: Wie wir in der Nutzenbewertung bereits angemerkt haben, haben Sie uns im Zuge der schriftlichen Stellungnahmen adjustierte Analysen zur Veränderung der Anfallshäufigkeiten unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Anfallshäufigkeiten zwischen den Studienarmen zu Baseline vorgelegt. Dafür erst mal vielen Dank. Sie haben uns hierzu ein ANCOVA-Modell nachgereicht, das wir in der vorliegenden

Situation allerdings nur mit Einschränkungen als anwendbar sehen. Aufgrund der Datenstruktur wäre es aus unserer Sicht angemessen, ein Zähldatenmodell vorzulegen. Auch im EPAR wurde ein sogenanntes Negativ-Binomialmodell erwähnt. Die Ergebnisse liegen uns hierzu allerdings nicht vor. Könnten Sie uns bitte für die abschließende Bewertung eine adjustierte Analyse mittels Zähldatenmodell nachreichen?

Die zweite Teilfrage dazu: Die Unterschiede in den Anfallshäufigkeiten zwischen den Armen zu Baseline können sich auch auf andere Endpunkte auswirken, zum Beispiel den CGI und den QI-Disability. Hierfür wurden keine adjustierten Analysen nachgereicht. Deshalb wäre die erste Frage dazu: Wie beurteilen Sie den potenziellen Einfluss der Anfallshäufigkeiten zu Baseline auf diese Endpunkte? Falls Sie einen Einfluss sehen, könnten Sie bitte hierzu adjustierte Analysen nachreichen? – Ich hätte dann noch eine weitere Frage, aber vielleicht erst mal so weit.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Beuermann, bitte.

Herr Beuermann (Immedica Pharma): Ich möchte erst einmal auf den ersten Teil der Frage eingehen. Warum haben wir eine ANCOVA und keine Zähldatenanalyse dargestellt? Ich denke, dafür ist es wichtig, dass wir uns anschauen, was überhaupt dieser Endpunkt war, den wir uns hier anschauen. Der Endpunkt war eine Veränderung der Anfallsrate im Vergleich zu Baseline. Das heißt, unser Zielkriterium war erst einmal nicht die Anfallsrate per se, sondern diese Veränderung von Baseline. Dazu kommt, dass, wenn wir uns zum Beispiel im Studienprotokoll unsere Fallzahlplanung anschauen, dieser Endpunkt immer als stetiger Endpunkt interpretiert wurde. Dann ist eine ANCOVA, wie wir sie umgesetzt haben, auf logarithmierten Daten die einzige Möglichkeit, eine Baselineadjustierung in die Daten hineinzunehmen. Durch das Logarithmieren bekommt man auch die Schiefe der Verteilung etwas besser in den Griff und damit robuste Analysen, die die von uns im Dossier dargestellten Analysen unterstützen. Wir sehen in beiden Analysen recht konsistente Ergebnisse. Wir sehen statistisch signifikante Vorteile in der Anfallsreduktion. Ich finde gut, dass man beide Perspektiven hat, sowohl diese nicht-parametrischen Modelle als auch jetzt diese Baseline-adjustierten Modelle der ANCOVA. Beide haben Vor- und Nachteile, aber ich denke, mit beiden gemeinsam haben wir ein gutes Evidenzkonstrukt. – Ich weiß nicht, ob vielleicht jemand von meinen Kollegen noch zum zweiten Teil der Frage etwas ergänzen möchte.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Ritter, bitte.

Frau Dr. Ritter (Immedica Pharma): Ich kann zum zweiten Teil etwas ergänzen. Dabei ging es um die Frage, warum wir keine patienten- bzw. betreuerberichteten Analysen nachgereicht haben, die wir auch adjustiert hätten. Das ist relativ schnell erklärt: Wir fokussieren uns in der Zusatznutzenableitung in der Studie wirklich auf den primären Endpunkt. Die Studie war auch darauf gepowert, und wir sehen es in den Instrumenten im QI-Disability und auch in den anderen Instrumenten, dass wir da keine statistisch signifikanten Unterschiede haben. Daraus wollen wir auch gar nichts ableiten. Deshalb haben wir uns bei den nachgereichten Analysen darauf fokussiert, den primären Endpunkt weiter zu untersuchen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Lewy, bitte

Herr Lewy: Ich beginne direkt mit der nächsten Frage, die sich auf den recht hohen Anteil fehlender Werte von QI-Disability und CGI bezieht. Wie wir bereits beim Verzerrungsprozess angemerkt haben, lassen sich die fehlenden Werte zwar teilweise, aber nicht ausschließlich über die Studienabbrechung erklären. Deshalb wäre die Frage: Könnten Sie bitte spezifizieren, welche anderen Gründe es für den übrigen Teil der fehlenden Werte gab? Sie haben gesagt, Sie würden wahrscheinlich nichts daraus ableiten, aber für uns ist es wichtig, für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials eine definitive Aussage zu haben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Ritter, bitte.

Frau Dr. Ritter (Immedica Pharma): Wie eben erwähnt, liegt der zentrale patientenrelevante Vorteil von Ganaxolon in der nachgewiesenen Reduktion der schwermotorischen Anfälle.

Fehlende Werte bei patienten- oder betreuerberichteten Fragebögen sind kein ungewöhnliches Phänomen. Sie haben es in der Stellungnahme gesehen, wir haben weitere Analysen nachgereicht, um den Einfluss fehlender Werte weiter zu untersuchen. Wir haben Nonresponderanalysen nachgereicht, und hier sehen wir dieselbe Effektrichtung, also keine neuen Aussagen aus diesen Analysen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Lewy, sind Ihre Fragen beantwortet?

Herr Lewy: Ja, danke.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Frau Knothe, bitte.

Frau Knothe: Ich hätte noch eine Frage zur Detektierung der schweren Anfälle. Im Prinzip werden die Anfälle von den Betreuern oder Eltern dokumentiert und detektiert. Inwiefern kann man sichergehen, dass die Eltern die Fähigkeit haben und einschätzen können, was schwere Anfälle, was keine schweren Anfälle sind? Inwiefern wurde sichergestellt, dass die Eltern hinreichend geschult sind, um sicherzustellen, dass die Daten, die erhoben werden, also die Anzahl der schweren Anfälle, valide sind?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Ritter, bitte.

Frau Dr. Ritter (Immedica Pharma): Das beantworte ich gerne. Zum einen sind die Eltern, die häufig auch die Betreuer sind, sehr nah dran am Patienten, an ihren Kindern und wissen, welche Anfälle auftreten. Im Rahmen der Studie war es so, dass die Eltern die auftretenden Anfälle einem Prüfarzt beschrieben haben. Anhand dieser Beschreibung hat der Prüfarzt ein Dokument ausgefüllt. Dieses Dokument ging dann zur Prüfung noch einmal an ein Epilepsie-Konsortium, sodass sichergestellt werden konnte, dass die Beschreibung der Eltern tatsächlich einer klinischen Klassifikation zugeordnet werden konnte. Damit die Erfassung im Alltag problemlos klappt, wurde diese Beschreibung in einen einfachen Term oder in einen Buchstabencode übersetzt, je nachdem, ob Betreuer ein E-Diary oder ein Papiertagebuch verwendet hatten. Dann konnten Eltern diese Codes nutzen, um im Alltag zu dokumentieren, welche Anfälle aufgetreten sind.

Damit wirklich die schweren motorischen Anfälle erfasst wurden, hat man im Vorfeld geschaut, dass nur Anfälle beschrieben und aufgenommen wurden, die zumindest 80 Prozent tatsächlich motorische Anfälle und epileptische Anfälle sind, sodass man Stereotypien, die bei CDD auch auftreten können, nicht mit in der Erfassung drin hat, damit man da eine klare Trennung hat, sodass man von Studienzentrum zu Studienzentrum eine standardisierte Erfassung hatte. Neu auftretende Anfälle hat man mit den Eltern in den weiteren Visiten durchgesprochen, sodass das schon ein sehr kontrollierter Prozess war, der wenig störanfällig war.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Strzelczyk, bitte.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (DGfE): Ich möchte seitens der Fachgesellschaft ergänzen, dass wir hier von einer hohen Standardisierung ausgehen. Das heißt, alle neueren Studien greifen auf dieses Epilepsy-Trials-Konsortium von Jackie French aus den USA zu, wo die Anfälle wirklich kategorisiert werden, und es wird durch einen unabhängigen Gutachter bestätigt, dass die Anfälle so sind, wie sie sind. Das ist die erste Antwort.

Die zweite: Auch seitens der Fachgesellschaften halten wir generalisiert tonisch-klonische oder auch alle Major motor Seizures für am zuverlässigsten zählbar. Sie sind in der Bewertung für uns das Wichtigste, weil sie a) gut zählbar und b) mit einer erhöhten Morbidität durch Stürze oder Mortalität durch SUDEP oder tödliche Verletzungen verbunden sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Knothe, hat das Ihre Frage beantwortet?

Frau Knothe: Ja, das hat meine Frage beantwortet. Danke.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Gibt es weitere Fragen? – Frau König, bitte.

Frau Dr. König: Ich hätte noch eine Frage zu diesem Instrument CGI, also zum globalen Eindruck der Verbesserung durch die Betreuenden, und zwar speziell um den CSID. An dieser Stelle war es so, dass Anfallsintensität und -dauer hier gemeinsam erfasst worden sind. Dazu meine Frage an die Kliniker und die Klinikerinnen: Ist das üblich? Was ist die Rationale dahinter? Inwieweit entspricht diese klinische Wahrnehmung tatsächlich dem Alltag?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer möchte Frau König helfen? – Herr Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (UGKM): Das bildet den Alltag relativ gut ab. Diese ganze Klassifikation basiert darauf, dass man von klinischer Seite ursprünglich hergegangen ist und nachgeschaut hat, was an den Anfällen bei so schweren Epilepsien das ist, was die Eltern am stärksten mitleiden lässt und das Kind am stärksten beeinträchtigt. Das sind die Intensität und die Dauer des Anfalls. Das parallelisiert sich auch bei nicht so schwer ausgeprägten Epilepsien, dass die Frequenz – das menschliche Gehirn hält eine Masse aus – ein wichtiger Bestandteil ist und dass die Dauer ein wichtiger Bestandteil ist. Was noch dazukommt, sind dann die Schmerzäußerungen, die die Kinder oft dabei haben. Aber Frequenz, Dauer und Schweregrad des Anfalls finden da einen Einfluss. Das ist das, was bei unseren Patienten und ihren Familien tatsächlich den Alltag dominiert und was für sie die Lebensqualität bestimmt. Ich glaube, man kann in der Zukunft bestimmt noch andere Instrumente entwickeln, aber das scheint mir auf dem jetzigen Stand der Erkenntnis relativ gut zu stimmen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor Schubert-Bast, bitte.

Frau Prof. Dr. Schubert-Bast (Universitätsmedizin Frankfurt): Ich möchte ergänzen: Es klingt immer so subjektiv: Anfallsschwere, Anfallsdauer, aber die Anfallsdauer kann man mit einer Stoppuhr ganz gut messen. Wir besprechen auch mit den Eltern, ab wann eine akute Anfallsunterbrechung notwendig ist. Da kommt zum einen die Dauer zum Einsatz, aber auch die Schwere. Bei der Schwere können Sie sich das so vorstellen, dass schwere Anfälle mit einem Sauerstoffsättigungsabfall einhergehen. Die Kinder werden blitzeblau. Wenn das durch eine Therapie oder eine Änderung verbessert werden kann, dann ist das ein ganz wichtiger Gradmesser für die Erkrankungsschwere, wenn sich die Art des Anfalls dahin gehend ändert, dass er nicht mehr mit so einer schweren, auch messbaren Beeinträchtigung wie Herzfrequenzabfall oder Sauerstoffsättigungsabfall einhergeht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau König, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. König: Vielen Dank, ja.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Herr Lewy, bitte.

Herr Lewy: Ich würde noch einmal auf meine erste Frage zurückkommen: Sie hatten schon eine Rechtfertigung vorgelegt, warum Sie das ANCOVA-Modell als das geeignete Modell ansehen, aber noch nicht auf die Frage geantwortet, ob Sie uns noch eine adjustierte Analyse mittels Zähldatenmodell, also zum Beispiel ein Negativ-Binomialmodell nachreichen könnten. Das wäre gut. Danke.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Das blieb noch offen, Herr Beuermann.

Herr Beuermann (Immedica Pharma): Ich denke, das müssen wir intern prüfen, ob das möglich ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ich frage noch einmal in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Frau Knothe, bitte.

Frau Knothe: Ich habe noch eine klinische, symptomatische Frage, und zwar wurde jetzt ziemlich deutlich gemacht, dass das Therapieziel ist, die Anzahl der schweren Anfälle zu reduzieren und dass die Beeinträchtigungen des Bewusstseins, die Beeinträchtigungen des Lebens durch die schweren Anfälle der Hauptgrund für die Entwicklungsverzögerung und die

ganzen weiteren Symptomatiken sind. Warum sehen wir in der Studie bei den anderen Morbiditätsendpunkten oder bei der Lebensqualität dann keine Verbesserung? Welche Erklärung finden Sie dafür? Es wäre letztendlich, sage ich mal, das nächste Ziel, nicht nur diese Erlebnisse der schweren Anfälle zu reduzieren, sondern den Kindern eine bessere Entwicklung und eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (UGKM): Ich kann gerne etwas dazu sagen. Das ist mir auch aufgefallen. Tatsächlich betreue ich ein Kind, an das ich da besonders denke, wo das ganz eklatant war, wo die Eltern als erstes immer sagten, das Kind hat viel besseren Kontakt zu den Geschwistern, es kann uns wieder fixieren, es kann wieder Kontakt zu uns aufnehmen, und darüber waren die sehr glücklich. In der Phase der starken Anfallsfrequenz hat das Kind nicht mehr fixieren können und wurde von den Eltern irgendwie gepflegt, aber es war nicht möglich, wirklich eine Art interpersonellen Kontakt herzustellen. Das haben mir diese Eltern damals als sehr bedeutsam geschildert.

Als ich mir diese Lebensqualitätssachen angesehen habe, muss ich sagen, da hatte ich immer den Eindruck, als ich diese Scales durchschaute, die CDKL5-Patienten sind ganz unten. Die haben durch diese Erkrankung derartig wenig Fähigkeiten, dass man sagen kann, das bildet sich in dieser Skala kaum so ab, dass man die Motorik wirklich quantifizieren kann als: das ist jetzt passiert usw., usw. Bei meiner Patientin war es schlussendlich der Fall, dass auch die Motorik besser wurde, aber über weite Bereiche der Erkrankung war das tatsächlich eine Verbesserung des interpersonellen Kontakts und eine Reduktion der Leidenslast, so kann man das sagen. Es ist gar nicht so leicht zu beschreiben, warum es für Eltern ein Vorteil zu sein scheint, dass sie das Kind anlächelt, dass das Kind mit ihnen interagiert, dass das Kind auf sie reagiert im Vergleich zu jemandem, den man hochzieht, wieder niederlegt und eigentlich überhaupt keine Reaktion, kein Fixieren oder Ähnliches sieht.

Viele der Kinder sind zumindest in den Phasen, wenn es viele Anfälle gibt, nur noch dazu in der Lage, sodass viele von denen, soweit ich das übersehe – keiner von uns kennt Dutzende, aber wenn man die Studien mit dazu nimmt – auf einem sehr niedrigen Niveau sind und es da wenig Veränderungen gibt, die sich in dieser Skala abbilden. Die Anfälle sind wichtig, was die Entwicklung angeht, aber die Grunderkrankung ist auch wahnsinnig wichtig. Dieses CDKL5 ist ein unfassbar wichtiges Protein aus dieser Gruppe, wo man sagt, man versteht eigentlich gar nicht, wie man das überleben kann, dass man da einen Defekt hat. Das Leistungsniveau der Patienten ist sehr tief anzusiedeln, aber die Eltern bemerken das durchaus. Das wäre meine Erklärung oder mein Kommentar dazu. Es ist mehr ein Kommentar.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Knothe, bitte.

Frau Knothe: Ich will nur einen kurzen Kommentar auf Ihre Antwort geben: Das würde jetzt ein wenig dafür sprechen, dass die gewählten Endpunkte vielleicht nicht ideal sind, um bei diesen Kindern die Symptomatik irgendwie zu erfassen oder sensitiv genug zu erfassen, wenn Sie das so beschreiben, dass die Lebensqualität quasi am unteren Ende der Skala ist. Vielen Dank für die Erklärung.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Damit hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, abschließend Stellung zu nehmen. Frau Wendler-Scheinpflug, Sie haben das Wort.

Frau Wendler-Scheinpflug (Immedica Pharma): Vielen Dank, Frau Dr. Optendrenk. Vielen Dank für die heutige Diskussion. Ich glaube, wir haben ganz eindrücklich gesehen, um was für eine schwere und vor allem auch schwer behandelbare Erkrankung es sich handelt und welchen Leidensdruck die Kinder, die Jugendlichen, aber auch die Familien mit dieser Erkrankung haben. Umso wichtiger ist es, dass wir jetzt mit Ganaxolon eine Möglichkeit haben. Wir konnten in einer randomisierten und placebokontrollierten Studie darstellen, dass es wirklich einen statistisch signifikanten Effekt bei den heute als sehr wesentlich beschriebenen

schweren motorischen Anfällen gibt. Das gibt Hoffnung, und damit bedanke ich mich bei allen. Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Ich darf mich auch bei allen bedanken, die heute an der Anhörung teilgenommen haben, für ihre Expertise, für Ihre Auskünfte, die Sie uns gegeben haben und die konstruktiven Nachfragen und Hinweise. Damit schließe ich die Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Auf Wiederschauen.

Schluss der Anhörung: 11:51 Uhr