

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Cannabidiol (D-484 und D-485)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Februar 2020  
von 15:00 Uhr bis 16:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GW Pharmaceuticals:**

Herr Dr. Harms

Herr Dr. Minartz

Herr Dr. Paolillo

Herr Dr. Schwenke

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

Herr Kumpf

Frau Knierim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Zogenix GmbH:**

Herr Dr. Grünert

Herr Dr. Hipp

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dahlems

Frau Hartmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V. (DGfE)** und die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN):**

Herr Prof. Dr. Hamer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP):**

Herr Prof. Dr. Brandl

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen am Nachmittag im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es geht um Cannabidiol, ein Orphan, in Kombination mit Clobazam zur Behandlung von Krampfanfällen bei Patienten ab zwei Jahren. Wir haben als Basis des heutigen mündlichen Erörterungs- und Anhörungstermins die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Januar 2020, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, GW Pharmaceuticals, Stellung genommen hat, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Herr Dr. Kerling vom Krankenhaus Rummelsberg Schwarzenbruck, Herr Dr. Sepeur vom Evangelischen Krankenhaus Unna Stellung genommen haben, ebenso Eisai GmbH, Takeda Pharma GmbH, Zogenix GmbH und der vfa.

Ich muss jetzt der guten Ordnung halber, auch wenn Sie überwiegend zum ersten Mal hier sind, zum wiederholten Mal für den heutigen Tag die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen, weshalb Sie später bitte immer Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten hier sein: Herr Dr. Harms, Herr Dr. Minartz, Herr Dr. Paolillo und Herr Dr. Schwenke – ja. Anwesend sein müssten zudem Herr Professor Dr. Hamer von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und auch in Vertretung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, Herr Professor Dr. Brandl, Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie – sie sind auch da. Herr Kumpf von Takeda ist ebenfalls da; Frau Knierim von Takeda fehlt. Anwesend sein müssten ferner Herr Dr. Rasch, Herr Dr. Grünert und Herr Dr. Hipp von Zogenix – ja – und schließlich Frau Dahlems und Frau Dr. Hartmann von Eisai – ja. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen worden ist? – Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Wer möchte für den pU mit einem einleitenden Statement beginnen? – Bitte schön, Herr Harms.

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, einige Anmerkungen zu Epidyolex im Anwendungsgebiet bei Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom, zwei schweren Epilepsien, zu machen.

Bevor ich kurz auf einige der für uns besonders wichtigen Punkte eingehe, möchte ich unsere Firma und unser Team vorstellen. Die Firma GW Pharmaceuticals besteht seit etwa 20 Jahren, hat ihren Hauptsitz in England und fokussiert sich ausschließlich auf die systematische Erforschung von Cannabinoiden, um verschreibungsfähige Medikamente zu entwickeln. Epidyolex, das wir heute diskutieren, ist das erste Cannabidiol-Produkt, das aus Pflanzen gewonnen wird, die hohen Standards von Arzneimitteln erfüllt und als solches von der EMA zugelassen ist. Der Zulassungsinhaber, die GW Pharma International, sitzt, wie derzeit manch andere Behörde auch, aufgrund aktueller politischer Entwicklungen in Amsterdam statt in London.

Gekommen bin ich zusammen mit Herrn Paolillo auf meiner rechten Seite, der die Medizin vertritt, daneben Herr Dr. Schwenke für Fragen zu methodischen und statistischen Aspekten; links von mir sitzt Herr Dr. Minartz, zuständig für Epidemiologie und Kosten. Ich selbst bin der Leiter der Länderorganisation für Deutschland im Auftrag von GW. Größenbedingt hat GW nur sehr begrenzte personelle Ressourcen in Deutschland.

Die beiden Erkrankungen, bei denen Epidyolex angewendet wird, sind schwerwiegende behandlungsresistente Epilepsien. Beim Dravet-Syndrom kommt es vom Kindesalter an über die gesamte

Lebenszeit zu behandlungsresistenten Anfällen. Im Baseline-Zeitraum von 28 Tagen sprechen wir von im Median 12 bis 18 konvulsiven Anfällen. Trotz Kombinationsbehandlung der meisten Patienten erreichen nur wenige eine gute Anfallskontrolle. Die meisten Patienten haben deutliche kognitive Beeinträchtigungen und Kommunikationsschwierigkeiten. Sie benötigen Unterstützung bei Alltagstätigkeiten und Hilfsmittel wie etwa einen Rollstuhl, und nicht wenige Patienten versterben in jungen Jahren.

Auch bei der zweiten Erkrankung, für deren Behandlung Epidyolex zugelassen ist, dem Lennox-Gastaut-Syndrom, bestehen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit behandlungsresistente Anfälle. Im Baseline-Zeitraum von 28 Tagen sprechen wir von im Median 76 bis 88 Sturzanfällen. Trotz Kombinationsbehandlung mit mehreren Antikonvulsiva, nichtpharmakologischen Interventionen oder chirurgischen Maßnahmen kommt es bei den Patienten zu behandlungsresistenten Anfällen. Die Anfälle beginnen im Kindesalter und treten über die gesamte Lebenszeit auf. Oft werden auch Antikonvulsiva nicht gut vertragen. Die meisten Patienten haben eine kognitive Beeinträchtigung. Letztlich ist der weit überwiegende Teil der Patienten nicht in der Lage, selbstständig zu leben. Über die Hälfte benötigt Unterstützung bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens. Wie beim Dravet-Syndrom haben auch Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom eine deutlich erhöhte Sterblichkeit.

Epidyolex wird zusammen mit Clobazam bei Patienten ab zwei Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom oder dem Dravet-Syndrom angewendet. Es wird nach zahlreichen anderen Therapieoptionen eingesetzt, um die Anfallshäufigkeit in dieser ungünstigen Ausgangssituation zu vermindern. Die Patienten haben meist jeden Tag mehrere Krampfanfälle. Da Dravet und LGS im Kindesalter beginnen, ist die Verträglichkeit von Medikamenten für die Patienten von besonderer Bedeutung. In der klinischen Praxis erfolgt die Anwendung und Einstellung bei diesen komplexen Patienten in hochspezialisierten Zentren.

Für jedes der beiden zugelassenen Krankheitsbilder liegen randomisierte kontrollierte Studien vor. Die EMA hat die empfohlene Erhaltungsdosis auf 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag festgelegt. Im Dossier wurde deshalb jeweils die Studie mit dieser Dosis dargestellt. Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/d bis zur maximal zugelassenen Höchstdosis von 20 mg/kg/d soll nur in Einzelfällen und unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos erfolgen. Trotz der kleinen Patientenzahlen konnte in den randomisierten kontrollierten Studien für beide Erkrankungen eine signifikante und patientenrelevante Reduktion der Anfälle gezeigt werden, ohne dass diese durch die Nebenwirkungen infrage gestellt würden. Dafür spricht auch, dass ein außergewöhnlich hoher Anteil der Patienten sich entschloss, an der anschließenden nicht vergleichenden Langzeitsicherheitsstudie teilzunehmen.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass für die seltenen therapieresistenten Erkrankungen Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom für Epidyolex Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegen. Der von GW beanspruchte Zusatznutzen wird vor allem von der deutlichen Anfallsreduktion bei hoher Verträglichkeit von Epidyolex getragen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Die erste Frage richtet sich an die beiden Kliniker. Wir haben hier die Diskussion, die auch in der Dossierbewertung zum Ausdruck kommt, in Bezug auf 10 mg bzw. 20 mg/kg/d. Da stellt sich die Frage, weil das Fehlen von Daten bei 20-mg-Dosierung kritisiert wird: Welcher Stellenwert kommt dieser 20-mg-Dosierung zu? Ist es, wie der pharmazeutische Unternehmer sagt, wirklich nur eine im Einzelfall in Betracht zu ziehende Ausnahmedosierung, oder kann man sagen, es gebe da ein Gleichgewicht oder was auch immer zwischen diesen 10 mg und 20 mg? Ich frage danach, weil das ein entscheidender Kritikpunkt

der Fachberatung Medizin war. Wie würden Sie das einschätzen, Herr Hamer oder Herr Brandl? – Herr Brandl, bitte.

**Herr Prof. Dr. Brandl (GNP):** Kollege Hecken! Meine Damen und Herren! Wir sehen das so: Die 10 mg sind schon die in der Regel am häufigsten verwendete Dosis. In den Studien sind zum Teil 20 mg/kg eingesetzt worden. Man sieht, dass der Zugewinn an Anfallsreduktion bei der 20-mg-Dosierung in einer Studie negativ war; in den anderen Studien war es positiv. Insgesamt muss man daraus schließen, dass die Zahl der Patienten, bei denen 20 mg/kg einen tatsächlichen Gewinn darstellen, relativ gering ist. Ich kann dies angesichts der jetzigen Erfahrungen – das Medikament ist ja erst seit Oktober auf unserem Markt zugelassen – natürlich schwer in verlässlichen Prozentzahlen ausdrücken; aber der Eindruck ist, dass nicht viele Patienten davon profitieren, wenn man in der Dosis so hoch geht, zumal zwischen 10 und 20 mg auch die Nebenwirkungsrate der Substanz dann doch ansteigt und man deswegen häufig gezwungen ist, in der Dosis wieder zurückzugehen.

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

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** Vor allem aus Erwachsenenneurologensicht ist es weiterhin wie auch bei den Kindern so, dass individuell dosiert wird, wir also keine Standarddosierung haben, sodass unter diesem Gesichtspunkt ein größerer Dosierungsrahmen, den wir zur Verfügung haben, sicherlich von Vorteil ist. Ich stimme Herrn Brandl absolut zu, dass die Mehrheit der Patienten wahrscheinlich nicht bei 20 mg/kg landen würde, sondern eher bei 10 mg/kg Körpergewicht. Aber im Einzelfall ist es aufgrund einer guten Verträglichkeit und eines Zusatzes an Effektivität aus Sicht eines Erwachsene behandelnden Neurologen sicherlich wünschenswert, einen großen Dosierungsrahmen zu haben, den wir dann eben individuell ausschöpfen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das muss man sich so vorstellen, dass wahrscheinlich mit 10 mg eingestiegen und dann je nach Effekten aufzutitrieren versucht wird?

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** So ist es. – Die 10 mg mögen zum Beispiel die erste Zieldosis sein; aber man darf auch darunter bleiben. In der Epileptologie gilt durchaus ein stark evidenzbasierter Grundsatz „so wenig wie möglich“, und niedrigere Dosierungen können auch wirken. Wir gehen langsam hoch bis zu einer Balance aus Effektivität und Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann zur Fragerunde: Wer möchte? – Bitte schön, Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer auch zur Dosierung: In den Studien wurde die Dosierung innerhalb der 14-tägigen Titrationsphase in 2,5-mg/kg/d-Schritten alle zwei Tage auf die jeweilige Zieldosis eskaliert. Sie beschreiben in Ihrer Stellungnahme, dass 7 bis 18 Prozent der Patienten in den 20-mg-Studienarmen entweder nicht auf diese Höchstdosis titriert werden konnten oder eine dauerhafte Reduktion dieser Dosis benötigten. Zumindest ist eigentlich davon auszugehen, dass die Dosierungsangaben, die in der Fachinformation aufgeführt sind, in einem gewissen Rahmen auch in den Studien erfüllt sind, nämlich Titration anhand des Ansprechens und der Verträglichkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Es will keiner. Herr Schwenke, dann sind Sie immer dran; das ist klar. Das kennen wir ja schon von anderen Anhörungen.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** In der Tat ist es so, dass die Dosierung, die in der Studie angewendet wurde, etwas von dem abweicht, was am Ende im Label steht. Das liegt einfach daran, dass die EMA vorgesehen hat, dass die Titrierung etwas vereinfacht werden sollte, sodass es besser anwendbar ist, weil es von den Care Givern, also von den Leuten, die die Pflege betreiben, und nicht von den Ärzten dosiert wird, sodass das vereinfacht werden sollte; das ist das einzige. Aber man kann nicht davon ausgehen, dass dadurch Wirksamkeit oder Sicherheit beeinflusst sind. – Beantwortet das Ihre Frage?

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

**Herr Dr. Niemann:** Nein. Mein Punkt war vielmehr, dass in den Studien in der Titrationsphase die Dosis stufenweise bis zur jeweiligen Zieldosis eskaliert wurde. Bei einem gewissen Anteil der Patienten, die Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme angeführt haben, wurde dann entweder nicht auf die Höchstdosis titriert, oder es erfolgte eine dauerhafte Reduktion der Dosis, sodass man doch sagen kann, dass auch in der Studie ein gewisses individuelles Titrieren der Dosis erfolgt ist.

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ja, da müssen wir ein bisschen weiter ausholen. Es ist so, dass in den Studien bei einer dreiarmligen Studie die Patienten eben zu den drei Armen randomisiert wurden: entweder Placebo, 10 mg oder 20 mg. Das heißt, die Patienten, die zu 20 mg randomisiert wurden, waren eben vorgesehen, 20 mg zu bekommen. Es wurde nicht, wie das im Label steht, erst einmal individuell geprüft, ob die 20 mg bezüglich des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles adäquat waren oder nicht.

Nun haben wir in der 20-mg-Gruppe natürlich Patienten, die nicht ganz hochtitriert werden konnten, einfach aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Das heißt aber nicht zwangsläufig, dass die Patienten, die in der Studie auf 20 mg hochtitriert wurden, diese 20 mg auch in der klinischen Routine bekommen hätten, sondern nur, dass dies in der Studie offensichtlich, in welcher Form auch immer, noch ertragbar war, obwohl das Sicherheitsprofil schon wirklich sehr gut ist. Man hat allerdings auch gesehen – das können Sie auch im EPAR nachlesen, und das haben wir im Dossier ebenfalls so geschrieben –: Das Sicherheitsprofil ist extrem gut für dieses Produkt. Wir sehen so gut wie keine Nebenwirkungseffekte in der 10-mg-Gruppe – das ist, glaube ich, auch ganz wichtig –, weswegen die EMA letztendlich auch diese 10 mg als die Standarderhaltungsdosis vorgesehen hat.

Prinzipiell war das ganze klinische Entwicklungsprogramm darauf ausgelegt, dass eigentlich die 20 mg die Zieldosis hätte sein sollen. Es hat sich aber gezeigt, dass die Wirksamkeit nicht so viel besser ist und die Verträglichkeit schlechter ist, sodass die EMA zusammen mit GW dann auch im Label zu dem Schluss gekommen ist: Die 10 mg ist die vernünftige Erhaltungsdosis, die man anstreben sollte, wobei natürlich im Einzelfall – Herr Hamer hat es schon genannt – auch mal höher titriert werden kann, und das sehen wir auch: Nicht jeder Patient in der 20-mg-Gruppe hat ein schlechtes Sicherheitsprofil, sondern da gibt es auch genug Patienten, die ein gutes Sicherheitsprofil haben.

Das Problem mit der 20-mg-Gruppe in der RCT ist allerdings, dass wir selektieren müssten, welcher Patient denn in der Realität 20 mg bekommen hätte, und zwar nicht in der Epidyolex-Gruppe, sondern auch in der Placebogruppe. Wir müssen ja einen Vergleich schaffen. Das heißt, hier müssen wir einen Vergleich haben, sodass wir vorher Kriterien brauchen, wie man denn die Patienten selektiert, und das bekommen wir nicht. Das heißt, wir wissen so schon, dass 20 Prozent nicht in diese Gruppe gepasst hätten, weil sie eben gar nicht erst auf die 20 mg gekommen sind oder dann eben wieder herunter titriert wurden. Wir wissen: Mindestens 20 Prozent sind sowieso nicht adäquat. Wie viele

aber dann zusätzlich auch nicht adäquat gewesen wären, wissen wir schlichtweg nicht. Dann sind wir aus diesem Rahmen heraus, wo es heißt, man kann die gesamte Gruppe nehmen, um dann einen Zusatznutzen abzuleiten.

Weil es eben relativ wenig Patienten gibt, die in der Realität über die 10 mg hinaus titriert werden, haben wir dann, wie wir es auch begründet haben, gesagt: Die 10-mg-Gruppe ist absolut adäquat. Was wir zusätzlich sehen, ist der Fakt, dass in Patientenprogrammen zum Beispiel in Frankreich und England die mittlere Dosis kaum über 10 mg beträgt. Das heißt, die meisten Patienten sind wirklich in diesem Rahmen rund um 10 mg. Auch das hat uns nochmals bestärkt, Folgendes zu sagen: Die Gruppe können wir im Dossier wirklich sauber darstellen, daraus können wir sauber einen Zusatznutzen ableiten; ihn sehen wir ja auch bei der guten Wirksamkeit. Die 20 mg sind einfach für dieses Verfahren nicht adäquat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hoffmann von der FB Med.

**Frau Hoffmann:** Ich habe dazu im Nachgang eine Frage. Sie sprachen gerade das französische Programm an, das Sie auch in der Stellungnahme adressiert haben. Da lag die durchschnittliche Dosis bei 12 mg, also über 10. Ich habe noch eine Rückfrage zur Extensionsstudie GWEP 1415, bei der es sogar die Möglichkeit gab, bis 30 mg hochzutitrieren. Dazu die Frage: Läuft diese Studie denn überhaupt noch, wenn Sie sagen, dass das eigentlich nicht angebracht ist?

Außer dieser Frage wäre noch Folgendes interessant: In der Fachinformation steht, dass Cannabidiol konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme gegeben werden soll. Das war in der Studie ja sowohl als auch möglich. Dazu, wie viele Patienten Cannabidiol mit oder ohne Nahrungsaufnahme eingenommen haben, gab es aber keine Information. Mich würde interessieren, welchen Einfluss Sie dadurch gegebenenfalls auf die Studienergebnisse sehen. Außerdem haben wir gerade hinsichtlich des Dravet-Syndroms lediglich Daten von Patienten zwischen 2 und 18 Jahren. Welche Rolle spielen die erwachsenen Patienten in dem Anwendungsgebiet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Also, wir haben die Franzosen mit 12 mg, die adressiert wurden, dann haben wir mit und ohne Nahrungsaufnahme, dann 30 mg, und jetzt die Erwachsenen. Das sind die vier Punkte. – Herr Schwenke zuerst und dann Herr Hamer.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Vielleicht kann ich die ersten zwei Punkte adressieren, das französische Programm und die Extensionsphase, und dann für die anderen zwei Punkte an meinen Kollegen geben, wenn das okay ist?

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ich fange mit dem französischen Programm an. In der Tat sind es 12 mg im Mittel. Das heißt, die meisten Patienten haben 10 mg bekommen; die wenigsten Patienten sind unter 10 mg geblieben, denn die 10 mg sind – das haben wir auch in den Studien gesehen – sehr sicher und auch sehr wirksam, sodass nur in vereinzelt Fällen wirklich unter den 10 mg geblieben wurde. In den meisten Fällen sind es 10 mg, und in wenigen Fällen sind es mehr als 10 mg, sodass wir insgesamt in der Studie in diesem französischen Programm auf einen Mittelwert von 12 mg kommen.

Die Extensionsphase fand zu einem Zeitpunkt statt, als es die Zulassung noch nicht gab. Das heißt, die Patienten wurden so hoch titriert, wie es ging. Ziel für das klinische Programm waren ja eigentlich die 20 mg. Die Ärzte durften über 20 mg hochtitrieren; es wurde gemacht bis 30 mg. Man hat gese-

hen: Da gibt es Sicherheitsbedenken, sodass dann auch wieder relativ zügig heruntertitriert wurde, wenn Sie es auch im CSR nachgesehen haben. Anhand der RCT-Phase ist die EMA eben auch mit Blick auf die Extensionsphase und die Sicherheitsdaten dort zu dem Schluss gekommen, dass 10 mg einfach die sicherste Dosierung ist und sie auch ein vernünftiges Nutzen-Risiko-Profil hat. Das heißt, die Patienten profitieren auf der einen Seite sehr stark von der Wirksamkeit, das heißt der Reduktion der Anfälle; auf der anderen Seite haben sie keine zusätzliche Belastung durch Nebenwirkungen. Das ist gerade bei den Kindern extrem wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Zweiter Teil. Jetzt kommen die Fragen 3 und 4; anschließend kommt Herr Professor Hamer.

**Herr Dr. Paolillo (GW Pharmaceuticals):** Zu der Frage der Einnahme mit oder ohne Ernährung bei Cannabidiol: Es stimmt, dass sich die Bioverfügbarkeit ändert, wenn Cannabidiol zusammen mit fettreicher Ernährung genommen wird. Deswegen steht in der Fachinformation, wie gesagt, konsequente Einnahme von Cannabidiol, entweder mit oder ohne Essen. Die Praxis in den Studien – ich glaube, das spricht auch für die Relevanz im Real World –, wie das Medikament verwendet wurde, war, dass die Ärzte auch gesagt haben: Nehmen Sie das, wie Sie das so nehmen. Diese Patienten brauchen Unterstützung im Alltag. Das heißt, zumindest die meisten nehmen das Medikament nicht selber, sondern eine Pflegeperson oder Eltern werden das Medikament so geben. Deswegen steht auch in der Fachinformation, dass das konsequent eingenommen wird.

Zu der zweiten Frage in Bezug auf Dravet, warum wir von der EMA auch eine Zulassung für Erwachsene haben, obwohl die Daten nur von Patienten stammen, die zwischen zwei und 18 Jahre alt sind: Normalerweise, wenn ein Antiepileptikum in einer solchen RCT ist, sind die Daten zunächst einmal mit Erwachsenen erhoben, und zwar wegen Sicherheitsbedenken für die Kinder. So gesehen ist es eher so, dass in der Zulassung für die Kinder nur mit Erwachsenenendaten kommt. Aber GW Pharma hat die Daten von vornherein mit Kindern gesammelt. Insofern die EMA gesagt: Okay, wir sehen diese Daten auch für Erwachsene als ausreichend an. Das ist der erste Punkt.

Ein zweiter Punkt liegt in dem Dravet-Syndrom an sich. Man muss dann auch wissen, dass dieses Syndrom erst seit 40 Jahren bekannt ist. Das heißt, die meisten Patienten sind Kinder. Es sind daher auch die Kinder, die neue Medikamente bekommen. Sie sind dann auch die relevante Gruppe für uns, und deswegen waren sie auch in unseren Studien.

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

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** Ich möchte noch einmal ganz kurz auch aus klinischer Sicht die Informationen zur Dosierung und mein Statement wiederholen: Eine individuelle Dosierung ist in der Epileptologie eine der großen Therapiestrategien, sodass es durchaus dann auch im In- oder Off-Label der empfohlene Dosierungsbereich ist. Das ist sowohl im unteren Bereich, also unterhalb einer möglicherweise im Median empfohlenen Zieldosis, als auch im oberen Bereich möglich. Wichtig sind die individuelle Abwägung von Wirkung und Nebenwirkungsprofilen, und dann auch die individuelle Überwachung. Das findet sich auch in der Fachinformation: Je höher die Dosierung, desto höher steigen die Risiken für Nebenwirkungen. Also ist dann auch die Überwachung strenger zu stellen.

Zweitens: Das Dravet-Syndrom im Erwachsenenalter. Selbstverständlich würde ich mir als Erwachsenen-Neurologe für meine Therapieentscheidung auch im Erwachsenenalter in diesem Syndrom viel mehr evidenzbasierte Grundlage wünschen. Das ist derzeit nicht der Fall. Aus pathophysiologischer Sicht gibt es aber eigentlich keinen Grund, zu glauben, dass diese arbiträre 18-Jahre-Grenze krankheitsspezifisch einen Sinn macht. Dasselbe wird durch unsere klinischen Erfahrungen unterstützt. Es

gibt beim Dravet-Syndrom wie bei anderen auch, zwischen neuropädiatrischen Kollegen und Erwachsenenneurologen eigentlich übereinstimmende Erfahrungen, was die Therapiestrategien, was das Ansprechen, was die Nebenwirkungsart und -häufigkeit angeht, sodass ich glaube: Aus Sicht der DGfE und der DGN, also der Erwachsenenneurologie, gibt es derzeit keinen hinreichenden Grund anzunehmen, dass die Behandlung des Dravet-Syndroms im Erwachsenenalter anderen Strategien als zum Beispiel denjenigen bei Jugendlichen folgen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Umgekehrt haben wir ja schon häufiger Evidenz transferiert; das ist klar. Das ist jetzt nur insofern ein ungewöhnlicher Fall, dass man die Kinder hat und eben gucken muss, wie es bei den Erwachsenen aussieht. – Herr Hälbig, bitte.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Ich möchte mich auf Ihre Ausführungen beziehen, Herr Hamer. Wir haben verstanden, dass eine individuelle Dosierung in beide Richtungen letztlich die Maxime ist. Hier geht es um Dosierungen bis zu 20 mg bzw. möglicherweise im klinischen Alltag sogar darüber. Die Fachinformation kennen wir alle; sie muss ich jetzt nicht noch einmal vorlesen. Hier sind die 20 mg eindeutig umfasst – darum müssen wir nicht herumreden –, und es ist auch nicht so, dass dies nur in Ausnahmefällen nach Abwägung usw. gilt, sondern das ist umfasst. Wir erachten das als von der Zulassung umfasst.

Ich hätte gerne noch einen kurzen Kommentar gegeben bzw. auch eine Rückfrage zu Herrn Schwennes Ausführungen zur Open-Label-Extensionsstudie gestellt. Sie lässt ja geradezu den gegensätzlichen Schluss zu. In der Tat ist es so, dass dort fast 70 Prozent der Patienten die 20-mg-Dosierung und ein Drittel sogar mehr als 30 mg bekommen haben. Diese Studie war hinsichtlich der Dosis nicht limitiert, sondern es waren freie individuelle klinische Entscheidungen, wenn wir das richtig verstanden haben. Die Frage ist, was im klinischen Alltag gemacht werden kann, was auf der Basis individueller klinischer Einschätzung gemacht wird. Wenn wir diese Studie mit in Betracht ziehen und berücksichtigen, dann finden wir es schwer nachzuvollziehen, dass wir uns in der Nutzenbewertung mit den 10-mg-Daten bescheiden möchten. Vielleicht können Sie, Herr Hamer, nochmals auch zu den Open-Label-Extensionsdaten, die Sie ja kennen, Stellung nehmen: Ist das sozusagen ein Studienartefakt, oder ist es tatsächlich so, dass man in der klinischen Situation tatsächlich in diese Dimensionen vorstößt?

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** Ja, noch einmal: Hinsichtlich der klinischen Situation ist es wegen unserer begrenzten Erfahrung so, dass wir individuell dosieren. Wir dosieren auch individuell an eine sogenannte Nebenwirkungsgrenze, wie es im medizinischen Fachjargon immer wieder kolportiert oder eben benannt wird. Das heißt, wir dosieren nicht nach irgendwelchen vorgegebenen Hierarchien der Dosierung, sondern wir dosieren nach einer Abwägung zwischen Wirkung und Nebenwirkung. Das ist wirklich eine Balance, weil manche Patienten gewisse Nebenwirkungen akzeptieren, wenn die Wirkung das rechtfertigt. Es gibt, um überhaupt einen Eindruck zu geben, Dosisbereiche, in denen sich folgende Frage stellt: Will ich jetzt in Milligramm oder in 100er-Milligramm dosieren? Das gibt es sehr wohl. Aber dann gehe ich mit der Dosis dahin, wo diese Balance das Optimum für den Patienten herausbildet. Das mag ganz wenig sein, das mag ganz hoch sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Hälbig.

**Herr PD Dr. Hälbig:** In den Stellungnahmen war ja formuliert worden, dass sich der empfohlene Dosisrahmen – wir sprechen hier von In-Label-Dosierungen im Rahmen der Nutzenbewertung – auch bis zu 20 mg erstrecken sollte. In dem Sinne haben wir jetzt Ihre Ausführungen auch verstanden.

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Genau. – Vielleicht ein Punkt zur Indikation und zum Text in der Fachinformation: Es wird in der Tat gesagt, dass bis maximal 20 mg hochdosiert werden kann. Es steht aber explizit dort, dass geprüft werden muss, ob individuell für den einzelnen Patienten das Nutzen-Risiko-Profil für eine Höherdosierung oberhalb von 10 mg adäquat ist. Das heißt, alles oberhalb von 10 mg ist eine Sondersituation. – Dies nur, um das noch einmal klar zu haben.

Zum anderen war es bei der Extensionsstudie in der Tat so: Die Zieldosis, die für die klinische Entwicklung angedacht war, waren die 20 mg, nicht die 10 mg. Deswegen haben die Ärzte in der Extensionsphase auch über 20 mg hinaus dosiert. Das heißt aber nicht, dass man das auf die klinische Routine übertragen kann; denn die EMA hat ja zweifelsfrei festgestellt, dass die 10-mg-Dosis die Erhaltungsdosis ist, die angestrebt werden sollte. Auch zum Beispiel in dem schon angesprochenen französischen Programm, in dem englischen Programm, das wir auch in der Stellungnahme zitiert haben, ist die Erhaltungsdosis in der Tat knapp oberhalb von 10 mg und nicht in den Bereichen von 20, 30 oder sonst wie Milligramm pro Kilogramm pro Tag. Das heißt, wir sprechen hier schon für den Hauptteil der Patienten von einer Dosis im Bereich von 10 mg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bevor ich jetzt der Fachberatung Medizin noch einmal das Wort gebe, damit wir mal von den 10 und 20 mg wegkommen, würde mich jetzt von den beiden Klinikern interessieren, welche Operationalisierungen oder welche Responsekriterien in den beiden vorliegenden Anwendungsgebieten sinnvoll sind, um eine Anfallsreduktion beurteilen zu können. Wir haben eben gehört: Anfallsfreiheit wurde gar nicht irgendwie als Therapieziel definiert. Insofern brauchen wir da nicht über eine 75- oder 50- oder 100-Prozent-Reduktion zu sprechen. Aber was wäre hier ein Maßstab, an dem man einen Erfolg messen könnte? Welche Bedeutung kommt dabei der Einschätzung durch den Betreuer zu? Das würde mich jetzt nur noch einmal interessieren, damit wir nicht nur über die Dosierung gesprochen haben, sondern am Ende auch darüber, wie wir gegebenenfalls den Effekt messen können. – Herr Brandl und dann Herr Hamer; anschließend würde ich die FB Med nochmals zu Wort kommen lassen.

**Herr Prof. Dr. Brandl (GNP):** Diese 50 Prozent Anfallsreduktion ist bei internationalen Studien das Grenzkriterium, ab dem man eine antiepileptische Wirkung als solche überhaupt wertet. Aber für uns als Kliniker, so muss ich sagen, ist eine 50-prozentige Anfallsreduktion auch normalerweise der unterste Cut, den wir als Wirkung akzeptieren.

Wir haben bei diesen Patienten, insbesondere beim Dravet-Syndrom, eine erhebliche Bandbreite von Anfallsfrequenzen. In der Studie – das hatte ja Herr Harms von GW erwähnt – gab es eine relativ hohe Anfallsfrequenz in der Baseline. In der Realität gibt es etliche Patienten, die darunterliegen. Für einen Patienten, der jede Woche einen Anfall hat, ist es ein erheblicher Gewinn, wenn er nur noch alle zwei Wochen einen Anfall hat. Einem Patienten, der beim gleichen Syndrom eine ganz schwierige, hohe Anfallsfrequenz und fünf Anfälle pro Tag hat, ist mit der Halbierung eigentlich nicht viel geholfen. Bei einem solchen Patienten würde man normalerweise nach einer kurzen Erprobung dieses Medikaments gucken, ob es noch weitere Optionen gibt, das Medikament wieder absetzen und zum nächsten gehen, sofern das noch existiert. Beim Dravet-Syndrom müssen wir sagen, dass leider nur etwa sechs der vorhandenen Antiepileptika überhaupt sinnvoll eingesetzt werden können. Da ist man leider schnell am Ende, und deswegen sind wir auch froh, wenn wir eine zusätzliche Therapieoption haben. Aber wir gehen davon aus, dass real etwa ein Drittel der Patienten so profitieren werden, dass man sagen kann, einen solchen Patienten würde man längerfristig damit behandeln.

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

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** Anfallsfreiheit ist kein realistisches Therapieziel; es bleibt noch immer keine Hoffnung. Ich wehre mich sozusagen auch als Wissenschaftler dagegen, das aus den Augen zu verlieren. Das mag jetzt bei dem Cannabidiol nicht der Fall sein; aber das ist doch immer das Ziel: Jeder Anfall ist einer zu viel; aber in der jetzt reellen Situation ist es sicherlich kein klassisches Therapieziel.

Was können denn in diesen schweren Epilepsiesyndromen andere Therapieziele sein? Das ist etwas, was man wirklich unter dem Oberbegriff der Lebensqualität zusammenfassen kann – Lebensqualität des Betroffenen, Lebensqualität der Care Giver, also der Umgebung, der Pflegenden, der Betreuenden. Wenn man mit diesen Menschen spricht, dann ist häufig das Verletzungsrisiko durch diese Anfälle eines der Hauptkriterien. Welche Anfälle sind besonders gefährlich in Bezug auf Verletzungen? Das sind vor allem die Sturzanfälle, es sind konvulsive Anfälle, die zu Verletzungen führen. Das ist auch etwas, wovor viele der Betreuenden immer berichten Angst zu haben, wenn es um Ausflüge geht oder einen geschützten Arbeitsplatz usw., was für den Betroffenen Leid, Schmerz, Aufwand, wieder Krankenhausaufenthalt, wieder Wunden, die genäht werden müssen, wieder Zahnbehandlung mit sich bringt, aber was auch den Aktionsraum, den diese Menschen sich erobern können, eben beschränkt. Sicherlich ist das etwas, wobei es dann auch um Anfallsschwere geht: Wie lange ist der Betroffene hinterher verwirrt oder unruhig und läuft herum usw.? Anfallsschwere, vor allem konvulsive Sturzanfälle, ist etwas, was viele berichten. Natürlich ist die Anfallsfrequenz etwas, was wir adressieren können, im Allgemeinen und außerdem in diesen verletzungsträchtigen Anfällen.

Vielleicht ein letztes Wort: Etwas, das in den Studien oder in dieser bisherigen Evidenz noch nicht so gut beleuchtet werden konnte, weil einfach die Anzahl der Menschen, die eingeschlossen worden sind, zu klein und die Beobachtungszeit zu kurz war, ist SUDEP, also der Sudden Unexpected Death in Epilepsy. Gerade die Menschen mit Dravet haben dafür ein erhöhtes Risiko. Das plötzliche Versterben nach einem Anfall ist sehr selten, aber äußerst dramatisch. Wenn wir dies mit Therapie adressieren können – das wissen wir aber erst in 15 Jahren –, dann haben wir auch etwas erreicht.

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

**Frau Hoffmann:** Daran möchte ich noch einmal direkt anschließen. Erstens: Das heißt, Sie würden den konvulsiven Anfällen im Vergleich zu den nicht-konvulsiven Anfällen schon eine Priorisierung zuschreiben, wenn ich Sie richtig verstehe?

Zweitens möchte ich gerne noch einmal wissen: Wie genau werden denn die Anfälle klassifiziert? Können Sie dazu auch nochmals ausführen? Und: Ist das durch die Betreuer, die Eltern, auch adäquat möglich? Dazu hätte ich gern noch eine Einschätzung.

Können Sie drittens noch etwas zur Bandbreite der kognitiven Einschränkungen aufgrund der Erkrankungen sagen? Wenn man in die Literatur schaut, so ist das sozusagen sehr vielfältig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Hamer fängt an, glaube ich.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** Dann würde ich gerne zur Klassifikation der Anfälle und zur Zählung der Anfälle etwas sagen und Herr Brandl etwas zur kognitiven Einschränkung.

Klassifikation der Anfälle: 2017 ist eine neue Klassifikation veröffentlicht worden, eine weltweit gültige Klassifikation. Das würde einen zweistündigen Vortrag ergeben.

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

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** Sehr gern. – Also, es geht so los: – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Haben Sie Folien?

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** Ich habe Folien. Wenn Sie wollen?

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, dann machen wir es kurz.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE und DGN):** Letztendlich wird zwischen motorischen und nichtmotorischen Anfällen unterschieden. Die motorischen Anfälle auf der einen Seite werden anhand der Muster unterschieden, danach, wie die Motorik abläuft – tonisch, klonisch, myoklonisch –, und die nichtmotorische Anfälle auf der anderen Seite werden vor allem anhand des Kriteriums unterschieden, ob das Bewusstsein gestört ist oder nicht und ob der Betroffene Trugwahrnehmungen hat, also etwas nicht Vorhandenes riecht oder sieht. Das ist eine relativ differenzierte Klassifikation.

Zurück zum Thema: Allerdings ist es für die Lebensqualität der Patienten wahrscheinlich nicht so entscheidend, welche genaue Unterklassifikation zutrifft, sondern eher, wie das Ergebnis ist: Wie ist der Mensch durch diese Anfälle in seinem normalen Leben gestört? Da ist die Verletzung sicherlich etwas, was auf der Prioritätenliste sowohl des Betroffenen selber als auch des oder der Betreuenden ganz weit oben steht, ebenso etwas, was insgesamt diese Phase um den Anfall herum prägt, da der Patient nicht seine normale kognitive Leistung abrufen kann. Das mag Unruhe sein, Verwirrtheit, manche sind hinterher aggressiv usw. Also, es sind eher sozusagen behaviorale Daten, die wahrscheinlich für die Lebensqualität sprechen. Wenn wir uns das unter pathophysiologischem Gesichtspunkt anschauen, es uns wissenschaftlich anschauen, sind diese Klassifikationen durchaus sinnvoll.

Dann zu dem sehr heiß diskutierten Thema: Wie monitoren wir eigentlich die Anfallsfrequenz? Auch dazu gibt es zwei Aspekte. Zum einen kann man das natürlich global machen und fragen: Geht es dem Menschen besser? Das hat durchaus eine gewisse Validität. Da können viele Menschen sagen: Ja, mir geht es besser, auch wenn die Anfallshäufigkeit unverändert ist, weil es ja ein Konglomerat ist: wann die Anfälle auftreten, in welcher Stärke, welche Art von Anfällen auftreten. Das ist etwas, was gerade bei Menschen mit sehr vielen Anfällen sicherlich klinisch gar kein so schlechter Parameter ist.

Sie haben recht, wenn Sie mit Ihrer Frage Folgendes implizieren: Wie genau ist das eigentlich, wenn man es sich pathophysiologisch anschaut: Wie viele Anfälle treten wirklich auf? Da haben neuere Daten gezeigt, dass wir im Anfallszählen eigentlich ganz schlecht sind. Schaut man sich zum Beispiel über einen Monat exakte Ableitungen direkt am Gehirn an, die vor allem in Australien durchgeführt worden sind, dann werden zig Anfälle falsch klassifiziert. Entweder werden Anfälle, die man im EEG aufzeichnen kann, gar nicht bemerkt. Andersherum wurden Anfälle berichtet, die im EEG gar nicht dokumentiert werden konnten. So gesehen, sind wir da in einem medizinischen Dilemma, das aber letztendlich, wenn man es vom Ergebnis her in diesem Fall hier oder überhaupt bei Antikonvulsiva betrachtet, wieder aufgelöst wird, indem wir sagen, okay, wir operationalisieren: Wie häufig musste der Notarzt geholt werden? Das bedeutet sicherlich, dass dahingehend Richtung Lebensqualität operationalisiert werden kann.

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

**Herr Prof. Dr. Brandl (GNP):** Was das Anfallszählen anbelangt, noch eine kleine Ergänzung zu Professor Hamer: Vom akademischen Standpunkt aus ist die Sache auf der einen Seite ohne mitlaufendes EEG höchst problematisch; das haben wir gerade gehört. Auf der anderen Seite sind konvulsive Anfälle beim Dravet-Syndrom meistens doch deutlich über 30 Sekunden dauernde generalisierte Anfälle, bei denen der Patient stürzt, bewusstlos wird und entweder unilaterale oder bilaterale Konvulsionen hat. Diese Anfälle sehen dramatisch aus und fallen normalerweise auf, wenn sie nicht gerade in der Nacht passieren, der Patient nicht beobachtet wird.

Wir müssen einfach in der lebenspraktischen Situation davon ausgehen, dass die gleichen Care Giver, die Eltern oder Betreuer, die vorher den Patienten beobachtet haben, prozentual ungefähr die gleichen Zählfehler machen werden, wenn wir die Patienten behandeln. Das heißt, das Faktum einer Besserung oder Nichtbesserung wird damit sicherlich recht gut erfasst. Was wir damit nicht erfassen können, ist eine absolute Anfallsfreiheit; aber davon sind wir bei diesen Syndromen, wie ich schon mehrfach erwähnt habe, leider weit entfernt.

Zur kognitiven Situation: Beim Dravet-Syndrom hat das Gros der Patienten ganz erhebliche mentale Einschränkungen, das heißt IQs von unter 60. Es gibt einen kleinen Anteil von ungefähr 15 Prozent der Patienten, die in den Lernbehindertenbereich vordringen. Ich kenne aus meiner 40-jährigen Tätigkeit einen einzigen Fall, der einen normalen Schulabschluss mit einem Dravet-Syndrom erreichen konnte. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom ist die Bandbreite noch ein bisschen größer. Dabei ist der prozentuale Bereich, der im Lernbehindertenbereich liegt, etwas größer als bei den Dravet-Patienten. Ich muss allerdings hinsichtlich der Dravet-Patienten sagen: Wir hatten vor 20 Jahren sehr wenig therapeutische Möglichkeiten. Viele Patienten hatten häufig den Status Epilepticus durchlaufen usw. Die Patienten wurden mit provozierenden Antikonvulsiva behandelt. Leider sind Medikamente wie Carbamazepin oder so etwas bei dieser Erkrankung kontraindiziert. Wir müssen davon ausgehen, dass wahrscheinlich die Patienten, die wir jetzt als Kinder behandeln, insgesamt in mentaler Hinsicht eine etwas bessere Prognose haben werden. Allerdings haben wir natürlich keine Zahlen dazu, wie unsere jetzigen Vierjährigen mit 18 Jahren aussehen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Fischer, dann Frau Teupen und Herr Hälbig.

**Herr Fischer:** Wir haben noch eine Frage zu Ihren nachgereichten Daten und da auch zu den Anfällen. In Ihren nachgereichten Daten befinden sich auch die von uns als fehlend bewerteten Anfallsdaten während der Baseline-Periode zur Charakterisierung der Studienpopulation. Da zeigen sich aber für das Anwendungsgebiet LGS, also Lennox-Gastaut, zum Teil größere Abweichungen zwischen diesen nachgereichten Baseline-Charakteristika und den Baseline-Angaben aus den Auswertungen der Anfallsdaten. So wird beispielsweise die Anzahl nicht-convulsiver Anfälle als Mittelwert pro 28 Tage während der Baseline-Periode mit 6,0 im Median für den Interventionsarm angegeben, während in den Endpunktdaten der Median zu Studienbeginn – wir gehen dabei davon aus, dass es ebenfalls der Mittelwert pro 28 Tage ist – mit 61,8 angegeben ist. Da ist unsere Frage, wie denn dieser Unterschied von circa 55 Anfällen im Median zu erklären ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, jetzt mit Taschenrechner.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Jetzt bin ich auch irritiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man sieht es auch so ein bisschen.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Generell ist es so, dass wir beim Dravet-Syndrom ungefähr zwischen 12 und 20 Anfällen pro 28 Tage haben. Das ist der Median, so wie wir es ja auch in Modul 4 dargestellt haben. Ich müsste noch einmal nachgucken, woher diese 61 Anfälle kommen; das weiß ich nicht. Ganz generell ist es aber so: Die Analysen, die wir gemacht haben, beziehen sich – – Die 61 Anfälle wären sehr viel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dramatisch!

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ja, genau. – Gerade bei Dravet liegen wir eben im Rahmen von 15 bis 20 Anfällen. Das sieht man auch, wenn man die Analysen komplett durchschaut. Wir hatten zum Beispiel auch die Zeit bis zur Baseline-Frequenz der konvulsiven Anfälle beim Dravet-Syndrom, wobei man, um den Endpunkt noch einmal kurz zu beschreiben, sich anschaut, wie viele Anfälle in den 28 Tagen vor Baseline passieren, und dann individuell für jeden Patienten betrachtet: Wann erreicht dieser Patient wieder diese Anzahl Anfälle, die er in den ersten 28 Tagen hatte? Wenn er 14 Anfälle hatte, also jeden zweiten Tag, dann schaut man sich an, wann er wieder 14 Anfälle hatte, an welchem Tag das passiert ist. Da sehen wir eben: Das geschieht bei Dravet nach 71 Tagen. Das heißt, ungefähr jeden fünften Tag hat er einen Anfall, und dies im Vergleich zu Baseline, als er jeden zweiten Tag einen Anfall hatte. In der Placebo-Gruppe waren es zuvor zwei Anfälle und war es dann alle drei Tage ein Anfall. Wie gesagt, woher die konkreten Zahlen mit den 61 herkommen, muss ich nachschauen, wenn es wichtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fischer noch mal.

**Herr Fischer:** Danke noch einmal auch für die Ausführungen der anderen. – Ja, es wäre super, wenn Sie das noch einmal nachschauen können. Eine Frage, die sich daran auch gleich anschließt – es ging hier jetzt generell um die nicht-konvulsiven Anfälle –, ist, welche Patienten überhaupt in die Analysen zur Häufigkeit der nicht-konvulsiven Anfälle eingegangen sind. Waren das alle Patienten der ITT, also sprich all diejenigen, die in den Behandlungsarmen waren, oder ob waren es alle Patienten, die einen nicht-konvulsiven Anfall in der Baseline-Periode erlitten haben? Das wäre für uns auch noch wichtig zu wissen.

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Vielleicht kommen wir da auf den Punkt. Waren die 61 Anfälle sämtliche Anfälle?

**Herr Fischer:** Das wissen wir eben nicht. Deswegen sagte ich, es wäre gut, wenn Sie es noch einmal überprüfen könnten.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Genau. Wir haben ja eine Analyse, innerhalb derer wir wirklich alle Anfälle anschauen, das heißt, sämtliche Anfälle, die aufgetreten sind, nicht nur die konvulsiven. Die Baseline-Werte, die im Dossier angezeigt sind, waren eben die konvulsiven Anfälle, weil das der Hauptanfallstyp für das Dravet-Syndrom ist, und darauf haben wir uns bezogen.

**Herr Fischer:** Nein, Sie haben beides angegeben: Sie haben die Baseline-Werte sowohl für die nicht-konvulsiven als auch für die konvulsiven angegeben. Wir sprechen jetzt explizit auch für das LGS; aber auch beim Dravet gibt es da gewisse Angaben. Deswegen wäre es einfach für uns für die Auswertung wichtig, wenn Sie das noch mal klarstellen könnten.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ja. – Wir schauen auf jeden Fall noch einmal nach, das liefere ich Ihnen nach. Wir prüfen noch einmal, wie die Zahlen sind; aber ich gehe davon aus, dass die Zahlen schon richtig sind. Es ist in der Tat so, dass wir bei Dravet in der Regel rund 20 Anfälle in den 28 Tagen haben, und bei LGS haben wir deutlich mehr Sturzanfälle, nämlich im Median um die 80 in den 28 Tagen. Da darf man natürlich die beiden Indikationen nicht durcheinanderwerfen.

Ganz generell, um noch auf die andere Frage zu antworten: Ja, es ist jeweils die ITT-Population, die wir uns jedes Mal für die Wirksamkeit angeschaut haben, bei der ITT-Population aber nur diejenigen Patienten, die fachinformationskonform sind, das heißt, die eine Clobazam-Behandlung zu Baseline haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Teupen, dann Herrn Hälbig.

**Frau Teupen:** Vielleicht noch eine kleine Bemerkung: Die Patientenvertretung geht durchaus davon aus, dass die Eltern Profis der Krankheit ihrer Kinder sind und doch im Näherungsbereich sehen können, wann Anfälle auftreten. Also, sie kennen diese Kinder und kennen die Erkrankung ziemlich gut.

Ich habe noch eine Frage an die Praktiker; Sie haben ja gerade etwas zu den mentalen Einschränkungen gesagt: Wie messen Sie das denn in der Praxis? Sind das die gängigen Instrumente, die hier aufgeführt werden? Fehlt Ihnen da noch etwas? Wie ist da Ihre Einschätzung?

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

**Herr Prof. Dr. Brandl (GNP):** Üblicherweise werden die Patienten zumindest in den größeren Zentren auch neuropsychologisch betreut. Die Patienten werden wiederholt mit altersadäquaten Testwerkzeugen getestet; denn es geht ja nicht nur um die Behandlung der Epilepsie, sondern auch darum, wie die Patienten die bestmögliche Ausbildung und Schulform usw. bekommen können, sodass man hier im Sinne einer gewissen Sorgfalt nicht nur auf die Anfälle gucken darf. Die testpsychologische Untersuchung der mentalen Entwicklung dieser Patienten ist bei diesen Krankheitsbildern also Routine. Deswegen wird das relativ verlässlich erfasst.

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

**Frau Teupen:** Konkrete Frage zu CAB, Cognitive Assessment Battery, weil das in der Nutzenbewertung als nicht valide nicht akzeptiert wurde. Deswegen frage ich, was Sie konkret verwenden. – Das ist ein Instrument, das eingesetzt wird?

**Herr Prof. Dr. Brandl (GNP):** Das sind Instrumente, die sich relativ einfach wiederholen lassen und deswegen bei solchen Studien eingesetzt werden. Das sind nicht die Testinstrumente, mit denen wir normalerweise bei solchen Erkrankungen die Entwicklung der Patienten testen. Auch bei den Erwachsenen-Epilepsiestudien ist es häufig so, dass ein sehr reduziertes Testprogramm wie der CDR durchgeführt wird, –

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

**Herr Prof. Dr. Brandl (GNP):** – womit einfach Antikonvulsiva-typische Nebenwirkungen auf die Kognition getestet und erfasst werden. Aber bei dieser Erkrankung haben wir eine massive kognitive Störung im Grundlevel bereits ohne die Medikamente. Deswegen brauchen wir an dieser Stelle einfach eine umfassendere Testung, um die Situation der Patienten zu erfassen. Aber es wäre völlig absurd zu erwarten, dass sich innerhalb von drei Monaten an entwicklungspsychologischen Merkmalen zei-

gen lässt, wenn ein Patient in einer dreimonatigen Behandlungsphase durch weniger Anfälle wirklich kognitiv etwas besser wird. Da können Sie einen Patienten einmal ein Jahr mit einer niedrigeren Anfallsfrequenz behandeln, damit Sie tatsächlich einen Effekt sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Hälbig, dann Herrn Fischer und anschließend Frau Hoffmann, und dann müssen wir auch langsam die Kurve kriegen.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Ich gebe das an Herrn Niemann weiter.

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

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, zum einen nochmals zur Erhebung der Anfallsart. Wenn ich das richtig verstanden habe, gab es noch ein unabhängiges Komitee, das die Anfallstypen reklassifizieren konnte. Wie war da die Übereinstimmung oder wie häufig wurde reklassifiziert?

Zum anderen habe ich noch eine Frage zu den nicht-convulsiven Anfällen. Für die convulsiven haben Sie eine Responderanalyse vorgelegt. Warum haben Sie das für die nicht-convulsiven nicht getan?

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Vielleicht fange ich mit dem zweiten Punkt an. Ich würde dann für den ersten Punkt an meinen Kollegen übergeben.

Wir haben für die nicht-convulsiven Anfälle keine Responderanalysen gezeigt, weil das eben nicht die primäre Indikation für diese Patienten ist. Wir haben das jetzt nachgeliefert; aber man sieht auch in den nachgelieferten Analysen, dass da kein Unterschied herauskommt. Das kann man auch nicht erwarten; denn der Hauptanfallstyp und der primäre Anfallstyp für diese Patienten sind die convulsiven Anfälle. Deswegen drehen sich auch sämtliche a priori definierten Analysen rund um die convulsiven Anfälle.

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

**Herr Dr. Paolillo (GW Pharmaceuticals):** Können Sie bitte die Frage zum ersten Punkt wiederholen?

**Herr Dr. Niemann:** Wenn ich es richtig verstanden habe, war es in den Studien so, dass es ein unabhängiges Komitee gab, das die Anfallstypen reklassifizieren konnte. Da war für mich die Frage: Wie häufig wurde reklassifiziert, wie gut war die Übereinstimmung mit den Betreuern oder mit den Patienten selbst?

**Herr Dr. Paolillo (GW Pharmaceuticals):** Wie gesagt, es gab ein Komitee, das die Eltern und die Betreuenden trainierte, wie sie die Anfälle klassifizieren sollten. Es gab dann sehr selten Reklassifizierungen dieser Anfallsarten von den betreuenden Personen, die klassifiziert haben; von daher war das sehr selten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, Sie können das nicht quantifizieren?

**Herr Dr. Paolillo (GW Pharmaceuticals):** Es lag eher daran, dass ein Arzt anwesend war und eventuell eine andere Meinung hatte. Aber das war, wie gesagt, sehr selten. Ich glaube, hier ist auch wichtig zu betonen: Welche Art Patienten sind das? Das sind überwiegend Kinder, die kognitive Beein-

trächtigungen haben und die demzufolge auch nicht wenig Unterstützung im Alltag brauchen. Es sind dann häufig die Eltern, die bei diesen Kindern sind. Sie haben die Anfälle normalerweise zu Hause oder einfach im Alltag, wenn kein Arzt anwesend ist. Dann stellt sich die Frage: Wie kann ein Arzt die beurteilte Anfallsart reklassifizieren, wenn er oder sie das nicht selber erlebt hat? Von daher ist es, wie schon ein paarmal von verschiedenen Seiten gesagt wurde, wichtig zu betonen: Es sind die betreuenden Personen, die diese Anfälle am besten klassifizieren können, weil sie sie tagtäglich erleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur, damit ich es richtig verstehe: Da hat es keine systematischen Nachbeurteilungen durch irgendein Expertenteam nach Aktenlage gegeben, weil das auch sehr subjektiv wäre. Man kann es ja nicht an irgendwelchen Blutparametern und so etwas klarmachen, sondern man muss sich auf die Schilderung verlassen. Es ist nur im Prinzip Zufall gewesen: Wenn gerade ein Doktor dabei war und die Personen dann erregt gesagt haben: „So, jetzt haben wir einen schweren Anfall“, dann hat er das möglicherweise eingeordnet und es vielleicht ein bisschen zurechtgerückt. Aber es gab keine systematische Überprüfung, die ich mir auch nur sehr schwer vorstellen könnte. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Eine kurze Nachfrage. Es hieß ja: eine Reklassifikation. Das heißt, es war nicht eine nicht mögliche Erstklassifikation, sondern es wurde zumindest laut Plan eine Reklassifikation durchgeführt; das war ja die Frage. Es war a priori vorgesehen, dass ein solches Expertenkomitee existiert. Aber wenn es sozusagen von Ihrer Warte aus eigentlich von Hause aus nicht sinnhaft ist, zu reklassifizieren, wenn derjenige nicht dabei war, dann frage ich mich: Warum wollten Sie eigentlich überhaupt a priori dieses Expertenkomitee haben? Es ging um die Reklassifikation: Es war ja dann praktisch eine Einordnung, die durch ein solches Komitee überprüft werden sollte. Die Frage war, warum sie überhaupt erst eingeführt, aber dann doch scheinbar Ihrer Ansicht nach nicht gemacht wurde.

**Herr Dr. Paolillo (GW Pharmaceuticals):** Es ist ein Standardprozess für solche Studien, dass die Kliniker solche Anfälle am besten beurteilen können, aber, wie gesagt, die Laien sind dann tagtäglich mit den Patienten, nämlich den Kindern, zusammen, und sie müssen dann diese Klassifizierung machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Auf der anderen Seite verstehe ich schon – wie gesagt, Parallelwertungen der Laiensphäre –, dass eine Reklassifizierung keinen Sinn macht, wobei egal ist, ob sie das zuerst einschätzen. Deshalb ist für mich die Frage: Wieso macht man das hier bei einem so speziellen Klientel, obwohl eigentlich klar ist, dass man nach Aktenlage wenig machen kann? – Herr Brandl, Sie erklären es uns.

**Herr Prof. Dr. Brandl (GNP):** Ich war zwar bei der GW-Studie nicht in dem Komitee, aber bei anderen Studien. Es ist so: Normalerweise ist es bei Epilepsien, bei denen multiple Anfallsformen vorkommen oder vorkommen können, so, dass man bei einer Studie mit den Patienten, Eltern oder Care Givern eben einmal durchgeht, wie die Symptomatik der einzelnen Anfälle ist. Diese Symptomatik wird festgehalten, und dann entscheidet der behandelnde Arzt: Das klassifizieren wir beispielsweise als tonischen Sturzanfall. Diese Daten werden von einem Reklassifizierungsteam gereviewt, weil es durchaus sein kann, dass vielleicht in einer individuellen Grenzsituation die Mehrheit der Experten der Meinung ist: Na ja, ob der Sturz dann wirklich tonisch ist oder vielleicht doch atonisch, kann man nicht sicher sagen. Deswegen macht ein solches Reklassifizierungsteam schon Sinn. Aber es kann natürlich immer nur diese Beschreibungsdaten verwerten und schauen, ob sie mit den Kriterien der üblichen internationalen Anfallsklassifikation übereinstimmen oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann haben wir jetzt Herrn Fischer und Frau Hoffmann.

**Herr Fischer:** Erst einmal eine kurze Anmerkung zu den Responderanalysen zu den nicht-convulsiven Anfällen: Sie liegen uns, Stand jetzt, nicht vor. Wir haben keine entdeckt: zu den convulsiven ja, aber zu den nicht-convulsiven nein. Das ist das Erste.

Dann habe ich noch eine Frage zu dem globalen Eindruck der Veränderung, kurz dem CGIC. Wie in der Nutzenbewertung auch schon beschrieben, bestanden bei dem Endpunkt CGIC Diskrepanzen zwischen den Angaben im Modul 4 und den nachgereichten Datenauswertungen. Die Beschriftungen zu den Ergebnissen waren in den Dokumenten für die Placebo- und die Behandlungsgruppe vertauscht, wie es auch bei Vineland-II und beim QOLCE der Fall war. In den schriftlichen Stellungnahmen erfolgte von Ihrer Seite eine Klarstellung für den Vineland und den QOLCE, jedoch nicht für den CGIC. Welche Angaben bzw. Tabellenbeschriftungen sind denn jetzt letztendlich korrekt, die aus den M 4 oder diejenigen aus den nachgereichten Unterlagen?

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ja, vielleicht zur Richtigstellung: Responderanalysen für die nicht-convulsiven Anfälle haben wir nicht. Wir haben die Differenz der medianen Anfallshäufigkeiten dargestellt und dann nicht noch einmal explizit Responderanalysen; sie hatten Sie auch nicht angefordert. Wir können sie noch nachliefern, wenn Sie möchten. Aber man sieht da wahrscheinlich auch keine Effekte, weil es eben nicht der zentrale Anfallstyp ist, sodass man hier auch nicht davon ausgehen kann, dass hier großartig signifikante Ergebnisse zustande kommen.

Zum CGIC: Die Daten im Modul 4 sind definitiv richtig. Ich werde noch einmal prüfen, wie es mit den nachgereichten Dokumenten aussieht. Aber das kann ich nur prüfen; das schreibe ich dann mit dazu. Die Daten von Modul 4 sind definitiv richtig. Die nachgelieferten Dateien haben wir unter relativem Zeitdruck nachgeliefert. Es kann sein, dass eben bei dem CGIC auch die beiden Überschriften vertauscht sind; aber das prüfen wir.

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

**Herr Fischer:** Genau. Danke erst einmal für die Klarstellung. – Noch eine zweite Frage zum CGIC: Da haben Sie auch Responderanalysen durchgeführt, und dabei sind im Anwendungsgebiet A, dem Dravet-Syndrom, nicht alle der 45 Patienten im Studienarm laut Angaben im Modul 4 – das ist Nummer 41 – berücksichtigt worden. Da ist zuerst einmal die Frage, warum das so ist; denn Sie beschreiben ja auch, dass fehlende Werte mit LOCF, also Last observation carried forward, ersetzt wurden. Können Sie dazu kurz noch etwas sagen?

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** In der Tat ist es so, LOCF wurde nur angewendet, wenn die Baseline-Daten vorlagen. Wenn die Baseline-Daten fehlen, können wir da nichts ersetzen oder haben wir nichts ersetzt, so wie es auch im SAP für die Studie definiert war. Die Analysen sind genauso gemacht worden wie für den Studienreport; keine Änderungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch einmal Frau Hoffmann.

**Frau Hoffmann:** Ich habe noch eine Nachfrage zu einem Endpunkt. Sie haben uns Daten zur epilepsiebedingten Hospitalisierung nachgereicht. Da würde ich zum einen gerne wissen: Können Sie sagen, wie sie operationalisiert ist? Im Studienbericht steht eben nur, dass das nach Meinung des Prüfarztes erfolgte. Zusätzlich gibt es einen Hinweis, dass auch da diese Daten im Anschluss noch

einmal bereinigt, also nochmals verändert wurden, weil sie den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zugezählt wurden. Also, da ist noch einmal eine Korrektur erfolgt. Ich möchte jetzt gerne wissen: Sind die Daten, die Sie uns nachgereicht haben, schon bereinigt oder nicht? Es ist auch nicht ganz klar, ob der Zeitraum nur den Behandlungszeitraum umfasst oder auch das Ausschleichen des Wirkstoffs. Das ist nicht ganz ersichtlich. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen?

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Sehr gerne. – Es sind die bereinigten Daten, die finalen Daten, die bereinigt sind. Zum Zeitraum: Das ist der Behandlungszeitraum, also wirklich die 12-Wochen-Intervalle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Haben wir es dann? – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Es hört sich jetzt ein bisschen ambig an: „final bereinigt“. Die Frage war ja durchaus, dass da irgendetwas herausgerechnet worden ist. Ist da irgendetwas herausgerechnet worden, oder was wurde bei diesen Daten bereinigt?

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** „Bereinigt“ heißt in diesem Fall, dass noch einmal geprüft wurde, weswegen die Patienten dann ins Krankenhaus gekommen sind: War es eine epilepsiebedingte Hospitalisierung?

Ich fange einmal andersherum an: Im Fragebogen für den Patienten wurde erhoben, ob ein Patient epilepsiebedingt ins Krankenhaus gekommen war. Dabei wurde bei der Datenprüfung festgestellt, dass nicht alle Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt ins Krankenhaus kamen, wegen einer Epilepsie dorthin kamen, und das wurde bereinigt. Das heißt, es wurde geprüft, ob die Patienten einen epileptischen Anfall hatten, weswegen sie dann ins Krankenhaus kommen mussten, oder ob das nicht der Fall war. Das heißt, die Daten wurden dahin gehend bereinigt, also korrigiert, ob die Hospitalisierung wirklich epilepsiebedingt war oder einen anderen Grund hatte. Wenn es einen anderen Grund gab, dann wurde das wieder herausgenommen; war es Epilepsie, dann ist das natürlich darin geblieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, während des Anfalls ist dann der Blinddarm entzündet, den haben Sie herausgerechnet. Und wenn sie sich beim Anfall den Kopf aufgeschlagen haben, dann war es epilepsiebedingt. Machen wir es einmal so. Das verstehen wir alle, das ist auch methodisch sauber.

Dann bitte ich jetzt den pharmazeutischen Unternehmer, die letzte Stunde noch mal locker-flockig zusammenzufassen; wenn Sie das möchten, also die für Sie wichtigen Punkte jetzt noch einmal zusammenzufassen.

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Meine Damen und Herren! Ich möchte mich für die offene Diskussion am heutigen Nachmittag bedanken. Ich hoffe, wir konnten Ihre Fragen weitgehend beantworten. Für uns war es hier noch einmal wichtig, in den Dialog mit Ihnen zu treten, weil wir aus unserer Sicht Epidyolex für einen wesentlichen Bestandteil einer verbesserten Versorgung dieser schwer betroffenen Patienten halten.

Zusammenfassend gab es für mich zwei Schwerpunkte, um die es heute Nachmittag ging. Das war auf der einen Seite der Schweregrad der besprochenen Epilepsieformen; auf der anderen Seite gab

es viele Diskussionen über die zugelassene und empfohlene Standarddosis. Zum letzten Teil möchte ich von unserer Seite noch einmal betonen, dass jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/d bis zur maximal zugelassenen Höchstdosis von 20 mg/kg/d nur in Einzelfällen und unter Berücksichtigung des individuellen Patientennutzens und -risikos erfolgen soll. Daher sehen wir die Patienten, die in den Studien direkt auf 20 mg/kg Körpergewicht eingestellt wurden und randomisiert wurden, als nicht bewertungsrelevant.

Zum Schluss möchte ich noch einmal auf die Situation der schwer beeinträchtigten Patienten eingehen. Wir sprechen über Patienten mit behandlungsresistenten Epilepsien. Patienten und Eltern bzw. Betreuer sind hochgradig durch Einschränkungen im Alltag bei meist täglichen Anfällen belastet. Die Verbesserung durch Epidyolex für die Patienten liegt vor allem in der besseren Anfallskontrolle bei diesen Patienten ab dem zweiten Lebensjahr, nachgewiesen durch randomisierte kontrollierte Studien. Daher sehen wir einen quantifizierbaren Zusatznutzen für Epidyolex in beiden Anwendungsgebieten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns hier doch so ausführlich Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was wir jetzt an Erkenntnissen gewonnen haben, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. – Ich bitte Sie, Herr Schwenke, sich einfach nochmals die Beschriftung der Dinge anzugucken, Modul 4, damit wir das dann wissen. Auf dieser Basis werden wir denn beraten. – Danke, dass Sie da waren. Somit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 16:12 Uhr