

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Cannabidiol (D-595 + D-596)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Februar 2021  
von 11:17 Uhr bis 12:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GW Pharmaceuticals:**

Herr Dr. Harms

Herr Dr. Weigel

Herr Dr. Schwenke

Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Zogenix GmbH:**

Frau Sturm

Herr Prof. Dr. Hipp

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Schneider

Herr Dr. Goldmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Frankfurt:**

Herr Prof. Dr. Strzelczyk

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) + Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN):**

Herr Prof. Dr. Hamer

Angemeldeter Teilnehmer des **Bonifatius Hospital Lingen:**

Herr Prof. Dr. Kurlemann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:17 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Cannabidiol in Kombination mit Clobazam zur Behandlung von Krampfanfällen bei Patienten ab zwei Jahren mit dem Dravet-Syndrom oder dem Lennox-Gastaut-Syndrom, hier konkret eine Neubewertung nach Fristablauf bei einem Orphan Drug. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA, hier namentlich der Fachberatung Medizin, vom 15. Januar 2021. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen GW Pharmaceuticals als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Professor Dr. Strzelczyk von der Uniklinik in Frankfurt, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herr Professor Kurlemann, Neuropädiatrie Bonifatius Hospital Lingen, Eisai GmbH, Zogenix GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Ich rufe deshalb die gemeldeten Teilnehmer auf. Für GW Pharmaceuticals müssten da sein Herr Dr. Harms, Herr Dr. Weigel, Herr Dr. Schwenke und Herr Professor Dr. Neubauer, von den Klinikern müssten da sein Herr Professor Strzelczyk von der Unimedizin Frankfurt, Herr Professor Rascher und Herr Professor Lempert von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Professor Hamer, Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Herr Professor Brandl.

(Zuruf: Nein, Herr Brandl musste sich entschuldigen, konnte akut nicht da sein.)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann ist er gestrichen. – Dann Herr Professor Kurlemann, Lingen, Frau Sturm und Herr Professor Hipp von Zogenix, Frau Dr. Schneider und Herr Dr. Goldmann von Eisai und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung oder insgesamt des Wirkstoffes einzugehen, und dann würden wir unsere Frage-und-Antwort-Runde machen. Wer macht das für GW Pharmaceuticals?

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Das werde ich übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, Herr Harms, bitte.

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns Gelegenheit geben, im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung von Epidyolex im Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom Stellung zu nehmen. Lassen Sie mich kurz mein Team vorstellen: Das sind Herr Dr. Weigel, der unsere medizinische Abteilung vertritt, Herr Dr. Schwenke für Fragen zu methodischen und statistischen Aspekten und Herr Professor Neubauer, zuständig für Epidemiologie und Kosten. Mein Name ist Lutz Harms, und ich bin Geschäftsführer der GW Pharma in Deutschland.

Im Fokus der heutigen Diskussion steht für uns die Befristungsaufgabe der Erstbewertung des G-BA aus dem Jahr 2020. Wie tragen die neu eingereichten Daten der zugelassenen Höchstdosis von 20 mg/kg/d zur Evidenzlage sowie der Zusatznutzenbewertung von Epidyolex bei? Der G-BA hat in seinem befristeten Beschluss zur empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/d Epidyolex in beiden Anwendungsgebieten festgestellt, dass sich Vorteile ergeben, die im Ausmaß als beträchtlich bewer-

tet wurden. Zudem wurde festgestellt, dass es sich bei dieser Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation um die regelhafte Dosierung handelt. Der G-BA hat den Beschluss dabei auf sechs Monate befristet und den Zusatznutzen nicht formal quantifiziert, da für ihn bewertungsrelevante Daten zur Dosierung von bis zu 20 mg/kg/d nicht vorlagen. Diese Daten wurden nun mit Ablauf der Befristung von uns eingereicht.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung liegen für jedes der beiden zugelassenen Krankheitsbilder jeweils zwei randomisierte kontrollierte Studien vor. In diesen Studien konnte für beide Erkrankungen eine signifikante und patientenrelevante Reduktion der epileptischen Anfälle gezeigt werden. Dies gilt sowohl für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/d als auch für die zugelassene Höchstdosis von 20 mg/kg/d. Für letztere liegen zudem Metaanalysen aus den zwei zulassungsbegründenden randomisierten Studien im Dossier vor. Es wurde dabei eine Vielzahl an Operationalisierungen der epileptischen Anfälle und weiterer patientenrelevanter Endpunkte dargestellt. Diese belegen in beiden Anwendungsgebieten für beide Dosierungen jeweils konsistent die hohe Wirksamkeit von Epidyolex.

Nun jedoch konkret zur Wirksamkeit der 20 mg von Epidyolex: Beim Dravet-Syndrom sprechen wir von im Median zehn bis 18 konvulsiven Anfällen im Basiszeitraum von 28 Tagen – trotz Behandlung der Patienten mit mehreren Antiepileptika. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom sprechen wir im selben Zeitraum von im Median 65 bis 83 Sturzanfällen. Durch Epidyolex konnten in beiden Dosierungen unter anderem in den Endpunkten konvulsive Anfälle, längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle, globaler Betreuerindruck der Veränderung oder auch Sturzanfällen statistisch signifikante Vorteile gezeigt werden. Hier sind die 20-mg- und die 10-mg-Dosierung also vergleichbar und zeigen beide einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Nun zum Sicherheitsprofil von Epidyolex: Das Sicherheitsprofil unterscheidet sich in den beiden untersuchten Dosierungen qualitativ nicht. In den Oberkategorien besteht auch bei der 20-mg-Dosierung nur für den Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein signifikanter Nachteil für Epidyolex, wohl gemerkt versus Placebo. Dies wird dadurch relativiert, dass Patienten gemäß Fachinformation nur nach Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos eine Dosierung über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg hinaus bis maximal 20 mg/kg/d erhalten sollen. Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen mit der Höchstdosis stellen damit eher ein theoretisches Szenario für die Verträglichkeit dar. In den randomisierten Studien wurden alle Patienten auf 20 mg/kg/d randomisiert und sollten auf dieser Dosis gehalten werden.

In der klinischen Routine jedoch wird dagegen im Einzelfall erwogen, ob eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg/kg/d sinnvoller erscheint. Bei einer solchen Einschätzung wird dann hochtitriert und überwacht, welche Dosierung die ideale für den Patienten darstellt, bei Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos. Ein Abbruch der Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ist damit deutlich weniger häufig zu erwarten, als in den Studien zu sehen war; in denen alle Patienten auf die Höchstdosis titriert werden sollten. Die Studiendaten sind daher eine sehr konservative Abschätzung der Sicherheitsendpunkte. Zudem sind durch die Applikationsform als Flüssigarzneimittel individuelle Dosierungen zwischen 10 und 20 mg/kg/d möglich. Die Titration erfolgt, beginnend mit einer Dosierung von 5 mg/kg/d, auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg. Eine weitere Erhöhung der Dosis erfolgt unter Abwägung von Wirksamkeit und Sicherheit. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wird die Dosis wieder reduziert, sodass der Patient individuell von den Vorteilen der Therapie profitiert.

Ich möchte nun zum Schluss kommen. Aus Sicht von GW ändert sich in beiden Anwendungsgebieten die Bewertung der Gesamtschau nicht. GW sieht auch mit Berücksichtigung der Ergebnisse zur Höchstdosis weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund beträchtlicher Vorteile für die emp-

fohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/d. Deren Datenlage ist seit der Erstbewertung unverändert. Für die Höchstdosis von 20 mg/kg/d, die hier zur Diskussion stehende Befristungsaufgabe, liegen jeweils zwei randomisiert kontrollierte Studien vor, mit Metaanalysen je Anwendungsgebiet, die im aktuellen Dossier erstmals detailliert dargestellt sind und in der Stellungnahme um einzelne Aspekte ergänzt wurden. Diese Daten bestätigen die signifikante und patientenrelevante Reduktion der Anfälle, auch für diejenigen Patienten, bei denen Epidyolex gemäß Fachinformation patientenindividuell über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/d hinaus bis maximal zur Höchstdosis von 20 mg/kg/d titriert wird. Das Sicherheitsprofil stellt dabei keinesfalls den beträchtlichen Zusatznutzen von Epidyolex infrage. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Harms, für diese Einführung. Sie haben darauf hingewiesen, dass Sie eine hohe Wirksamkeit beider Dosierungen sehen. Sie haben auch ausgeführt, dass das Sicherheitsprofil beider Dosierungen aus Ihrer Sicht jedenfalls vergleichbar sei, weil sich die praktische Versorgungssituation etwas anders darstelle als die Studiensituation. Trotzdem – aus meiner Sicht – eine Frage an die Fachexperten: Wie sind die teils signifikanten Nachteile in den Nebenwirkungen bei der jetzt neu bewerteten 20-mg-Dosierung aus Ihrer Sicht im Vergleich zu den unstrittig gegebenen Vorteilen in den Morbiditätspunkten zu bewerten? – Erster Teil.

Zweiter Teil: Ist die Studiendauer von 14 Wochen im Anwendungsgebiet aus Ihrer Sicht zur Beurteilung der langfristigen Effekte ausreichend? Das würde mich interessieren, weil wir, wie gesagt, in der Studie die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und anderer Dinge sehen. Herr Harms hat eben gesagt, in der Versorgungsrealität wird das nie so laufen wie im Studiensetting. Wie schätzen Sie das ein? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Ich glaube, es sind ganz wichtige Fragen, die da aufgekomen sind und die wir zum Teil schon bei der ersten Anhörung diskutiert haben. Es ist in der Epileptologie und in der Behandlung einzelner Patienten weiterhin so, dass wir nicht nur die Auswahl der Substanz, sondern auch die Dosis ganz individuell regeln müssen. Wir lassen uns da von Wirkung und Nebenwirkung oder auch von der Abwägung einer Balance zwischen beiden Dingen leiten. Es ist nicht nur dem Cannabidiol, sondern allen Antikonvulsiva gemein, dass dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten können. Das ist durchaus ein Kriterium, das wir uns als Behandler in den Studien anschauen, dass mit steigender Dosierung die Nebenwirkungsrate hochgeht; aber auch häufig – oder zumindest, das wollen wir sehen –, dass eine dosisabhängige Wirkung da ist. Es bleibt im Einzelfall die individuelle Abwägung, welche Dosis die beste Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkungen gibt oder sie ungünstig sind und deshalb der Patient von diesen Substanzen abgesetzt wird. Deshalb ist für uns wichtig, auf der Seite der Behandler eine große Bandbreite an Dosierungen zur Hand zu haben, um individuell die optimale Lösung zu finden: von ganz niedrig – manche betroffene Menschen sprechen auch auf Niedrigdosierungen sehr schön an, manche brauchen Höchstdosen, ohne dass darunter große Nebenwirkungen auftreten.

Also, für uns ist es wichtig, zum einem – – Ja, höhere Dosierungen werden ein höheres Potenzial an Nebenwirkungen haben. Da macht Cannabidiol keine Ausnahme, im Gegenteil, man sieht es sehr deutlich. Auf der anderen Seite brauchen wir für den individuellen Fall einen großen Dosierungsrahmen, um die richtige Dosierung für das Individuum zu finden. Das Letzte ist, und das haben Sie, glaube ich, eben mit der Studiendauer angesprochen: Es ist ein altes Problem, dass wir eine chronische Erkrankung behandeln und über Jahre, manchmal oder häufig über Jahrzehnte behandeln, und diese Langzeitverträglichkeit sowohl beim Erwachsenen – ich bin Erwachsenenepileptologe – als umso mehr bei Kindern und Jugendlichen, bei denen sich der Organismus noch entwickelt, in diesen

Studien schlecht abgebildet wird und dass es weiterhin einer hohen Vigilanz der Behandler bedarf, um Langzeitnebenwirkungen nicht zu übersehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hamer. – Jetzt habe ich Herrn Professor Kurlemann und dann Herrn Professor Strzelczyk. – Herr Kurlemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kurlemann (Bonifatius Hospital Lingen):** Ich möchte das bestätigen, was Herr Hamer gesagt hat. Gerade für das Kindesalter – und ich bin Kinderepileptologe – ist es von großer Bedeutung, dass wir in kleinen Aufdosierungsschritten auch über die empfohlene, zunächst einmal zugelassene Höchstdosis hinausgehen. Gerade bei diesen schwer verlaufenden Epilepsievarianten bezüglich des Lennox-Gastaut-Syndroms ist es wichtig, einmal zu beweisen, ob die Höchstdosis, die man dann individuell herausschraubt, einen Effekt hat – oder nicht, damit man die Therapie wieder verlassen kann. Vom Nebenwirkungsspektrum her ist zu sagen: Aufgrund meiner langjährigen klinischen Erfahrung in der Therapie sowohl mit Cannabis als auch Cannabidiol ist gerade bei diesen öligen Lösungen die gastrointestinale Nebenwirkung bei den hohen Dosen der möglich begrenzende Faktor. Wenn der eintritt und die Kinder bekommen bei den hohen Dosen diese Nebenwirkung, dann muss man die Therapie beenden. Ansonsten ist die Substanz vom Handlingverfahren her sehr sicher und gut zu händeln. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kurlemann. – Herr Professor Strzelczyk, Unimedizin Frankfurt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Unimedizin Frankfurt):** Ich kann mich den Kollegen anschließen, dass die hohe Bandbreite an möglicher Dosierung wichtig ist. Wenn wir in die klinische Praxis gehen, ist relativ klar, dass die initiale Zieldosierung 10 mg/kg Körpergewicht ist, weil wir damit wenige Nebenwirkungen haben. Vor allem treten in der Regel keine Diarrhöen, keine Interaktionen und auch keine Leberwerterhöhungen auf. Das heißt, das ist eigentlich in der klinischen Praxis der Hauptpunkt, wo hintertriert wird. Dann ist noch eine Frage der Effektivität ausstehend, also brauchen wir noch mehr an Medikation. Bezüglich persistierender Anfälle geht die Dosierung Richtung 20 mg. Das ist aber nach bisherigen klinischen Erfahrungen eher in Einzelfällen der Fall, sodass häufig 10 mg bleiben oder andosiert werden.

Zu der Studiendauer ist zu sagen, zwölf oder 14 Wochen ist das Typische für Zulassungsstudien bei Epilepsien. Wir haben aber mittlerweile Open-Label-Extensions-Daten für das Medikament, und da sehen die Retentionsdaten auch langfristig gut aus, was ein Maß aus Effektivität und Verträglichkeit ist. Das heißt, da gehen wir davon aus, dass sich das auch im langfristigen Alltag umsetzen lässt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Strzelczyk. – Herr Professor Lempert von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Bitte schön, Herr Lempert.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Wir haben in unserer Stellungnahme am Ende nur von einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gesprochen, und das, weil wir glauben, dass die Datenlage doch nicht ganz zureichend ist. Wir erkennen natürlich an, dass in dem Studienzeitraum eine Senkung der Anfallshäufigkeit von 20 bis 30 Prozent relevant ist, gerade bei diesen schwer therapierbaren Epilepsiesyndromen. Aber die Behandlungsdauer von 14 Wochen ist doch relativ kurz, vor allem, wenn man sich vor Augen führt, dass das Medikament hauptsächlich dadurch zu wirken scheint – zumindest laut EMA-Bericht –, dass die Konzentration von Clobazam um das Zwei- bis Vierfache angehoben wird. Wir wissen, dass bei einer mehrere Monate überschreitenden Therapiedauer in der Gruppe der Ben-

zodiazepine auch Toleranzeffekte auftreten. Deshalb wäre es hier besonders relevant gewesen, einen längeren Studienzeitraum zu haben, zumal die EMA für Epilepsiemedikamente eigentlich zwölf Monate vorgibt.

Der zweite Punkt, wo wir die Datenlage unzureichend finden, sind die schweren Nebenwirkungen, die nur dann aufgeführt wurden, wenn sie 10 Prozent überschreiten. Das war nur in einem dieser Studienarme der Fall, da gab es bei vier Beteiligten Pneumonien. Das ist schon erstaunlich, weil es eigentlich eine jüngere Patientengruppe ist, bei der man keine Pneumonien oder vielleicht mal eine erwartet. Da wäre es sehr interessant, von den anderen Studienarmen zu wissen, wie häufig diese Nebenwirkung aufgetreten ist. Das andere: Relativ häufig gab es Sedierungseffekte; auch das ist ein Hinweis darauf, dass die Wirkung im Wesentlichen über eine Erhöhung des Clobazams kommt, auch die Pneumonien. Wir wissen um die atemdepressive Wirkung der Benzodiazepine. Das ist erst einmal ein Risikosignal, dem man weiter nachgehen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lempert. – Jetzt ergänzend dazu Herr Professor Rascher, auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann vom pharmazeutischen Unternehmer Herr Schwenke dazu – ich nehme an, zu den 14 Wochen – und dann Frau Teupen mit einer Frage. – Herr Professor Rascher, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich wollte nur ergänzen, was Herr Lempert gesagt hat. Die Sicherheitsbedenken sind nicht unerheblich, da wir doch einen Anhalt dafür sehen, dass die Kombination der beiden Substanzen sediert und Pneumonien hervorruft. Das ist etwas, was man sicherlich als Effekt einer antiepileptischen Therapie in der Wirksamkeit gegenhalten muss, wenn man diese schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen sieht. Das andere, was ich noch einbringen wollte, ist der primäre Endpunkt mit Sturzanfällen. Da habe ich eine Frage an die Firma. Gibt es Daten dazu, wie oft Sturzanfälle wirklich zu einem Unfall und zu einer Verletzung geführt haben? Das wären doch harte Endpunkte. Gibt es dafür Daten? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt kommt Herr Schwenke, dann Frau Teupen, dann Herr Gehrman.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Vielen Dank. – Das waren drei Punkte, die ich gerne bearbeiten wollen würde, nämlich die Studiendauer, dann die schweren unerwünschten Ereignisse und der primäre Endpunkt bei Sturzanfällen. Beginnen wir mit den 14-Wochen-Daten bzw. dem RCT mit einer Dauer von 14 Wochen. In der Tat ist es so: Es gibt eine EMA-Guideline, wie Studien in der Epilepsie durchzuführen sind. Unter anderem steht da, dass man mindestens 12-Wochen-Daten aus einer RCT braucht und dass man insgesamt Sicherheitsdaten für 52 Wochen liefern muss. Genauso ist auch das Studienprogramm aufgesetzt. Das heißt, es gibt RCTs mit einer Studiendauer von 14 Wochen, insgesamt vier Stück an der Zahl.

Dazu gibt es eine Langzeitsicherheitsstudie, in die alle Patienten überführt wurden, die in diese Langzeitstudie aufgenommen werden wollten. In diese Langzeitbeobachtung sind über 90 Prozent der Patienten aus den vier Studien in eingegangen. Hier sieht man – das steht auch im EPAR –, die Wirksamkeit über die 52 Wochen war völlig adäquat. Es sind von den knapp 280 Patienten gerade einmal 18, die wegen unerwünschter Ereignisse aus der Langzeitbeobachtung ausgeschieden sind. Das heißt von der Sicherheit – zumindest von der Datenlage her – ist alles im grünen Bereich. Die EMA hat dem zugestimmt, die Evidenzlage war völlig ausreichend für die Zulassung und gerade durch die 52-Wochen-Daten aus einer, muss man zugeben, einarmigen Langzeitsicherheitsstudie, die in die-

sem Rahmen nicht betrachtet wird, weil man keine vergleichenden Daten hat, aber hier sieht man eine gleichbleibend stabile Wirksamkeit.

Zu den schwereren unerwünschten Ereignissen möchte ich noch sagen: Im Dossier sind die schweren unerwünschten Ereignisse mit einer Inzidenz von 5 Prozent und mehr dargestellt, nicht 10 Prozent. 5 Prozent entsprechen den Regeln, wie es der G-BA in der Verfahrensordnung vorgegeben hat. Zu den einzelnen unerwünschten Ereignissen kann ich nur die Zahlen bestätigen, die im Modul IV bzw. in der Stellungnahme stehen.

Dann noch zum primären Endpunkt Sturzanfälle: Hier ist es so, dass nicht erhoben wurde, wenn die Patienten Folgen eines Unfalls haben, weil, so viel ich als Methodiker das zumindest weiß, die meisten Patienten Schutzmaßnahmen haben, seien es Helme, sei es, dass sie im Rollstuhl festgeschnallt sitzen, sodass ein Sturzfall nicht zwangsläufig zu einem Unfall führt, sondern wenn sie nicht diese Sicherheitseinrichtungen hätten, dann zu einem Unfall geführt hätten. So ist zumindest der Endpunkt erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schwenke. – Jetzt hat sich vom pharmazeutischen Unternehmer noch Herr Dr. Weigel gemeldet. Herr Weigel, ich nehme an, es ist auch dazu. Dann hätte ich Frau Teupen und Herrn Gehrmann. – Bitte schön, Herr Dr. Weigel.

**Herr Dr. Weigel (GW Pharmaceuticals):** Ich wollte noch eine Ergänzung zu dem angesprochenen Punkt der aufgetretenen Nebenwirkungen, Sedierung, Somnolenz, speziell unter der Kombination von Cannabidiol und Clobazam geben. Wenn Cannabidiol und Clobazam gemeinsam angewendet werden, treten bidirektionale pharmakokinetische Wechselwirkungen auf. Im Endeffekt können erhöhte systemische Werte dieser Wirkstoffe zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen. Dazu zähle ich den Komplex von Somnolenz und Sedierung, die in der Fachinformation als sehr häufig angegeben sind. Als praktischen Effekt oder Rat möchte ich noch hinzufügen, dass laut Fachinformation empfohlen wird, wenn unter der Kombination von Clobazam mit Cannabidiol Somnolenz oder Sedierung auftreten, sollte eine Verringerung der Clobazam-Dosis in Betracht gezogen werden. Soweit ich Feedback und praktische Behandlungserfahrungen erfahre, ist mit diesem Prozedere dem Komplex Sedierung/Somnolenz therapeutisch entsprechend gut beizukommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Weigel. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Herrn Gehrmann, Frau Frank und Herrn Niemann. – Bitte schön, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage, die gerade kurz angesprochen wurde, und zwar ging es um die sturzbezogenen Endpunkte, insbesondere um die potenziellen Stürze, die in der Nutzenbewertung nicht ausgewertet wurden. Wir hätten die Frage um Einschätzung an die Praktiker, wie Sie diese Endpunkte bewerten würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. Wer möchte? – Herr Professor Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Vielleicht von der Erwachsenenenseite her: Wenn wir uns die Therapieziele bei Epilepsien anschauen, ist Anfallsfreiheit von jeglicher Art von Anfällen das oberste Ziel. Das liegt beim Dravet-Syndrom und beim Lennox-Gastaut-Syndrom, weil das sehr schwere Epilepsien sind, zurzeit leider nicht im realistischen Therapieziel. Aber es gibt durchaus Aspekte, wo wir sagen, in diesem Bereich, in dem wir Anfallsfreiheit nicht als realistisches Therapieziel definieren können oder noch nicht definieren können, geht es darum, Anfallsschwere zu mildern.



Wenn man sich die Studienlage zur Anfallsschwere anschaut, gibt es durchaus Daten, die belegen, dass eine Anfallsschwere etwas ist, was die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beeinflusst. Ich rede vor allem über den Erwachsenen Sektor. Vielleicht kann später auf pädiatrischer Ebene ein Pädiater dazu noch kommentieren. Anfallsschwere bedeutet in der Regel, im Erwachsenen Sektor bilateral tonisch-klonische Anfälle, also die Grand-Mal-Anfälle, zu reduzieren. Das ist etwas, was auch mit der Mortalität korreliert: Je weniger Grand-Mal-Anfälle wir haben, desto kleiner ist die Mortalität. In diesem besonderen Fall, wo Sturzanfälle auch bei Erwachsenen häufiger zu Verletzungen führen und das vielleicht auch als Maß, wenn man zum Beispiel die *Burden of Disease*, also die Anfallslast oder die Last der Erkrankung misst, dann könnte man zum Beispiel sagen, Sturzanfälle, die zu einer Krankenhauseinweisung geführt haben, Sturzunfälle, die zu einer Vorstellung in einer Notfallaufnahme geführt haben. Es gibt durchaus dort Ansätze, die diesen Weg gegangen sind, um das in irgendeiner Weise zu operationalisieren. Aber es sind Sturzanfälle mit Verletzungen, sicher eine der Anfallsformen, aber eben nur eine der Anfallsformen, die die Lebensqualität signifikant im Erwachsenenalter beeinträchtigen können, gerade, wenn sie zu Verletzungen führen, die eine stationäre oder ambulante akute ärztliche Vorstellung nach sich ziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Strzelczyk und dann Herr Kurlemann für die pädiatrische Sicht. – Herr Strzelczyk, bitte.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Unimedizin Frankfurt):** Ich kann mich Herrn Hamer nur anschließen, dass die Sturzanfälle eine besondere Bedeutung haben. Wir haben in Deutschland selber Kinder mit Dravet-Syndrom untersucht, in der Studie 100 Patienten. Dort haben wir in der allgemeinen Dravet-Population schon eine sehr häufige Hospitalisierung aufgrund von Sturzanfällen gesehen. Wir wissen, dass in den Studien in der Regel stärker Betroffene eingeschlossen sind. Das heißt, da gehen wir mindestens bei 20 bis 30 Prozent von einer Hospitalisierung pro Jahr aus. Das heißt, es ist ein wirklich wichtiger Endpunkt, der, wie Herr Hamer schon andeutete, mit der Lebensqualität der Kinder und ganz wichtig auch der Eltern direkt verbunden ist. Es hat auf beides einen Einfluss. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Strzelczyk. – Herr Professor Kurlemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kurlemann (Bonifatius Hospital Lingen):** Ich kann mich als Kinderepileptologe den beiden Vorrednern nur anschließen und noch mal betonen, was Herr Strzelczyk schon gesagt hat: Die Pädiater haben nicht nur die Lebensqualität des Kindes im Auge, sondern auch ganz besonders die Lebensqualität der Familie, sprich der Mütter. Da ist es wirklich von großer Bedeutung, wenn zum Beispiel die Sturzanfälle bei einem dieser beiden Syndrome halbiert oder signifikant vermindert werden. Da nimmt die Lebensqualität der Mütter extrem zu, und das ist von extrem großer Bedeutung für uns. Wir sehen das Kind und die Gesamtfamilie, das ist einfach die besondere Situation im Kindesalter.

Ich möchte noch kurz zur Nebenwirkung der Pneumonien sagen: In meiner langjährigen Cannabis-Erfahrung habe ich nicht ein einziges Kind mit einer Pneumonie unter CBD plus Benzodiazepin gesehen. Erstens werden die Kinder durch die Mütter extrem gut beobachtet – ich kann nur für die Kinder und als Kinderneurologe sprechen –, die melden sich sofort, wenn es irgendeinen Anflug einer Veränderung des Gesamtbefindens gibt. Das steht nicht so im Fokus der Nebenwirkungen, dass wir Angst vor Infektionen in der Kombination CBD und Benzodiazepin oder überhaupt in der Therapie mit Benzodiazepin haben. Das ist im Erwachsenenalter eine andere Situation. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kurlemann. – Frau Teupen, Nachfrage dazu.

**Frau Teupen:** Vielleicht noch eine kurze Nachfrage, weil ich denke, die Sturzanfälle – gerade wenn sie schwere Verletzungen nach sich ziehen – sind relevant. In der Nutzenbewertung ist das Problem, dass in diesem Endpunkt auch die potenziellen Stürze aufgenommen werden, also die, die im Prinzip zu einem schweren Unfall führen könnten. Es wird gesagt, dass das im Prinzip nicht ausreichend dargelegt wurde. Ist das etwas, was dann wesentlich ist? Merken das die Patienten oder Patientinnen? Wissen die Eltern: Jetzt könnte etwas kommen, das zu einem Sturz führen könnte? Ist auch dieser potenzielle Sturz etwas, das Sie in Ihrer Praxis erleben oder bewerten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Strzelczyk und dann Herr Rascher.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Unimedizin Frankfurt):** Ich habe zu Ihrer Frage eine Publikation zu den Dravet-Kindern herausgesucht. Es waren in zwölf Monaten insgesamt 36 von 93 Kindern, also 39 Prozent der Kinder hatten Verletzungen aufgrund der Anfälle. Ich denke, das gibt Ihnen vor, dass das relevant ist und dass das die Patienten und die Mütter oder beide Eltern, aber die Mütter sind die Hauptlastträger, beeinflusst. Da gibt es, glaube ich, gar keine Frage. Ob es nun potenziell oder nicht potenziell ist, ist eine andere Frage. Ich glaube, es spielt eine Rolle, wenn so etwas im Rollstuhl passiert, aber wir haben die Kinder in Werkstätten, in Schulen, und wir möchten die dort auch nicht an den Rollstuhl binden. Das möchte ich zu bedenken geben. Wir versuchen, die Lauffähigkeit der Kinder mit jeglichen Mitteln zu erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Rascher und dann Herr Professor Lempert.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Zu den Sturzanfällen: Es wurde jetzt gesagt, dass die Patienten dann doch in den Kliniken landen, aber wie ich die Daten gesehen habe, haben wir bei den epilepsiebedingten Hospitalisierungen keinen Unterschied zwischen Placebo und der Studienmedikation. Kann jemand dazu Stellung nehmen, warum das nicht gezeigt worden ist? Unbestritten sind die sekundären Endpunkte sehr schön aufgearbeitet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. Wer möchte vom pU zu der Frage etwas sagen? – Herr Dr. Weigel, bitte.

**Herr Dr. Weigel (GW Pharmaceuticals):** Zwei Aspekte zu den Sturzanfällen: Zum einen stellten sie in den beiden randomisiert kontrollierten Studien in der Erkrankung des LGS-Syndroms den primären Endpunkt dar und waren als Anfälle definiert, die zu einem Sturz geführt haben oder hätten führen können. Diese Art der Definition ist bei dem Studiensetting eine gängige Definition, dass man auch vermiedene Stürze darin mit subsummiert. Zu der zuvor gestellten Frage, wie es sich bemerkbar macht oder erkenntlich ist, möchte ich nur sagen, dass, wie Herr Professor Kurlemann gesagt hat, die Eltern, besonders die Mütter, mit dem Krankheitsbild extrem vertraut sind und solche Sturzanfälle, auch wenn sie nicht zum Sturz geführt haben, weil Vorsichtsmaßnahmen getroffen sind, definitiv exzellent erkennen können. Insofern ist für mich die Frage von Sturzanfällen, die nicht zu einem Sturz geführt haben, in der praktischen Realität keine relevante Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Weigel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lempert, Herrn Gehrmann, Frau Frank, Herrn Niemann und Frau Wenzel-Seifert. – Herr Lempert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Ich möchte an den ersten Beitrag von Herrn Weigel anknüpfen. Sie haben gesagt, dass die Sedierung in der Praxis ein Problem sein kann und dass die Strategie dann

wäre, Clobazam zu reduzieren. Dann stellt sich aber die Frage: Geht mit diesem Schritt nicht auch die Wirksamkeit verloren, wenn es diese starke Interaktion mit Spiegelhöhung des Clobazams durch Cannabidiol gibt? Liegen zu dieser Strategie gegen die Sedierung Daten vor? Was passiert dann mit der antiepileptischen Wirksamkeit?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Herr Weigel. Danach hat Herr Fischer eine Nachfrage zu den Sturzanfällen. – Herr Weigel, bitte.

**Herr Dr. Weigel (GW Pharmaceuticals):** Ich möchte sagen, dass die Nebenwirkungen Sedierung/Somnolenz in den Studien – ich habe mich auf die Studien bezogen – in der Kombinationstherapie tatsächlich häufig bis sehr häufig aufgetretene Nebenwirkungen machen und dass man diese Nebenwirkungen durch Zurückdosierung von Clobazam und/oder Cannabidiol beherrschen kann. Genaues dazu, wie das mit der Wirksamkeit interagiert, kenne ich aus Studienevidenzlage nicht, aber vielleicht können die Experten aus der Praxis da zur Erhellung beitragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Weigel. – Herr Professor Harms, bitte.

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Zu dem Thema der Vorschrift, wie sie in der Fachinformation von der EMA ausgestaltet wurde, möchte ich auf die Entscheidung der EMA verweisen, die alle Studiendaten vor sich hatte und zu dieser Empfehlung gekommen ist, im Falle des Auftretens von Nebenwirkungen das Clobazam zu reduzieren. – Das zum einen.

Das andere ist, dass wir bei der Umsetzung dieser Vorschrift oder dieses Vorschlags, der in der Fachinformation von der EMA so formuliert wurde, eher das, was möglicherweise befürchtet werden könnte, einen Wirksamkeitsverlust, nicht erleben. Das haben wir bisher nicht gehört.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Harms. – Jetzt habe ich Herrn Fischer noch zu den Sturzanfällen, dann gehen wir wieder ganz normal in die Reihe: Herr Gehrmann, Frau Frank, Herr Niemann, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Fischer, bitte, zu den Sturzanfällen.

**Herr Fischer:** Wir haben uns bei der Bewertung der Sturzanfälle auch an der Subjektivität bei den potenziellen Stürzen gestoßen, und zudem ist uns aufgefallen, dass auch in der Baseline-Periode extrem viele potenzielle Sturzanfälle aufgetreten sind. Also, hier 76 bis 87 zum Beispiel in der Studie GWEP1414 für 28 Tage. Da ist für uns die Frage an die Kliniker, an die Experten: Sind diese Sturzanfälle nicht bereits in den konvulsiven Anfällen abgebildet, die auch schwerere Anfälle abbilden, bzw. wie sind Sturzanfälle im Verhältnis zu konvulsiven Anfällen zu sehen? – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Fischer. Wer möchte? – Herr Professor Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Ich möchte kurz zu zwei Punkten Stellung nehmen; einmal zu der Sachlage Clobazam/Cannabidiol und zu den Sturzanfällen. Das ist nicht ganz einfach und die Frage ist durchaus berechtigt. Die Frage, wie diese potenziellen Sturzanfälle definiert worden sind, muss man vielleicht auch an den pU zurückgeben. Letztendlich aus rein epileptologischer Sicht gibt es drei Arten, weshalb man stürzen kann: aufgrund eines Anfalls – das sind die tonischen Anfälle, das sind die myoklonischen Anfälle, das sind die atonischen Anfälle. Das sind die pathophysiologischen Ursachen, warum ein Mensch im Anfall stürzen kann. Da das aber sowohl für den Angehörigen wie für den Betroffenen, manchmal auch für den kundigen Behandler in diesem akuten Zustand des Sturzes kaum zu differenzieren ist, ist es aus praktischen Gründen nicht so schlecht, sozusagen den Ef-

fekt des Sturzes als Parameter für die Anfallsschwere zu nehmen und weniger diese sehr detaillierte pathophysiologische Aufarbeitung.

Können Angehörige erkennen, ob es potenzielle Sturzanfälle sind? Ja, das können die wahrscheinlich erkennen; das kann ich mir gut vorstellen. Das höre ich auch immer wieder von Angehörigen, dass die Anfall-Semiologie bei einem Betroffenen zwischen den Anfällen häufig ähnlich ist. Sie ist nicht immer 100-prozentig gleich, aber ähnlich. Die Angehörigen, gerade die Eltern der Betroffenen, bei Dravet oder bei Lennox-Gastaut kennen die Anfall-Semiologie und wissen, wenn dieser Anfall im Stehen passiert, dann wäre der Patient gestürzt. Jetzt ist es aber im Bett passiert, also ist der Patient nicht gestürzt. Im individuellen Fall, unabhängig von der eigenen Pathophysiologie, die dahinterstecken könnte, kann ich mir gut vorstellen und habe auch glaubhafte Berichte und Erfahrungen, dass es möglich ist, dass Angehörige bestimmte Anfallsformen bei dem einzelnen Betroffenen identifizieren können, die potenziell Gefahrenpotenzial in bestimmten Risikosituationen geboten hätte. – Das zum einen.

Zum anderen zur Diskussion Clobazam und Cannabidiol: Die ist ganz wichtig, glaube ich. Wo wir jetzt aber da hinkommen, ist eigentlich in dieser Geschichte nicht mehr Monotherapie, sondern Kombinationstherapie. Da ist es, glaube ich, nicht immer zielführend oder prima vista nicht zielführend, das immer nur an einer Substanz aufzuhängen, zu sagen, das ist das eine und nicht das andere. Das sind häufig multifaktorielle Effekte, die wir sehen. Dann immer einen Reflex zu haben, jetzt müssen wir Clobazam reduzieren oder jetzt müssen wir Cannabidiol reduzieren oder beides oder keines, das ist leider – – oder positiv betrachtet auch eine Chance, sich das beim individuellen Patienten anzuschauen: Wie viel Frisium ist gegeben worden? Also, wie viel Clobazam ist gegeben worden, oder was ist die Dosis von Cannabidiol? – und dann individuell zu versuchen, wieder eine Balance zu finden, um die bestmögliche Kombination zu finden. Es gibt Daten beim Lennox-Gastaut-Syndrom, die zeigen, dass ein Wirkungsverlust von Clobazam nicht immer eintritt, sondern dass durchaus ein relevanter klinischer Prozentsatz an Patientinnen und Patienten beim Lennox-Gastaut-Syndrom über Jahre relativ erfolgreich oder mit Effekt mit einem Benzodiazepin behandelt worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Harms dazu und Herrn Weigel. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. – Herr Dr. Harms.

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Das war meine Äußerung, die ich schon getätigt habe. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann Herr Weigel.

**Herr Dr. Weigel (GW Pharmaceuticals):** Ich wollte auf die Frage von Herrn Fischer antworten, wie sich Fälle im Detail verhalten. Ich wollte nur noch mal wiederholen: In der Studie sind solche Anfälle, die zu einem Sturz oder zu einer Verletzung führten oder hätten führen können, als Sturzanfall gewertet worden. Die genannten hohen Zahlen – Herr Dr. Harms hat im Eingangsstatement gesagt, in welchen Bereich sich die Patienten in Baseline-Vorbehandlung mit Epidyolex befanden – sind, glaube ich, reproduzierbar und glaubwürdig, dass Zahlen von 50 bis 80 Anfällen dieser Art in vier Wochen vorliegen. Letzte Information: Sturzfälle können von ihrer pathologischen Art atonisch, tonisch oder tonisch/klonisch sein, also jede Art von Sturzanfall kann sich letztendlich physiologisch als Sturzanfall manifestieren. Da gibt es keine Spezifität in der Semiologie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Weigel. – Jetzt habe ich Herrn Gehrmann, Frau Frank, Herr Niemann, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Gehrmann.

**Herr Gehrman:** Ich habe eine allgemeine Frage zur Auswertung. Es geht um die beiden Studien, 1414 und 1424 und um alle Endpunkte, zum Beispiel auch die Häufigkeit konvulsiver Anfälle. Ursprünglich waren es vier Behandlungsarme: Cannabidiol 10 und 20 mg, entsprechend Placebo im Verhältnis zwei zu eins. Für die Auswertung wurden die Placeboarme gepoolt; das ist auch erst mal so okay, kann man so machen. Dann hätte man aber im Endeffekt aus statistischer Sicht eine dreiarmsige Studie mit den beiden Dosierungen und mit Placebo, die man entsprechend auswerten müsste. Im Dossier dargestellt sieht das aber immer so aus, als hätte man zwei Auswertungen gemacht, als seien es zwei zweiarmsige Studien, also 10 mg neben Placebo und 20 mg neben Placebo, wobei dann die Placebogruppe jeweils identisch ist. Wenn man das dafür nicht adjustiert, ist das nicht adäquat, weil die Placebogruppe praktisch doppelt benutzt wird. Das würde zu einer deutlichen Verletzung des Signifikanzniveaus führen. Meine Frage ist jetzt: Es gibt natürlich Methoden, bei dreiarmsigen Studien entsprechend zu adjustieren, es gibt die Barnett-Methode oder andere Sachen. Meine Frage ist: Ist dafür in irgendeiner Weise adjustiert worden oder nicht und wenn adjustiert worden ist, wie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Gehrman. – Ich nehme an, Herr Schwenke, das ist Ihre Baustelle.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ja, das ist meine Baustelle. – Die Analysen wurden so durchgeführt, dass, wenn man sich einen Vergleich anschaut, in diesem Fall zum Beispiel 10 mg gegen Placebo aus der jeweiligen Studie 1414 zum Beispiel, dass die für den Studienreport auch geplant, vielmehr alle vier Studienarme – Sie haben es schon richtig gesagt – eingegangen sind. Der Placeboarm ist immer kombiniert eingegangen, dass man die Varianz über alle Daten schätzt, wie es für den Studienreport vorgesehen war, dass man sich aber den Vergleich wirklich dann 10 mg gegen Placebo anschaut. Das heißt, implizit ist die Analyse schon adjustiert dafür, dass man verschiedene Studienarme hat. Der Vergleich ist dann wirklich konzentriert auf zum Beispiel 10 mg gegen Placebo, alle Placebo, oder 20 mg gegen Placebo. Von daher ist die Analyse genauso gemacht worden, wie es für den CSR vorgesehen war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Gehrman, Nachfrage?

**Herr Gehrman:** Ja, ich sehe das nicht direkt im Dossier. Normal müsste man dann für diese multiple Adjustierung eine Methode angeben, was man gemacht hat. Ich sehe es nicht direkt. Insbesondere gibt es auch die Auswertungen, die dichotomisierten Auswertungen, die sehe ich gar nicht, bei diesem ... (akustisch unverständlich), dass da irgendetwas gemacht worden ist. Bei den anderen Analysen müsste auch irgendetwas stehen, so wie Barnett-Methode oder Tukey-Methode, das sehe ich nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, wo haben Sie es versteckt?

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Es erfolgte keine Adjustierung für die Multiplizität gemäß der Verfahrensordnung; denn hier ist vorgesehen, dass jeder statistische Test im 5 Prozent-Niveau gemacht werden soll; so steht es drin. So haben wir es auch gemacht. Das Einbeziehen dieser Effekte erfolgt in den statistischen Modellen, und die statistischen Modelle werden für jeden Endpunkt verwendet. Das heißt, auch für binäre Endpunkte haben wir nicht eine schlichte Zwei-Kreuz-Zwei-Tabelle, aus der das ausgerechnet wird, sondern auch da werden statistische Modelle verwendet, und hier gehen alle Daten ein. Das heißt, die Analysen sind nicht für eine Multiplizität der Tests aufgekomen. Das wäre auch im Anlaufprozess eher unüblich, habe ich bisher noch nicht gesehen,

sondern entsprechend der Verfahrensordnung alle Tests im 5-Prozent-Niveau innerhalb von statistischen Modellen, wie es auch in den Methodenblättern beschrieben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Gehrman, okay?

**Herr Gehrman:** Ja, ist okay. Ich meine, dass die Adjustierung im Modell korrekt ist, das ist ohne Zweifel. Das andere, Verfahrensordnung, da bin ich jetzt nicht ganz so drin, aber es ist erst mal nicht gemacht worden. Vielleicht ist es okay oder nicht, das lasse ich jetzt mal offen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Frank, FB Med.

**Frau Frank:** Vielen Dank. – In Ihrer Stellungnahme wurden Daten für die Vollständigkeit der Eintragung im Tagebuch bzw. IVRS und Daten für die Anzahl der konsekutiven Tage ohne Anfälle während der Baseline-Periode nachgereicht. Die Daten wurden jeweils nur für ein Anwendungsgebiet nachgereicht. Gibt es einen Grund dafür? Und: Können Sie kurz dazu ausführen und das begründen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Dafür gibt es keinen speziellen Grund. Wir haben uns das angeschaut, weil genau für dieses Anwendungsgebiet die Frage kam, wie die Vollständigkeit der Daten im IVRS-System vorlag. Was wir gesehen haben, ist, dass die Datenlage, also das Ausfüllen der Fragebögen und das Hochladen in dieses elektronische System exzellent war, wirklich qualitativ hochwertig. Das heißt, wir sehen hier sogar im Interquartile Range, also in den mittleren 50 Prozent der Daten, selbst am unteren Rahmen noch 98 Tage. 98 Tage sind die Anzahl der Tage, die überhaupt berichtet werden konnten. Das heißt, in den allermeisten Fällen haben wir für die Patienten eine vollständige Dokumentation der Daten, sodass dann, wenn man sich die Anzahl der konsekutiven Tage ohne Anfälle anschaut, die Daten wirklich exzellent belastbar sind. Wir können natürlich die Daten für das andere Anwendungsgebiet nachreichen, wenn Sie das wünschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue jetzt mal zu Frau Frank. Nachfrage? Nachreichen?

**Frau Frank:** Das Problem war, dass wir nur die konsekutiven Tage, zum Beispiel für das Dravet-Syndrom bekommen haben, aber nicht für das Lennox-Gastaut-Syndrom. Also, da wären wir schon daran interessiert, dass wir die Mediane für die Baseline-Periode noch nachgeliefert bekommen, genauso für das IVRS-System, das wäre wünschenswert, für das Dravet-Syndrom dann auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Jetzt ergänzend noch Herr Fischer von der FB Med.

**Herr Fischer:** Danke schön, hat sich geklärt, das hat meine Kollegin schon gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Herr Schwenke, okay, angekommen?

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ist notiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Herrn Niemann, GKV-SV, dann Frau Wenzel-Seifert, KBV. – Herr Niemann, bitte.

**Herr Dr. Niemann:** Vielen Dank. – Ich muss auf zwei Punkte eingehen, die wir gerade hatten, einmal die Studiendauer. Dazu habe ich konkret an die AkdÄ eine Frage. Sie hatten nur zum Lennox-Gastaut-Syndrom Stellung genommen und kritisiert, dass die Behandlungsdauer und Nachbeobachtungsdauer der Studien kurz ist, insbesondere beim Lennox-Gastaut-Syndrom eine Therapierefraktärität bekannt ist. Ist Ihre Einschätzung für das Dravet-Syndrom analog, oder haben Sie da eine abweichende Einschätzung? – Das ist die erste Frage. Dann habe ich gleich noch eine zweite Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte für die AkdÄ antworten? Herr Professor Lempert oder Herr Professor Rascher? – Herr Professor Lempert.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Ich kann dazu leider nichts Qualifiziertes sagen. Ich bin in der Erwachsenenepileptologie groß geworden und weiß das nicht so genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rascher, Sie auch?

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich habe jetzt die Frage nicht so ganz mitbekommen, das tut mir jetzt leid.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hamer hat sich aber gemeldet. Herr Professor Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Letztendlich kann man davon ausgehen, dass sowohl beim Lennox-Gastaut-Syndrom als auch beim Dravet-Syndrom eine große Bandbreite von Anfällen vorliegen kann und auch in beiden Syndromen eine große Gruppe von Betroffenen sind, die sehr viele Anfälle haben. Was die Anfallsfrequenz angeht, würde ich nicht erwarten, dass da größere Unterschiede zwischen beiden Syndromen vorliegen, sodass auch in der Studiendauer aus meiner Sicht gleiche Prinzipien auf beide Syndrome Anwendung finden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niemann, nehmen Sie es auch von der Fachgesellschaft?

**Herr Dr. Niemann:** Ich nehme es auch von der Fachgesellschaft, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann Ihre zweite Frage.

**Herr Dr. Niemann:** Bei der zweiten Frage geht es um die 20-mg-Dosierung. Da wurde jetzt gesagt, einerseits ist in der Praxis eine sehr breite Bandbreite wichtig, zum anderen die 20 mg, das hat Herr Strzelczyk gesagt, wären eher Einzelfälle. Bestätigen das die anderen Kliniker? Das würde mich noch interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, spannende Frage. – Herr Hamer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Je höher die Dosis, desto seltener wird sie eingesetzt, weil sie, wie viele andere auch, dosisabhängige Nebenwirkungen machen können und die auch häufiger machen, gar keine Frage. Ich weiß aus meiner Sicht gar nicht so sehr, ob das nicht ein bisschen an der Praxis vorbeigeht, sich zu überlegen, wie viel Prozent jetzt 20 mg, wie viel 15, wie viel 18 mg/kg haben wollen. Für mich als Praktiker ist es wichtig, eine große – noch mal – individuelle Bandbreite zu haben. Es gibt Menschen, die 20 mg/kg wahrscheinlich gut vertragen. Es wird Menschen geben, die 8 mg/kg schon nicht vertragen. Es gibt Menschen, die schon mit 10 mg Wirkung haben oder erst mit 20 mg oder gar keine Wirkung haben. Wenn ich das voraussagen könnte, dann säße ich wahrscheinlich nicht hier. Aber es ist so schwer voraussehbar. Wenn man sich grundsätzlich Dosierungen an-

schauf, ja, das ist schon eine Rechts- oder Linksschiefe, wie man es aufträgt, Verteilung, und Extrem Dosen werden auch extrem selten gemacht. So gesehen gar keine Frage. Aber noch mal: Aus der Gruppe ist es so schwierig auf den Einzelfall zu übertragen, dass man es wahrscheinlich gleich lassen könnte, sondern man muss schauen, im Einzelfall die richtige Lösung zu finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niemann, okay? Also, man kann sie nicht quantifizieren, sondern man muss sich rantasten – so habe ich es verstanden – unter Berücksichtigung patientenindividueller Wirkspezifika. – Okay. Dann habe ich jetzt Frau Wenzel-Seifert von der KBV, dann Frau Frank von der FB Med. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe zwei Fragen. Die eine lässt sich bestimmt ganz schnell beantworten. Wir haben vorhin über diese Pneumonien gesprochen bzw. das wurde von der AkdÄ angeführt. Ich hätte gerne gewusst, ob die vorwiegend unter 20 mg aufgetreten sind. Und die zweite Frage: Ich bin mittlerweile etwas verwirrt über den Wirkungsmechanismus von Cannabidiol. Es ist mehrfach die Rede davon gewesen, dass es durch das Cannabidiol zu einem Anstieg des aktiven Metaboliten von Clobazam kommt, also es gibt eine pharmakokinetische Wirkung, die das Cannabidiol hier offensichtlich hat. Dieser Anstieg von 2- bis 4-fach ist pharmakologisch betrachtet ziemlich erheblich. Da frage ich mich natürlich: Wozu braucht man eigentlich das Cannabidiol, oder hat es eine spezifische Wirkung über diese pharmakokinetische Wirkung hinaus, oder könnte man denselben Effekt nicht auch dadurch erreichen, dass man das Clobazam schlicht und ergreifend in der Dosis erhöht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Wer möchte dazu? – Herr Professor Rascher. – Herr Rascher, Sie müssten sich entstimmen.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich kann diese Frage noch ergänzen. Es ist so, dass die Analyse der EMA gezeigt hat, dass die Patienten in diesem C20-Arm, also 20-mg-Dosierung, die kein Clobazam erhalten haben, keine signifikante Reduktion der Anfälle hatten. Das macht das auch ein wenig unsicher, und deshalb kann ich die Frage von Frau Wenzel-Seifert nur unterstützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Kurlemann und dann Herr Dr. Weigel vom pharmazeutischen Unternehmer. Herr Kurlemann, Lingen.

**Herr Prof. Dr. Kurlemann (Bonifatius Hospital Lingen):** Herr Rascher, Sie haben recht, in dem 20-mg-Arm ohne Clobazam war das so, aber die klinische Erfahrung zeigt: In der Zeit vor Epidyolex haben wir auf individuellen Antrag zum Teil Monotherapien mit den Substanzen durchgeführt, gibt es einen eigenen Wirkeffekt der Substanz, sowohl für das THC als auch für das CBD. Das, meine ich, darf man nicht ganz außer Acht lassen. Man kann den ganzen Effekt nicht nur durch die Beeinflussung des Clobazam-Stoffwechsels interpretieren.

Zur Frage, ob die Pneumonien unter 20 mg aufgetreten sind: Das weiß ich nicht. Ich kann nur sagen, ich habe diverse Kinder unter höheren Dosen mit CBD therapiert; da ist bezüglich der Nebenwirkungsfrequenz, gerade was die Pneumonien angeht, nie etwas aufgetreten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Weigel, dann noch Herrn Professor Lempert dazu. Danach würde ich noch mal Frau Wenzel-Seifert fragen, ob ihre Frage beantwortet ist und dann kämen wir zu Frau Frank. – Herr Weigel und dann Herr Professor Lempert.

**Herr Dr. Weigel (GW Pharmaceuticals):** Es gibt sowohl in den hier vorgelegten randomisierten Studien als auch in unabhängigen weiteren Studien eindeutig Hinweise, dass das Cannabidiol auch ohne



Kombination mit Clobazam effektiv Senkungen oder Wirksamkeitseffekte zeitigt. Das hat definitiv einen eigenen intrinsischen krampfsenkenden Effekt. Das geht auch aus Teildaten der vorgelegten Studien hervor. In welcher Subgruppe die Pneumonien aufgetreten sind, kann ich leider nicht sagen. Vielleicht kann Herr Dr. Schwenke dazu etwas ausführen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke, können Sie diese Gruppe kurz nennen?

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ja. – Nur ganz kurz: Ich habe bei der 1414 gerade nachgeschaut. Bei der 10-mg-Gruppe waren es drei gegen null Patienten, die eine Pneumonie hatten, und in der 20-mg-Gruppe waren es zwei gegen null, das heißt, jeweils ungefähr 5 Prozent. Also, hier gibt es von den Zahlen her zumindest keine Relevanz, was die Dosierung angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Jetzt habe ich noch mal zum Wirkprinzip insgesamt Herrn Lempert von der AkdÄ und Herrn Professor Strzelczyk. – Herr Professor Lempert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Herr Kurlemann und Herr Weigel haben Erfahrungswissen und Daten, die es irgendwo gibt, als Beleg für die intrinsische Wirkung angeführt. Aber für uns ist doch relevant, was in Studien gezeigt werden konnte, die auch im Dossier vorliegen müssen; nicht dass wir in der Anhörung noch vom Hörensagen hier und da etwas hineinnehmen, sondern wirklich evidenzorientiert das, was in Studien nachgewiesen werden konnte. Wenn in 10-mg-Dosierung ein gerade so signifikanter intrinsischer Effekt zu sehen ist, der dann in der 20-mg-Dosierung nicht mehr auftritt, dann fehlt da die Dosiswirkungsbeziehung, und dann gibt es berechnete Zweifel daran, ob es wirklich eine intrinsische Wirkung von Cannabidiol gegen epileptische Anfälle gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lempert. – Herr Professor Strzelczyk und dann gehe ich noch mal zurück zu Frau Wenzel-Seifert. – Herr Strzelczyk.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Unimedizin Frankfurt):** Ich wollte das unterstützen, was Herr Kurlemann gesagt hat, die Wirksamkeit von Cannabidiol alleine. Das wissen wir aus dem klinischen Erfahrungswissen vor Einsatz beider Substanzen, und das Zweite, das wundert mich, dass das bislang nicht angesagt wurde: Es gibt mehrere Metaanalysen, die schon publiziert wurden, unter anderem von Lattanzi aus Italien, die gezeigt hat, dass Cannabidiol auch in der Metaanalyse der vorgelegten Studien eine eigene Wirksamkeit gegenüber den Patienten hat, auch die, die mit Cannabidiol/Clobazam behandelt wurden. Und ganz wichtig – Herr Kurlemann hat es auch schon gesagt –: Die Pneumonie spielt im klinischen Alltag bei den Patienten, die mit diesen beiden Substanzen belegt sind, eigentlich keine Rolle. Das heißt, das sehen wir nicht. Dass die Patienten eine Pneumonie bekommen, passiert immer wieder, das liegt aber auch an der schweren körperlichen Behinderung beim Dravet-Syndrom und beim Lennox-Gastaut-Syndrom.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich dazu noch Herrn Professor Dr. Neubauer vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Herrn Schwenke vom pharmazeutischen Unternehmer und dann würden wir weitermachen.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (GW Pharmaceuticals):** Mir war wichtig, noch einmal auf die Frage von Herrn Professor Lempert hinzuweisen, dass die Daten vorliegen. Wir haben die Gesamtdaten dargestellt und zusätzlich die Clobazam-Population im Dossier, Modul IV durchgängig für alle Endpunkte, und sehen überwiegend übereinstimmende Effekte; das sind die Daten. Ich denke, das muss ganz

klar von dem getrennt werden, was wir heute primär diskutieren. Das sind die 10 und 20 mg, also Dosierungseffekt innerhalb dieser Gruppe. Aber die Daten liegen vor. Insofern ist es aus meiner Sicht müßig, über den Wirkmechanismus zu spekulieren, der im Übrigen auch in Modul II dargestellt ist. Natürlich sind nicht alle Details bekannt, wie bei vielen anderen Antiepileptika auch. Es gibt aber jede Menge veröffentlichter Daten dazu. Aber die klinischen Daten, die am Ende unsere Nutzenbewertung treiben, sind im Modul IV nachzulesen. Da ist ganz klar zu sehen, dass keine relevanten Unterschiede nur aus dieser Clobazam-Kombination resultieren bei allen Komplexitäten der Epileptologie und Zusammenwirkung. Die klinischen Daten sind da ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Neubauer. – Jetzt noch mal Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ich möchte noch einmal bestätigen, um sämtliche Zweifel auszuräumen: Wir haben es hier mit randomisierten kontrollierten Studien zu tun, und alle Patienten, die in der fachinformationskonformen Populationen sind, haben in der Kontrollgruppe Clobazam bekommen. Das heißt, wenn es nur ein Effekt von Clobazam wäre und Cannabidiol keinen Effekt hätte, hätte gar nichts herauskommen dürfen. Wir sehen hier aber beträchtliche Vorteile bei der Reduktion der Anfälle, egal in welchem Anwendungsgebiet. Das zeigt doch sehr deutlich genau diesen Effekt: Wir haben auf der einen Seite bei Cannabidiol plus Clobazam deutliche Effekte gegenüber Patienten, die nur Clobazam bekommen; einmal abgesehen von den anderen Begleitepilepsiepräparaten. Das heißt, wir sehen hier genau diesen Effekt, wir sehen Add-on das, was zusätzlich kommt, nämlich diese beträchtlichen Vorteile in der Reduktion der Anfälle. Das ist genau das, was Cannabidiol oder Epidyolex ausmacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Wenzel-Seifert, Sie waren die Fragestellerin. Sie haben sich noch mal gemeldet; ich nehme an zu einer Nachfrage, nachdem wir jetzt 15 Minuten über das Wirkprinzip und wirkt Cannabis überhaupt diskutiert haben. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Vielen Dank für die Auskünfte. Zu Herrn Schwenke wollte ich noch sagen: Das war gerade der Beginn meiner Anfrage. Bei einer pharmakokinetischen Interaktion haben Sie eine höhere Wirkstoffkonzentration in dem Kombinationsarm. Üblicherweise setzen Sie Kombinationen ein, weil Sie unterschiedliche Wirkungsmechanismen haben, dann insgesamt die Nebenwirkungen, die bei beiden Partnern in der Kombination auftreten, dadurch reduzieren können, dass Sie möglicherweise nicht so hoch dosieren. Aber wenn Sie den einen quasi durch den anderen hochtreiben – das haben Sie jetzt nicht erfasst –, dann müssten Sie die Wirkstoffkonzentration auch in den beiden Armen zeigen. Dass das Clobazam in beiden Armen da war, ist klar. – Also, meine Frage ist beantwortet, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt noch Frau Frank und Herrn Fischer, beide aus der FB Med.

**Frau Frank:** Ich habe eine Frage zu den epilepsiebedingten Hospitalisierungen. Da hatten Sie in der Stellungnahme Daten zu den bereinigten epilepsiebedingten Hospitalisierungen in der Studie GWEP1332 für das Dravet-Syndrom eingereicht. Können Sie bitte erläutern, wie die Bereinigung der Daten erfolgt ist? – Danke.

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Ja, die Bereinigung wurde so durchgeführt, dass sich ein Expertenteam von Medizinern angeschaut hat, was alles an Dokumentationen für diese Epilepsie vorlag. Da gab es zum Beispiel einen Fall, dass ein Patient Nasenbluten hatte und deshalb hospitalisiert wurde. Hier ging man davon aus, dass das auch zusammen mit der anderen Dokumentation nicht epilepsiebedingt ist, und solche Fälle wurden herausgerechnet. Dann wurde sich angeschaut, was übrig bleibt, was explizit auf eine Epilepsie zurückzuführen ist, und die Daten haben wir dargestellt. Das sind auch die Daten, die im EPAR diskutiert wurden. Das heißt, auch dort wurde mit der EMA zusammen diskutiert, wie es mit den Hospitalisierungen aussieht, welche Fälle aufgetreten sind, was die Gründe für die Hospitalisierung waren, und auch da wurden schon die Daten erwähnt. Was wir zusätzlich gemacht haben, ist, das Ganze auf die fachinformationskonforme Population einzuschränken, weil im EPAR die gesamte Studienpopulation dargestellt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Harms vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Herr Hälbig dazu, dann Herr Fischer mit der nächsten Frage. – Herr Harms.

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Mein Kommentar war noch zu dem Wirkmechanismus und der Diskussion darum, aber ich glaube, das Thema ist jetzt durch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Dann Herr Hälbig, GKV-SV.

**Herr Dr. Hälbig:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine kurze Frage grundsätzlich zur Einordnung der klinischen Bedeutung der Anfallsreduktion. Die Anfallsreduktion steht nach den Daten außer Frage. Wir sehen auf der einen Seite die Anfallsreduktion, auf der anderen Seite die Limitationen, insbesondere Studiendauer und auch die Nebenwirkungen. Vor dem Hintergrund würde uns interessieren, wie die Anfallsreduktion, und zwar das Ausmaß, hinsichtlich der Prognose in diesem Anwendungsgebiet zu bewerten ist, einerseits hinsichtlich der Prognose und andererseits des Ausmaßes. Wir dürfen nicht vergessen, dass es auch in den Kontrollarmen Effekte gegeben hat, und vor dem Hintergrund würden wir gerne die klinische Bedeutung des Ausmaßes der Anfallsreduktion noch einmal kommentiert haben und wären auch dankbar für eine Einlassung der AkdÄ. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann sich dazu äußern, wer möchte sich äußern? – Herr Professor Hamer als Erstes.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Wie ich vorhin schon ausgeführt habe, ist das oberste Ziel die Anfallsfreiheit. Wenn man sich die Lebensqualität anschaut, dann hängt eine Anfallsfreiheit ... (akustisch unverständlich). Das gibt es leider, Epilepsiesyndrome und Epilepsien, wo das immer noch nicht ein realistisches Ziel ist – leider Gottes, muss man dazu sagen, und das Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom gehören dazu –, das heißt, zurzeit, Stand heute, ein realistisches Ziel Anfallsfreiheit haben wir nicht. Wenn man in die aktive Epilepsie schaut, geht es, wie ich vorhin sagte, darum, die Anfallschwere zu mindern, Sturzanfälle zu mindern. Das korreliert zum Beispiel, wenn man sich noch mal über die ... (akustisch unverständlich) Anfälle auch mit den Mortalitätsdaten. In dieser verzweifelten Situation, in der wir keine Chance haben, Anfälle völlig zu stoppen, wird das sekundäre Ziel Anfallschwere, Anfallsfrequenz und damit auch Lebensqualität, und Risiko zu mindern, das primäre Anfallsziel. Dann ist eine mediane Anfallsreduktion etwas, was durchaus für den Einzelfall eine signifikante Rolle in seiner Lebensqualität spielen kann.

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

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Die AkdÄ sieht, dass der Zusatznutzen eigentlich nicht gut quantifizierbar ist; er ist allenfalls gering, aber das kann man auch nicht gut aus den Daten sagen. Deshalb stehen wir eigentlich da, wo wir das letzte Mal standen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Dann habe ich Herrn Harms.

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Ich wollte den Moment nutzen, um an die Diskussion vor einem Jahr zu erinnern. Wir haben da ähnliche Themen berührt und diskutiert, und seitdem hat sich die Datenlage zu den 10 mg, für die wir damals vom G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten haben, nicht geändert. Das wollte ich nur noch einmal in Erinnerung bringen.

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

**Herr Dr. Weigel (GW Pharmaceuticals):** Ich wollte noch einen Umstand bei der Erörterung der Effektivität oder der Einschätzung der Senkung der epileptischen Anfälle unter der Therapie hinzufügen. Alle Patienten in allen Indikationen, in allen Studien waren schwer therapierefraktäre Patienten, die schon mehrere pharmakologische Vortherapien hinter sich hatten und insofern eine Senkung in diesem ausgewählt schwer zu therapierenden Kollektiv besonders bemerkenswert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Fischer, FB Med.

**Herr Fischer:** Vielen Dank. – Sie haben im Stellungnahmeverfahren Daten bezüglich der Metaanalysen für die 20-mg-Gruppen versus Placebo eingereicht; dort die p-Werte sowie die Modelle mit dem fixen Effekt nachgereicht. Die Ergebnisse für die Modelle mit den fixen und zufälligen Effekten stimmen dabei weitestgehend überein, aber relevante Unterschiede zeigen sich im Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse beim Anwendungsgebiet LGS, wobei lediglich der Metaschätzer für den fixen Effekt statistisch signifikant ist. Ursache dafür ist, wenn man sich die Daten anschaut, eine starke Heterogenität zwischen den Studien. Und da die Frage: Wie erklären Sie sich diese starke Heterogenität zwischen eigentlich den Zwillingsstudien bei dem Endpunkt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke, Sie lachen; wer lacht, hat verloren, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Aber ich dachte, wer lacht, gewinnt. –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nicht beim G-BA.

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Nicht beim G-BA, gut. – Wir haben Metaanalysen nachgereicht oder vielmehr die Metaanalysen mit fixed effects für alle Endpunkte nachgereicht, auch mit den p-Werten, einfach der Vollständigkeit halber. Was man sieht, ist, dass wir eine nach den Grenzen der Verfahrensordnung doch nicht beträchtliche Heterogenität sehen, also es ist grenzwertig, aber die Studien zeigen schon sehr deutliche Unterschiede der Punktschätzer für das relative Risiko. Wir haben hier einmal 1,4 und einmal 6,7 mit einem relativ breiten Konfidenzintervall. Das liegt zum einen daran, dass wir bei der Studie 1423 in der Epidyolex-Gruppe ein paar mehr Patienten haben, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse haben, und bei der Placebogruppe zwei weniger, sodass insgesamt der Punktschätzer in die Höhe schnellt. Genaue Erklärungen über das hinaus haben wir eigentlich nicht. Was wir sehen, ist, dass wir in der Pneumonie in der respiratorischen Insuffi-

zientz schon mehr Fälle unter Epidyolex oder in der Verumgruppe gesehen haben im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das ist letztendlich das, was wir als Erklärung haben.

Was man aber sagen muss: Diese Heterogenität ist schwer zu interpretieren, das sehe ich ganz genauso. Aber insgesamt sehen wir – das hatten wir auch in der Stellungnahme deutlich gesagt – diese 20-mg-Gruppe als sehr konservative Abschätzung des Sicherheitsprofils. Das heißt, in der klinischen Praxis wird man eher nicht warten, bis die Patienten entsprechende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse haben, sondern man titriert von unten hoch. Das wurde heute schon mehrfach angesprochen. Das heißt, wir gehen davon aus, dass mit der regelhaften Dosierung von 10 mg und einer individuellen Hochtitrierung über die 10 mg hinweg bis maximal 20 mg in der klinischen Praxis die Patienten entsprechend dosiert werden, wie sie es vertragen. So habe ich es heute zumindest die Kliniker verstanden.

Wichtig dabei ist auch: Wenn man sich alle Endpunkte anschaut, zeigt sich in allen anderen Analysen ein sehr homogenes Bild der zwei Studien. Das heißt, egal, welchen Endpunkt man sich anschaut – wir hatten uns jetzt neu entsprechend Ihres Vorschlages den Anstieg von Anfällen > 0 Prozent angeschaut, das heißt, Patienten, die sich verschlechtern – und hier sehen wir den Faktor deutlich über 2 zugunsten von Epidyolex. Das heißt, wir sehen, dass der Anteil an Patienten, die einen Anstieg von Anfällen hatten, in der Kontrollgruppe mehr als doppelt so hoch war im Vergleich zur Epidyolex-Gruppe; also auch das wiederum eine Operationalisierung, eine mehr, die aber durch die Bank zeigt, dass wir hier ungefähr mit einem Faktor 2 arbeiten können, was die Reduktion der Anfälle oder das nicht weitere Ansteigen der Anfälle angeht. Wir haben es hier mit einer progredienten Erkrankung zu tun, das heißt man muss davon ausgehen, dass die Anfälle immer häufiger werden. Aber auch da können mich die Kliniker gerne korrigieren. Ich bin nur der Statistiker, der die Daten der Studien anschaut. Aber was wir sehen, sind durch die Bank sehr konsistente Ergebnisse. Wir haben mit den SUE einen Endpunkt, bei dem es nicht ganz so homogen ist, was aber, glaube ich, nicht überraschend ist, dass noch mal in einem Endpunkt nicht ganz so homogene Ergebnisse sind.

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

**Herr Fischer:** Ja, ist beantwortet. – Ich wollte noch eine andere Frage stellen, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, gern, aber dann die letzte.

**Herr Fischer:** Alles klar. – Es kam vorhin schon mal kurz die Frage zu den Modellen auf, die eingesetzt wurden und dass die Modelle im Modul IV teilweise nicht so gut beschrieben wurden. Sie haben dann gesagt, dass Sie da hauptsächlich die Analysen angewendet haben, die auch für den CSR, also für die gesamte Population gefahren wurden. Da ist dann vielfach die Altersgruppe der einzige Stratifizierungsfaktor oder als einziger Stratifizierungsfaktor angegeben. Gingen über das Alter hinaus noch weitere Faktoren in die Modelle zu den Dossieranalysen ein?

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

**Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals):** Also, die Analysen für alle Endpunkte wurden identisch den geplanten Analysen aus den Studienreports gemacht. Was wir geprüft haben, ist: Wenn man die Stratifizierung anwendet, wie es im Studienanalyseplan vorgesehen war, die Modelle aber nicht konvergieren, das heißt, man keinen Effektschätzer bekommen hat, dann sind wir zurückgegangen auf ein unstratifiziertes Modell. Wir haben das auch in den Tabellen entsprechend markiert. Das

heißt, wir haben immer erst versucht, alles so zu machen wie im CSR, nur dann, wenn wir keinen Schätzer bekommen haben, sind wir auf ein unstratifiziertes Modell zurückgegangen. Aber wir haben immer die Stratifizierungsfaktoren genommen, die vorher geplant waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fischer, reicht das?

**Herr Fischer:** Danke, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Herrn Dr. Harms die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die Diskussion oder die wichtigsten Punkte noch einmal zusammenzufassen.

**Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken; das will ich gerne tun. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Auch heute vielen Dank für die offene Diskussion, die wir geführt haben. Für uns war es noch einmal wichtig, mit Ihnen in den Dialog einzutreten, weil aus unserer Sicht Epidyolex wesentlich zu einer besseren Versorgung von schwer betroffenen Patienten beitragen kann.

Zusammenfassend möchte ich sagen, dass sich die heutige Diskussion im Wesentlichen um den Punkt der Erhaltungsdosis von 10 mg versus Maximaldosis von 20 mg, die zugelassen ist, gedreht hat. Jede Dosiserhöhung über diese 10 mg/kg/d bis zur maximal zugelassenen Höchstdosis von 20 mg soll nur in Einzelfällen und unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos erfolgen. Durch die Applikationsform als Flüssigarzneimittel sind dabei auch Dosierungen zwischen 10 und 20 mg/kg/d möglich. Sowohl für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/d als auch für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg zeigt sich eine signifikante und patientenrelevante Reduktion der Anfälle. Diese Vorteile von Epidyolex wurden durch den G-BA in seinem ersten befristeten Beschluss im Ausmaß als beträchtlich bewertet.

Zum Schluss möchte ich nochmals auf die Situation der schwer beeinträchtigten Patienten hinweisen. Wir sprechen hier über Patienten mit behandlungsresistenter Epilepsie. Patienten und Eltern bzw. Betreuer sind hochgradig im Alltag belastet. Die Verbesserung für die Patienten durch Epidyolex liegt vor allem in der besseren Anfallskontrolle, nachgewiesen durch jeweils zwei randomisierte kontrollierte Studien. Nach unserer Auffassung werden diese Vorteile der Anfallsreduktion nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit infrage gestellt. Dies gilt besonders, weil die auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/d randomisierten Studiendaten als Robustheitsanalyse zu sehen sind. Daher sehen wir in der Gesamtbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen für Epidyolex in beiden Anwendungsgebieten. – Das wars von unserer Seite. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Harms, für dieses Schlusswort. Herzlichen Dank an alle, die uns in der letzten anderthalb Stunde nochmals Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag bei Sonnenschein oder auch in einem trostlosen Büro, je nach persönlicher Lebensplanung. Damit beende ich für heute auch die Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Herzlichen Dank und schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 12:44 Uhr