

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Cannabidiol (D-683)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. September 2021
von 15:03 Uhr bis 15:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **GW Pharmaceuticals:**

Herr Dr. Harms

Frau Dr. Pichler

Herr Dr. Schwenke

Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Frankfurt:**

Herr Prof. Dr. Strzelczyk

Angemeldeter Teilnehmender der **Tuberösen Sklerose Deutschland e. V.:**

Herr Dr. Hertzberg

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

Herr Prof. Dr. Hamer

Herr PD Dr. Bast

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

Herr Dr. Rasch



Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich begrüße Sie herzlich zu der Anhörung zu Cannabidiol für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose. Sie werden sich vielleicht wundern, warum ich hier sitze und nicht Herr Hecken. Das liegt daran, dass sowohl Herr Hecken als auch sein Stellvertreter, Herr Zahn, verhindert sind. Deswegen hat man von der Ausnahmeregelung in § 18 der Geschäftsordnung Gebrauch gemacht, die Sitzungsleitung auf die Geschäftsstelle zu übertragen, in diesem Fall auf meine Person. Mein Name ist Antje Behring. Ich leite die Abteilung Arzneimittel und heute diese Anhörung. Das Wortprotokoll und alle wichtigen Aspekte werden Herrn Hecken natürlich übermittelt, sodass kein Informationsverlust vorliegt. Wir werden dafür Sorge tragen.

Grundlage der heutigen Anhörung ist die Bewertung der Fachberatung Medizin vom 16. August. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen GW Pharmaceuticals, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, DGfE, zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herr Professor Dr. Kurlemann, Herr Dr. Hertzberg vom Vivantes Klinikum Neukölln, Herr Professor Dr. Strzelczyk und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. In der heutigen Anhörung sind vertreten für die Firma GW Pharmaceuticals Herr Dr. Harms, Frau Dr. Pichler, Herr Dr. Schwenke und Herr Professor Dr. Neubauer, aus dem Universitätsklinikum Frankfurt Herr Professor Dr. Strzelczyk. Herr Dr. Hertzberg von der Tuberösen Sklerose Deutschland e. V. ist noch nicht zugeschaltet. Für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie sind Herr Professor Dr. Hamer und Herr Dr. Bast zugegen sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch.

Dann würde ich einen Vertreter der Firma GW Pharmaceuticals bitten, das Eingangsstatement zu machen, um die Diskussion anzuregen. – Bitte, Herr Harms, beginnen Sie.

Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals): Sehr geehrte Frau Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, heute im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose, TSC, Stellung zu nehmen. Lassen Sie mich kurz mein Team vorstellen, das mich heute begleitet. Da ist zunächst Frau Dr. Aylin Pichler, die 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. Ich bin Geschäftsführer der GW Pharma Deutschland.

Cannabidiol bzw. Epidyolex wird seit 2019 in den Anwendungsgebieten für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom oder dem Dravet-Syndrom angewendet. Heute diskutieren wir Aspekte des Zusatznutzens von Epidyolex für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose, einer Form der Epilepsie, die noch seltener auftritt als in den zwei anderen Anwendungsgebieten. Trotz der Seltenheit der Erkrankung liegt auch in diesem Anwendungsgebiet eine randomisierte kontrollierte Studie mit Epidyolex zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC vor. In dieser randomisierten Studie wurden Patienten in den Epidyolex-Arm mit der empfohlenen Tageshöchst-dosis oder in den Placeboarm randomisiert. Wir konnten hier eine signifikante und patientenrelevante Reduktion von epileptischen Anfällen zeigen. Verschiedenste Perspektiven zum Endpunkt epileptischer Anfälle und weitere patientenrelevante Endpunkte belegen dabei die hohe Wirksamkeit von Epidyolex in diesem Anwendungsgebiet. Wir sprechen hier von Patienten mit im Median 54 bis 56 epileptischen Anfällen, TSC-assoziiert bzw. als Gesamtzahl im Baseline-Zeitraum von 28 Tagen, obwohl die Patienten mit im Median drei Antiepileptika behandelt wurden. Das heißt, sie hatten einen deutlichen Therapiebedarf.

In der Morbidität ist eine Reduktion der Anfallshäufigkeit ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz. In der Reduktion der Zahl der Anfälle um mindestens 75 Prozent

zeigt sich ein signifikantes relatives Risiko in der Behandlungsphase von 12 bzw. 25. Das sind gewaltige Effekte in der Anfallsreduktion mit Epidyolex bei diesen hoch therapierefraktären Patienten.

(Tonausfall)

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Kann jemand anders das Eingangsstatement übernehmen?

Frau Dr. Pichler (GW Pharmaceuticals): Ich übernehme. – Auch in der Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziiertes Anfälle und der Anzahl der Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile von Epidyolex.

Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, beurteilt durch den Betreuer und den behandelnden Arzt, unterstützen das Ergebnis. Im Epidyolex-Arm wurde signifikant häufiger eine Verbesserung des Gesundheitszustandes notiert. Die Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität werden insgesamt als beträchtlich betrachtet.

Nun zum Sicherheitsprofil von Epidyolex. Das Sicherheitsprofil im Anwendungsgebiet der TSC-assoziierten Anfälle unterscheidet sich qualitativ nicht von dem, was wir aus den beiden bereits erfolgten Bewertungsverfahren zum Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom kennen. Die in der hier zu bewertenden randomisierten kontrollierten Studie verwendete Dosis betrug 25 mg/kg pro Tag. Dies ist die in der Fachinformation empfohlene Höchstdosis für TSC. Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt bei 10 mg. In den Hauptkategorien Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Epidyolex, wohlgerichtet gegenüber Placebo. Zu berücksichtigen ist dabei aber, dass Patienten gemäß Fachinformation nur nach Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos eine Dosierung über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg hinaus bis zu maximal 25 mg erhalten sollen.

Die Ergebnisse der Epidyolex-Gruppe in der randomisiert kontrollierten Studie stellen damit eine konservative Abschätzung des Sicherheitsprofils dar. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist damit deutlich weniger häufig zu erwarten, als in der randomisiert kontrollierten Studie zu sehen war, in denen alle Patienten auf die Höchstdosis titriert werden sollten.

Hinsichtlich der statistisch signifikanten Unterschiede der schweren unerwünschten Ereignisse ist festzuhalten, dass die meisten berichteten schweren unerwünschten Ereignisse Laborwerte waren, die klinisch asymptomatisch, transient und reversibel waren. Ähnlich wie für das Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom ist davon auszugehen, dass das Risiko für das Auftreten derartiger negativer Effekte im Versorgungsalltag durch eine gemäß Zulassung vorgeordnete individuelle Dosistitration reduziert werden kann.

Insgesamt sieht GW bei TSC unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur Höchstdosis einen Zusatznutzen aufgrund beträchtlicher Vorteile in der Anfallskontrolle durch Epidyolex. Die Daten aus der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie bestätigen die signifikante und patientenrelevante Reduktion der Zahl der Anfälle. Das in der randomisierten kontrollierten Studie aufgezeigte Sicherheitsprofil für die Höchstdosis stellt dabei eine konservative Abschätzung dar und keinesfalls den Zusatznutzen von Epidyolex infrage. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich danke für das Eingangsstatement. – Ich möchte die Gelegenheit nutzen und die erste Frage stellen. Sie haben besonders die Dosierung angesprochen und drauf hingewiesen, dass es nicht das Sicherheitsprofil infrage stellt. Aber haben möglicherweise sowohl die unterschiedliche Anfangstitration bzw. die Nicht-Titration auf 25 mg, wie es in der Studie gelaufen ist, als auch die unterschiedliche Dosierung, die in Real Life jetzt laufen wird, einen Effekt auf die Wirksamkeit? Gibt es da Unterschiede? Kann man die Studiendaten auf das übertragen, was jetzt läuft? – Vielleicht beginnen die Kliniker, auf diese Frage zu antworten. – Herr Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Die Dosierungsfrage hatten wir schon beim Dravet-Syndrom und beim LGS. Aus meiner Sicht – ich spreche für Erwachsene, Thomas Bast ist Pädiater, der vielleicht die pädiatrische Sicht beleuchten kann – besteht ein Unterschied zwischen einer kontrollierten Studie, die in der Regel ein straffes und rigides Titrationsschema vorgibt, und der Behandlung des individuellen Patienten in der klinischen Praxis. Im Real Life gehen die Behandler in der Regel langsamer vor und durchaus individueller. Da geht es auf der einen Seite um Anfallsfrequenz und auf der anderen Seite um Gewicht, es geht um Patientenwillen auf der dritten Seite. Je schneller und je höher wir mit einer wirksamen Substanz gehen, umso höher steigt das Risiko für Nebenwirkungen – das ist kein Muss, aber ein Kann –, während je langsamer wir in der Titration bei der beginnenden Epilepsie gehen und je niedriger wir zunächst in der ersten Zieldosis bleiben, desto niedriger – aber nicht fehlend – ist das Nebenwirkungsrisiko, aber unter Umständen auch die Chance auf Wirksamkeit. Auf der einen Seite ist die Fachinfo – wie wir flapsig sagen – der Rahmen, den wir vorgeben, den wir aber ganz individuell und in der Regel etwas langsamer gehen, wenn wir die Zeit dazu haben.

Aus klinischer Sicht ist also für uns wichtig, dass wir In-Label eine große Spannbreite haben, wie wir ein Medikament einsetzen können, sowohl, was die Titrationsgeschwindigkeit angeht, als auch, was die Dosierungsstärke und die Größe angeht, und dass wir das individuell auf den Patienten anwenden können, unter Umständen langsamer und seltener, aber auch schneller geben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke. – Erwarten Sie Unterschiede in der Wirksamkeit im Verhältnis zur Studie?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Nein, ich erwarte keine Unterschiede in der Wirksamkeit aufgrund der Titrationsgeschwindigkeit oder solcher Dinge, ich erwarte Unterschiede in der Wirksamkeit aufgrund eines individuellen Ansprechens. Die Beeinflussung dieses Effekts – individueller Phänotyp, Ausprägung der Epilepsie bei ein und derselben Erkrankung, nämlich TSC – ist wahrscheinlich viel größer als die Eindosierungsgeschwindigkeit.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Möchte jemand von den anderen Experten dazu etwas sagen? – Herr Strzelczyk, bitte.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Universitätsklinikum Frankfurt): Ganz wichtig zu sagen, was Herr Hamer schon erwähnte, ist: In der Epileptologie gilt, dass wir langsam aufdosieren, langsamer, als in den Beipackzetteln steht, und die niedrigst wirksame Dosis verwenden, weil damit das Nebenwirkungsspektrum am kleinsten ist. Das heißt, wir werden die Patienten entsprechend auftitrieren bis zu einer Dosis, wo wir eine Wirksamkeit sehen. Wichtig ist, dass wir immer die Möglichkeit haben, bei denen, wo wir mehr brauchen, höher zu gehen. Das ist nach diesen Studien erfreulicherweise möglich. Das wird in der Praxis von der Mehrheit der Patienten in der Regel nicht ausgenutzt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Bast, noch eine Ergänzung?

Herr Dr. Bast (DGfE): Ich kann das nur bestätigen. Das gilt für alle Medikamente. Das ist wichtig. Wir reden hier über Cannabidiol. Es ist aber eine grundsätzliche Sache, dass es bei einer chronischen Epilepsie, sei es das Lennox-Gastaut-Syndrom – das war beim letzten Mal Thema – oder jetzt tuberöser Sklerose auf vier oder acht Wochen nicht ankommt, Hauptsache, es wird vertragen. Wir haben auch genug Zeit, Effekte zu beobachten; auch das ist wichtig. Wir haben Patienten, die jeden Tag zehn Anfälle haben. Da kann ich nach drei Tagen schon sagen: Es tut sich etwas. Wir haben aber auch Patienten, die jeden zweiten Tag einen schweren Anfall haben. Wenn ich da so schnell titriere, wie in der Packungsbeilage steht, verpasse ich die niedrigst sinnvolle Dosis für diesen Patienten. Und die streben wir auch an. Aus der Erfahrung kann man sagen, dass wir auch bei den anderen Syndromen 20 mg/kg – jetzt werden es 25 – in vielen Fällen gar nicht ausschöpfen, sondern vorher schon feststellen: Wir haben eine gute Balance gefunden. Die Medikamente heilen ja nicht; es ist keine Chemotherapie, die dazu führt, dass jemand geheilt wird, sondern wir müssen durchs Leben kommen. Wir müssen das

Gefühl haben, die Balance ist so, die Anfälle sind weniger belastend, und ich bleibe bei 10 oder 15 mg/kg und gehe nicht höher. Das geht nur, wenn man sich Zeit lässt. Das ist der Unterschied zur Studie. Im realen Leben, in meiner Ambulanz geht es nicht darum, die Wirksamkeit statistisch zu zeigen, sondern eine Familie zu haben, die sieht: Wir haben etwas erreicht. Die Familien drängen nicht auf zwei Wochen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Da stellt sich die Frage nach der Studiedauer unmittelbar. Aber das lasse ich erst einmal. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe zwei Fragen zu den patientenberichteten Endpunkten. Es geht einmal um die epilepsiebedingte Hospitalisierung. Die wurde von der FBMed nur ergänzend dargestellt mit der Begründung, dass das eventuell nicht auf die deutsche Versorgungsstruktur übertragbar ist. Die Studien waren nun nicht so weit weg. Ich wollte den Hersteller fragen: Wie sieht es aus Ihrer Expertise aus?

Die zweite Frage betrifft die Erhöhung der Lebensqualität, die an dieser Stelle sehr wichtig ist. Es sind verschiedene Fragebögen eingesetzt worden. Vielleicht können Sie darlegen, warum Sie das so gemacht haben und dadurch die Rücklaufquoten gering sind. Das würde uns interessieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals): Bei der Hospitalisierung ist es so: Die meisten Patienten sind in den USA eingeschlossen worden, wo das Gesundheitssystem ganz generell zwar vergleichbar ist mit der Hospitalisierung, aber die Übertragbarkeit nicht ganz so gegeben ist. Deswegen haben wir diesen Endpunkt nur ergänzend dargestellt.

Bei den Patient Reported Outcomes, den patientenberichteten Endpunkten, ist es so, dass es keine Fragebögen gibt, die explizit für die TSC validiert sind. Das heißt, hier müssen wir auf generellere Fragebögen übergehen. Das ist der QOLCE und der QOLIE-31. Die sind ganz generell in der Epilepsie validiert, aber nicht zwangsläufig explizit für die TSC. Hier war es so, dass die Patienten sehr stark eingeschränkt sind, zum Teil sehr stark kognitiv eingeschränkt, sodass das Ausfüllen der Fragebögen in der Regel den Betreuern obliegt. Nach dem, was wir von den Prüfärzten gehört haben, hat das Ausfüllen nicht den höchsten Stellenwert, weil die Lebensqualität bei diesen Patienten relativ schwer abschätzbar ist. Mehr können wir dazu aus der Studie selbst nicht sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Teupen, eine ergänzende Frage?

Frau Teupen: Zur Klarstellung: Der pU hatte diesen Endpunkt im Dossier angesprochen, die FB Med hat ihn ergänzend dargestellt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zwei Fragen an die klinischen Experten. Die erste Frage betrifft die Dosierung, über die wir gerade schon gesprochen haben. Ich habe mitgenommen, dass in der klinischen Versorgung individuell dosiert wird und dass in vielen Fällen die Höchstdosis gar nicht erforderlich ist. Dazu konkret die Nachfrage: Können Sie abschätzen, bei welchem Anteil von Patienten die Höchstdosis von Cannabidiol angewendet wird?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Nein, das kann ich nicht gut abschätzen. Darf ich kurz eine Gegenfrage stellen: Für welchen Hintergrund wäre das wichtig? Es ist so, dass es durchaus auch Off-Label-Therapien bei Menschen gibt, die höher dosiert werden als die zugelassene Höchstdosis. Es gibt Menschen, die Off Label dosiert werden, weil sie niedriger bleiben wollen und bleiben, als die in den Studien niedrigste therapeutische Dosis ist. Ich will es beschreibend sagen, weil ich Ihnen keine Zahl nennen kann, dass die Höchstdosis nur einen kleinen Teil der

Betroffenen erreicht. Denn Cannabidiol zeigt, wie wir von allen anderen Antikonvulsiva fordern, von denen wir eine pharmazeutische Wirkung erwarten, dass es dosisabhängige Nebenwirkungen macht. Mit einer höheren Dosierung steigt das Risiko an. Also bleibe ich bei meiner beschreibenden Aussage: Nur ein kleiner Teil wird eine Höchstdosis oder sogar eine Suprahöchstdosis erreichen und dort verbleiben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich habe den Eindruck, das wird Herrn Niemann fast schon reichen. – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ja, zu dieser Frage würde mir das als Antwort reichen, es sei denn, ein anderer klinischer Experte möchte sich dazu noch äußern.

Bei meiner zweiten Frage geht es allgemein um die Therapie von epileptischen Anfällen bei TSC. Welche Arzneimittel werden da eingesetzt, und wie ist konkret der Stellenwert von Everolimus?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Strzelczyk, bitte.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Universitätsklinikum Frankfurt): Ich denke, über die Jahrzehnte hat sich etabliert, dass unter anderem Valproat, Oxcarbazepin oder auch Lamotrigin als klassische Antiepileptika eingesetzt werden. Die führen in der Regel nicht zu einer Anfallsfreiheit, sodass eine Add-on-Therapie notwendig ist. Das Besondere an der TSC ist, dass die Anfälle hier eine höhere Refraktärität aufweisen als in der üblichen fokalen Epilepsie. Dann ist Everolimus eines der neu zugelassenen Medikamente für die TSC, stammt aber aus der Onkologie. Das heißt, wir haben ein gänzlich anderes Nebenwirkungsspektrum. Das bedeutet, die Kinder, Jugendlichen oder Erwachsenen haben häufig Probleme mit Stomatitis, was sehr schmerzhaft ist. Sie brauchen häufige Kontrollen der Talspiegel, neigen zu opportunistischen Infektionen. Das Everolimus muss vor Operationen abgesetzt werden. Das heißt, wir haben hier ein Medikament, das in keiner Weise den Antikonvulsiva entspricht, sondern in den mTOR-Pathway hineinspielt, also in der kausalen Kette eine Rolle spielt; es hat aber ein ganz anderes Nebenwirkungsspektrum. Es ist nicht gut vergleichbar von der Effektivität her. Bei der Anfallsfrequenz waren die Zahlen zwar ähnlich, aber wir haben einen deutlichen Unterschied in der Verträglichkeit zuungunsten von Everolimus.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Bitte, Herr Bast.

Herr Dr. Bast (DGfE): Ich möchte kurz ergänzen, dass wir das Everolimus in der Regel dann bei tuberöser Sklerose einsetzen, wenn es weitere Indikationen gibt, zum Beispiel ein Riesenzellastrozytom, oder wenn ein Angiomyolipom in der Niere ist. Da ist die Zulassung zwar erst später, aber wenn man die Kombination aus einer schweren Epilepsie und einem Organ hat, wo wir wissen, dass Everolimus effektiv ist, dann setzen wir das ein. Wir selbst sind ein großes TSC-Zentrum wie die Kollegen auch. Dass wir Everolimus rein zur Epilepsiebehandlung bei Kindern einsetzen, kommt vor, ist aber nicht häufiger als bei anderen Medikamenten, die Herr Strzelczyk genannt hat. Es ist nicht so, dass seit der Zulassung alle Votubia nehmen. Wir wägen das vielmehr sehr wohl ab, gerade in der Corona-Zeit mit Immunsuppression und den Schwierigkeiten, die sich daraus ergeben können. Es ist also ein anderer Schwerpunkt. Wenn wir Doppelindikationen haben, ist es sicher gesetzt. In dem Moment, wo es nur um die Epilepsie geht, spielt das mit den anderen in einer Liga und ist nicht die Champions League von 0 auf 100 geworden. Das ist meine Einschätzung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Niemann, wie sieht es aus: War das Ihre Frage, oder gibt es noch weitere?

Herr Dr. Niemann: Das war meine Frage, vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Wenzel-Seifert, Ihre Fragen, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte zurück zur Dosierungsfrage kommen. Es ist schon eine andere Frage als bei Lennox-Gastaut oder Dravet, wo wir Studienarme hatten, die beide Dosierungen hatten, sowohl die für die Mehrheit therapeutisch empfohlene Dosierung als auch die Maximaldosierung. Hier haben wir nur noch die Maximaldosierung. Deswegen meine Frage, da das von dem pädiatrisch tätigen Neurologen für mich nicht so ganz eindeutig beantwortet ist: Wie hoch ist der Anteil an Patienten, die die Maximaldosierung benötigen? Wir haben keinerlei Daten für die therapeutisch empfohlene Dosis hinsichtlich der Wirksamkeit vorliegen. Die Toxizität ist sicherlich wichtig. Aber wir müssen auch die Wirksamkeit betrachten.

Herr Dr. Bast (DGfE): Vielleicht antworte ich darauf. Erwarten wir, wenn jemand bei 10 mg/kg Tagesdosis eine 90-prozentige Anfallsreduktion hat, dass das bei 20 mg anders wäre? Dafür gibt es überhaupt keinen Grund. Denn wir wissen, dass die Medikamente einen dosisabhängigen Effekt haben, sprich: Egal wie hoch die Dosis ist, solange sie In Label ist, kann ich schauen: Wie viele von denen sind ein Responder oder haben einen Benefit? Wir können das nicht auf die Dosis herunter aufdröseln. Das kann ich auch nicht. In meiner Praxis ist es so, dass ich in aller Regel bei 10 mg/kg stehen bleibe und schaue. Bevor ich ein Medikament beende, werde ich immer zur Höchstdosis, die zugelassen ist, gehen – denn viel hilft viel – oder bis zur Nebenwirkungsgrenze. Ich kann so wenig wie die Kollegen – über diese Fälle müsste man Auswertungen machen – sagen: Wie viele haben am Ende tatsächlich bei LGS 20 mg/kg erreicht? Wenn sie es erreicht haben: Haben sie es auf Dauer erreicht? Denn auch wir wollen sparen, nicht nur Kosten, sondern für den Patienten auch Medikamentenlast. Wenn 20 mg keinen Vorteil gegenüber 15 mg bringen, gehe ich herunter auf 15 mg/kg pro Tag. Das heißt, die Frage ist nicht nur: Wie viele erreichen die Höchstdosis?, sondern auch: Wie viele bleiben darauf? Denn wenn es keinen Vorteil im individuellen Fall gibt, ist nicht einsehbar, warum man mehr Substanz gibt. Diese Zahlen kann ich Ihnen nicht liefern, auch nicht die Kollegen Herr Hamer und Herr Strzelczyk, wie ich gesehen habe. Man erwartet sozusagen, einen Unterschied zu finden, ob ich alle mit 20 mg/kg pro Tag behandle oder mit 25 bei TSC oder die Hälfte nur mit 10 mg/kg pro Tag und die anderen die Höchstdosis bekommen. Es wird auf keinen Fall ein höheres Ansprechen bei niedrigeren Dosen geben. – Die Zahlen bleibe ich schuldig; das ist klar. Es gibt keine Studienauswertung dazu.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Haben Sie weitere Fragen, Frau Wenzel-Seifert?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich gebe mich damit zufrieden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann gebe ich weiter an Herrn Fischer von der Geschäftsstelle.

Herr Fischer: Ich habe zwei Fragen. Die erste bezieht sich auf den Drop-out in der Studie. In der Stellungnahme haben Sie auf den Seiten 69 und 71 Anfallsdaten zu Personen aufgeschlüsselt nachgereicht, die während der Behandlungsperiode die Studie abgebrochen haben. Das waren im Cannabidiol-Arm wesentlich mehr als im Placebo-Arm. Interessant ist, dass gerade solche Testpersonen mit einer hohen prozentualen Anfallsreduktion im Vergleich zur Baseline ausgeschieden sind. Haben Sie dafür eine Erklärung?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Es geht um das Verhältnis von Nebenwirkung zu Wirksamkeit, hohe Dosis. – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals): Es ist in der Tat so: Wir haben zehn Patienten gegen einen Patienten, die die Dosis vorzeitig beendet haben und dann gleich die Studie beendet haben; das muss man dazusagen. Sie haben nicht nur die Therapie beendet, sondern sind gleich aus der Studie ausgeschieden. Wir sehen relativ viele Patienten, die eine hohe Anfallsfreiheit erreicht haben. Bei den meisten Patienten war es in der Tat so, dass sie wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben. Das ist genau der Punkt, den wir im Eingangstatement hatten. Das heißt, wir haben Patienten, die auf die Maximaldosis hochtitriert wurden und idealerweise darauf belassen wurden. 65 von 75 Patienten in der Verumgruppe sind auf der Höchstdosis geblieben. Aber wir sehen auch, dass es da mehr Nebenwirkungen gibt.

Das heißt, wir sehen ganz deutlich eine Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung. Die Patienten sind lieber aus der Studie ausgeschieden, als dass die Dosis reduziert wurde. Das wird in der Versorgung höchstwahrscheinlich gerade nicht der Fall sein, so wie wir es schon gehört haben. Die Patienten werden auf die ideale Dosis einreguliert, sodass wir nicht erwarten, dass es in der Versorgung so viele Fälle gibt, die wegen eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abbrechen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, Herr Fischer hat darauf hingewiesen, dass diese die meiste Anfallsreduktion hatten.

Herr Fischer: Genau, das war die Frage: dass die, die ausgeschieden sind, eine sehr hohe Anfallsreduktion haben. Wenn ich einen hohen Erfolg bei der Therapie habe und dann ausscheide, ist das schade.

Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals): Das sehen wir auch so. Es ist im Einzelfall die Entscheidung des Patienten in Zusammenarbeit mit dem Arzt, ob die Therapie abgebrochen wird. Für den Einzelfall kann ich nichts sagen. Aber es ist auffällig; das sehe ich auch so.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Die Frage bleibt unbeantwortet. Gibt es weitere Fragen, Herr Fischer?

Herr Fischer: Sie haben gerade gesagt, dass die Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind, die Studie direkt beendet haben. Eine Nachverfolgung der unerwünschten Ereignisse, wie sie nach vier Wochen vorgesehen war, ein Safety Follow-up, hat bei diesen Patienten nicht stattgefunden?

Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals): Genau das war der Fall. Wenn Patienten ihre Einverständniserklärung zurückziehen, kann man keine Daten mehr nachverfolgen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die EMA sagt im EPAR, dass keine Evidenz für eine Wirksamkeit der Dosierung von 10 mg/kg pro Tag vorliegt und dass sich aus den Daten der Dosierung von 25 mg und 50 mg keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ergibt. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme führen Sie jedoch aus, dass die Effekte in der Wirksamkeit in der empfohlenen Höchstdosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg pro Tag übertragbar seien. Welche Daten untermauern diese Aussage?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals): Vielleicht versuche ich auch hier einen ersten Ansatz. Es ist so, dass sich die EMA unter Berücksichtigung von LGS und DS die Dosierung angeschaut hat, auf der einen Seite – das haben wir schon diskutiert – die Dosistitration angepasst hat, sodass es da eine Vereinfachung gab, aber auch bei der Dosierung selbst gesagt hat: Der Bereich von 10 bis 25 mg/kg pro Tag ist ein sinnvoller Dosierungsbereich. Wir haben gesehen, von 25 bis 50 mg gibt es keine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Das heißt, die 50-mg-Patienten haben eine ähnliche Wirksamkeit gezeigt wie die 25-mg-Gruppe. Wir wissen aus LGS und DS, dass zwischen 10 mg und 20 mg keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Gruppen da waren. Somit hat die EMA auf der Basis dieses Gesamtevidenzkörpers entschieden, dass die empfohlene Dosis 10 mg sein sollen und dass man bis auf 25 mg hochtitrieren darf, weil bei der 50-mg-Gruppe gezeigt wurde, dass die Nebenwirkungsrate sehr hoch wird, sodass kein positives Nutzen-Risiko-Profil mehr gegeben ist. Deswegen die Empfehlung, auf der einen Seite 10 mg Erhaltungsdosis analog LGS und DS und auf der anderen Seite maximal 25 mg, weil da unter Berücksichtigung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles eine Wirksamkeit im Verhältnis zu den Nebenwirkungen noch als adäquat eingestuft wurde. Aber auch hier der Hinweis: Deswegen die individuelle Therapiedosierung, wie es die Kollegen aus der Klinik schon gesagt haben. Man muss für jeden einzelnen Patienten schauen, was für ihn die ideale Dosis ist. Das bekommt man in der klinischen Studie so nicht abgebildet, wo man eine gewisse

Dosis-Wirkungs-Beziehung untersuchen will. Genau das haben wir in der Studie gesehen, und zwar zwischen 25 mg und 50 mg. Dann gab es die Übertragung – da die 10 mg bei LGS und DS ausreichen – auf TSC. Somit sind wir insgesamt bei der empfohlenen Dosis von 10 mg gelangt, aber es darf maximal 25 mg gegeben werden. Es ist ein Flüssigarzneimittel. Wir sehen extrem gute Effekte bei der Reduktion der Gesamtanfallshäufigkeit, wir sehen auch sehr gute Effekte bei der Reduktion der Häufigkeit der TSC-assoziierten Anfälle. Das hat die EMA auf die 10 mg übertragen, unter der Berücksichtigung wie bei den anderen Indikationen: klare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Safety, nicht so klar bei der Wirksamkeit.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Niemann, akzeptieren Sie das so, nehmen Sie das zur Kenntnis, oder gibt es eine Rückfrage?

Herr Dr. Niemann: Ich nehme es natürlich zur Kenntnis und halte fest, dass es für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet keine Wirksamkeitsdaten und auch keine Sicherheitsdaten zur Dosierung unterhalb von 25 mg/kg pro Tag gibt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, es ist so. Die indirekte Evidenz sollten wir erst einmal so festzuhalten. – Sie haben gerade schon gesagt, dass man das mit der Wirksamkeit beobachtet. Ich hätte eine Frage an die Kliniker. Besteht die Gefahr, dass die Wirksamkeit nach einer Weile nachlässt? Wie lange würden Sie warten, bis Sie einen Effekt feststellen können? – Herr Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Das ist ein ganz heiß diskutiertes Thema, der sogenannte Honeymoon-Effekt bei Antikonvulsiva. Das ist initial bei Levetiracetam, das mittlerweile schon 20 Jahre verfügbar ist, aufgetreten. Wir sehen immer wieder, aber nicht regelhaft, dass Individuen auf die eine, manchmal aber auch auf viele Substanzen ein halbes Jahr oder ein paar Monate gut reagieren und dann die Anfälle zurückkommen oder sogar mehr werden. Es ist nicht gut verstanden, warum. Es geht um die Ausbildung von Drug-Transportern, die aktiv metabolite Substanzen aus dem Gehirn herausbringen. Es geht um Plastizität von Rezeptoren, die hoch- und heruntergeregelt werden. Das ist ein wichtiges Phänomen, das aber – jetzt komme ich zu dem klinisch schwierigen Teil – leider nicht vorhergesehen werden kann. Es gibt keinen stratifizierenden Test, der sagen kann: Das ist ein Patient, das ist eine Patientin, die auf die Substanz X oder Y diesen Honeymoon-Effekt haben wird. Es gibt sicher eine gewisse Häufung – das ist anekdotisches Erleben –, es gibt Menschen, Betroffene, die dazu neigen, und solche, die das nicht so beschreiben. Es gibt auch Menschen, die auf die eine Substanz so reagieren, aber nicht auf die andere. Das bestätigt leider wieder, dass wir eine individuelle Therapie vor uns haben, wo auch die Langzeittherapie, was Dosis, was Retentionsrate angeht, nicht von vornherein abgeschätzt werden kann, sondern ausprobiert werden muss.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Erlauben Sie mir eine Rückfrage: Was machen Sie, wenn Sie zum Beispiel nach einem halben Jahr feststellen, die Anfälle kommen zurück? Was passiert dann?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Wie Thomas Bast gesagt hat, geht es nach der alten epileptologischen Regel: Wirkung und Nebenwirkung, wir steigern die Dosis bis zur Nebenwirkungsgrenze oder ausreichenden Wirksamkeit – was immer eine ausreichende Wirksamkeit im individuellen Fall einer so schwer ausgeprägten Epilepsie, wie sie häufig bei der TSC ist, sein mag. Wenn wir diese Grenze erreicht haben – das kann wirklich in Stufen geschehen, wo wir über Monte stehen bleiben – und die Anfälle schlimmer werden, gehen wir weiter hoch. Wenn der Nebenwirkungs-Nutzen-Quotient schlecht wird, verlassen wir die Substanz mit dem Patienten und versuchen etwas Neues, wenn wir noch Optionen haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Sie haben von einem halben Jahr gesprochen.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Monate. Mein Gefühl ist, wenn der Honeymoon-Effekt auftritt, sind das Monate.

Herr Dr. Bast (DGfE): Bis es startet, bis der Wirkverlust eintritt. Bis ich beurteilen kann, ob ich es wieder einfangen kann, das dauert nicht ein halbes Jahr. Man macht eine Dosisanhebung,

und hat entweder wieder denselben Zustand – dann freuen wir uns darüber – oder stellt fest: Wir können es nicht einfangen. Dann werden wir in aller Regel diese Substanz verlassen und sagen: Wir verstehen nicht, warum, was sich in der Response auf dieses Medikament am Gehirn verändert hat, aber wir werden es beenden. Wir werden vielleicht versuchen, daraus zu lernen. Wir haben verschiedenste Wirkmechanismen: Wenn ich damit nicht punkte, habe ich unter theoretischen Aspekten einen ganz anderen Schlüssel in der Hand, der zu dem Schloss besser passen könnte. Leider verändern sich aber unsere Schlösser im Gehirn. Das ist ein großes Problem. Wenn der Wirkverlust auftritt, zu merken: Kriege ich das hin oder nicht?, das dauert zwei oder maximal drei Monate. Wenn sich dann gar nichts tut, hat es leider nicht geklappt.

Noch eine Bemerkung. Sehen wir das bei CBD häufiger als bei anderen Medikamenten? Nein. In der Erfahrung mit Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom haben wir eine ganze Reihe Patienten behandelt. Das sind dieselben Kandidaten, bei denen vorher schon alle anderen Medikamente einen Honeymoon hatten. Dann kann es das bei CBD geben. Aber dieser Eindruck war bislang nicht. Ich habe bisher in anderen Diskussionen und Gremien nicht wahrgenommen, dass wir beim Cannabidiol eine höhere Rate an Wirkverlusten haben. Adam Strzelczyk ist sehr aktiv in der Behandlung von TSC. Kannst du zu TSC schon etwas sagen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Strzelczyk, Sie sind dran, bitte.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Universitätsklinikum Frankfurt): Es ist so, wie Herr Bast gerade sagte. Bei Dravet-Syndrom und LGS haben wir die Erfahrung, dass das nicht überproportional häufig auftritt. Bei TSC fehlt noch die Erfahrung, weil das erst seit Kurzem im Markt ist. Aber es gibt Open-Label-Extension-Studien. Da sehen wir aus den publizierten Daten, dass die Responderaten über ein Jahr relativ gut bleiben, über 50 Prozent. Natürlich scheiden Patienten in den Open Label Extension Studies aus. Aber es ist vergleichbar mit anderen Antikonvulsiva und insgesamt als gut zu werten. Das heißt, wir haben keine überproportional häufige Toleranzentwicklung. Das kann man so nicht sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Wir haben die 16-Wochen-Studie. Wir hätten uns alle eine längere Studie gewünscht, um genau das zu beurteilen: Was ist Honeymoon, und was ist auf die Dauer wirksam? – Weitere Fragen von den Gremien? – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Ich hätte noch eine Frage an die klinischen Experten. In der Zulassungsstudie war es so, dass nur die Patienten randomisiert wurden, die in der 28-tägigen Baseline-Periode mindestens acht TSC-assoziierte Anfälle hatten. Wie beurteilen Sie dieses Einschlusskriterium, dieses Kriterium für die Randomisierung? Ist es adäquat? Ist das eine Häufigkeit von Anfällen, die üblich ist? Herr Bast hat kurz etwas zur Häufigkeit ausgeführt. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Dr. Bast (DGfE): Ich halte es für ein adäquates Einschlusskriterium, dass Sie nicht Fälle haben mit zu seltenen Anfällen, weil Sie nachher in der Statistik keine Aussage haben. Aber wir haben auch eine placebokontrollierte Studie vor uns mit allen Risiken für die Population, die damit verbunden sind. Das begründet auch, warum die Studie so kurz sein muss. Wir wissen, dass die SUDEP-Rate im Placebo-Arm höher ist. Wir können die Studie nicht ausdehnen. Das zu der Frage, wie kurz oder lang die Studie war. Ich denke, das ist eine gute Auswahl, weil wir Patienten haben, die eine relevante Anfallslast haben, dass wir eine klinische Relevanz haben und auf der anderen Seite zu einem statistischen Ergebnis kommen können. Ich fand das für das Klientel – ich spreche für die Kinder – einen adäquaten Ansatz.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau dazu hat sich Herr Hamer gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Eigentlich hat Thomas Bast schon alles gesagt; ich kann es für die Erwachsenen bestätigen. Es ist zum Teil auch eine statistische Erwägung. Man will Effekte zeigen. Bei der TSC, die häufig eine schwere Epilepsie im Sinne von refraktär auf der einen

Seite, aber auch einer hohen Anfallslast auf der anderen Seite ist, halte ich es für einen realistischen Ansatz, Menschen mit diesen vielen Anfällen so einzuschließen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank für diese Statements. – Jetzt hat sich Herr Fischer noch einmal gemeldet. Bitte, Herr Fischer.

Herr Fischer: Ich habe zwei konkrete Fragen zur Studie und zur Endpunkterhebung. Bei den epileptischen Anfällen und dem globalen Eindruck der Veränderung oblag den Prüfarzten die Entscheidung, ob der Patient oder der Betreuer die beste Quelle für die Erhebung ist, abhängig vom Alter und von kognitiven Einschränkungen. Das haben Sie in der Stellungnahme dargestellt. Gab es hierfür eine Standardisierung in der Studie?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Bitte, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals): Vielleicht ganz kurz zu dem Punkt mit den acht Anfällen. Was wir uns auch angeschaut haben, war, wie viele Patienten zum Screening weniger als acht Anfälle hatten und deswegen nicht eingeschlossen wurden. Das war in der Tat nur eine Handvoll Patienten. Das heißt, die meisten Patienten, die dafür vorgesehen waren, hatten acht oder mehr Anfälle. Da sehen wir im Median zwischen 56 und 54 Anfällen in der Baseline-Periode. Das sind schon hoch refraktäre Patienten.

Zu Ihrer Frage, Herr Fischer, mit den CGIC, wer den Fragebogen ausfüllen sollte, entweder der Patient oder der Betreuer. Im Studienprotokoll war definiert, dass der Prüfarzt im individuellen Fall mit dem Betreuer entscheiden sollte, wer den Fragebogen am besten ausfüllt: Ist es der Patient? Kann der das entsprechend der kognitiven Fähigkeiten? Oder ist es besser, wenn es der Betreuer tut? Dann wurde entsprechend der prüfärztlichen Entscheidung der Fragebogen entweder vom Patienten oder vom Betreuer ausgefüllt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Fischer, die nächste Frage.

Herr Fischer: Eine statistische Frage zu den verwendeten Modellen. Sie haben bei einigen Endpunkten in der Stellungnahme Klarstellungen getroffen, so zur Kalkulation der relativen Risiken ein verallgemeinertes lineares Modell, log-Funktion, mit der Altersgruppe als Kovariate genutzt. Für die unerwünschten Ereignisse gab es diese Klärung noch nicht. Trifft es da auch zu, dass die Altersgruppe als Kovariate eingegangen ist?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Schwenke, vielleicht dazu.

Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals): Nein, da ist es nicht so. Das haben wir offensichtlich vergessen in der Stellungnahme zu schreiben. Bei den unerwünschten Ereignissen ist es so: Dadurch, dass es so wenige Ereignisse waren, hat das in einigen Fällen dazu geführt, dass das Modell nicht mehr schätzbar war. Wir haben auf die Kovariaten verzichtet, um ein konsistentes Bild der Safety darstellen zu können.

Herr Fischer: In einigen Fällen oder in der Regel?

Herr Dr. Schwenke (GW Pharmaceuticals): Wir haben es für die Sicherheitsendpunkte gar nicht aufgenommen, weil insbesondere auf der Basis der System Organ Classes und der Preferred Terms so wenig Ereignisse waren, dass die Modelle in der Regel nicht konvergiert haben, sodass wir insgesamt darauf verzichtet haben. Denn es war vorher auch nicht geplant, das in die Safety-Analyse aufzunehmen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen aus den Gremien? Gibt es Fragen an den Unternehmer, Fragen an die Kliniker? – Das sehe ich nicht. Ich denke, es war eine sehr erhellende Anhörung. Dann würde ich jemanden vom pharmazeutischen Unternehmer, möglichst mit stabilem Internet, bitten, das Abschlussstatement zu machen und zusammenzufassen, was wir in der letzten Stunde diskutiert haben. – Herr Harms, Sie bekommen noch eine Chance.

Herr Dr. Harms (GW Pharmaceuticals): Vielen Dank, Frau Behring. Ich probiere es noch einmal, hoffentlich mit stabiler Leitung. – Sehr geehrte Frau Behring! Meine Damen und Herren!

Ich möchte mich als Allererstes für die offene Diskussion bedanken, die wir heute geführt haben. Für uns war es wichtig, noch einmal in den Dialog einzutreten, weil aus unserer Sicht Epidyolex wesentlich zu einer besseren Versorgung dieser schwer betroffenen, hochgradig therapierefraktären Patienten beitragen kann, über die wir heute gesprochen haben.

Zusammenfassend möchte ich sagen, dass sich heute die Diskussion sehr viel über das Sicherheitsprofil, dosisabhängig, und die patientenindividuellen Titrationsmöglichkeiten gedreht hat. Jede Erhöhung der Dosis über 10 mg/kg pro Tag bis zur maximal zugelassenen Höchstdosis von 20 mg/kg pro Tag soll nur in Einzelfällen und unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos erfolgen. Durch die Applikationsform als Flüssigarzneimittel sind Dosierungen zwischen 10 und 25 mg/kg nahtlos möglich.

Für die empfohlene Höchstdosis von 25 mg zeigt sich eine signifikante und patientenrelevante Reduktion der Anfälle. Dieses Wirksamkeitsprofil wird auch für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg erwartet. Das Sicherheitsprofil entspricht dem, was aus dem Bewertungsverfahren von Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom bekannt ist. Die Studie zeigt dabei eine sehr konservative Abschätzung des Sicherheitsprofils. Die signifikanten Vorteile von Epidyolex für die Reduktion TSC-assoziiertes Anfälle begründen aus Sicht von GW den Zusatznutzen von Epidyolex.

Zum Schluss möchte ich noch einmal auf die Situation dieser schwer beeinträchtigten Patienten hinweisen. Wir sprechen über Patienten mit behandlungsresistenter TSC. Patienten und Eltern bzw. Betreuer sind im Alltag sehr stark belastet. Die Verbesserung für die Patienten durch Epidyolex liegt vor allem in der besseren Anfallskontrolle, nachgewiesen durch eine randomisiert kontrollierte Studie. Nach unserer Auffassung werden diese beträchtlichen Vorteile der Anfallsreduktion nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit infrage gestellt. Das Sicherheitsprofil entspricht dem, was wir aus den Bewertungsverfahren von Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom kennen. Es bleibt aus Sicht von GW die Frage, ob eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich ist. Aus unserer Sicht: ja. Daher sehen wir in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen für Epidyolex mit beträchtlichen Vorteilen in der Anfallsreduktion. – Das war es von unserer Seite. Herzlichen Dank!

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Auch wir bedanken uns, bei allen anderen Teilnehmern ebenso, ganz vielen Dank für Ihre Informationen und Ihren Beitrag. Wir werden das alles mitnehmen und in den weiteren Diskussionen wägen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Restnachmittag. Bis zum nächsten Mal. Auf Wiedersehen!

Die Sitzung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 15:55