

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und
Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Cannabidiol (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Mio. Euro-Grenze (Dravet-Syndrom,
≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam))

Vom 16. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren.....	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	39

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH	41
5.2	Stellungnahme von Herrn Dr. med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH	97
5.3	Stellungnahme der Bundesarbeitsgemeinschaft medizinischer Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB).....	100
5.4	Stellungnahme von Herrn Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn.....	105
5.5	Stellungnahme von Herrn Dr.med. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West	110
5.6	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	114
5.7	Stellungnahme der Orion Pharma GmbH.....	124
5.8	Stellungnahme von Frau Anna-Lena Friedo, Epilepsie Klinik Tabor, Bernau bei Berlin	131
5.9	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	136
5.10	Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. med. Felix von Podewils, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum	145
5.11	Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	163
5.12	Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen, Neuropädiatrie	171
5.13	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	177
5.14	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)	181
5.15	Stellungnahme von Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.....	189
D.	Anlagen	192
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	192
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	211

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex) wurde am 15. Oktober 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Epidyolex zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut- und dem Dravet-Syndrom (≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) sowie mit Tuberöser Sklerose (≥ 2 Jahre) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seinen Sitzungen am 2. April 2020 und am 15. April 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Cannabidiol im Anwendungsgebiet „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 hat der G-BA gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Cannabidiol eingesetzt werden, benannt.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. August 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von April 2022 bis einschließlich März 2023 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2023 aufgefordert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 30. November 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Cannabidiol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cannabidiol (Epidyolex) gemäß Fachinformation

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als Zusatztherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von
Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat, Valproinsäure

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben Cannabidiol die Wirkstoffe Bromid, Fenfluramin und Stiripentol zugelassen.

Für bestimmte Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind folgende Wirkstoffe: Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clobazam, Clonazepam, Eslicarbazepin, Ethosuximid, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Mesuximid, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt keine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cannabidiol vom 2. April 2020 und 15. April 2021 und zum Wirkstoff Fenfluramin vom 15. Juli 2021 vor.

Im Anwendungsgebiet Epilepsie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:

- Beschluss zu Cenobamat vom 19. November 2021
- Beschluss zu Vigabatrin vom 19. Dezember 2019
- Beschluss zu Brivaracetam vom 04. August 2016, 17. Januar 2019 und 01. September 2022
- Beschluss zu Perampanel vom 06. November 2014, 17. Mai 2018 und 03. Juni 2021
- Beschluss zu Retigabin vom 03. Juli 2014

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenzbasis im vorliegenden Anwendungsgebiet als eingeschränkt zu betrachten.

Spezifisch für die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol, Fenfluramin sowie Bromid zugelassen. In den Leitlinien^{1,2} werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramat empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle

1 Holtkamp M, May TW, Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al., Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

2 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults [online]. 2022. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>

zugelassen sind. Darüber hinaus kommt auch Brivaracetam, das ähnliche Eigenschaften wie Levetiracetam aufweist, als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Die Entscheidung, welcher der genannten Wirkstoffe für die zu behandelnde Person geeignet ist, erfolgt in der ärztlichen Versorgung patientenindividuell. Dabei wird berücksichtigt, welche Therapien bisher durchgeführt wurden, mit welchen Arzneimitteln aktuell behandelt wird, unter welchen Anfallsformen die Person leidet und welche Nebenwirkungen auftreten können.

In der Gesamtschau der Evidenz wird für Patientinnen oder Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der Wirkstoffe Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramid und Valproinsäure als zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol in Kombination mit Clobazam bestimmt.

In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Monotherapien stellen hingegen Ausnahmen da; ihr Einsatz im Vergleichsarm einer Studie sollte begründet werden.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Auch eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der Wirkstoff Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Therapieoption darstellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät als Therapieoption erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Armen einer Studie die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch zu nehmen, bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bisher wurde für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl der genannten Wirkstoffe und unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und zum besseren Verständnis wird die Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angepasst und in eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der genannten Wirkstoffe geändert.

Bei der Auswahl eines Wirkstoffes im Rahmen der patientenindividuellen Therapie wird dabei weiterhin vorausgesetzt, dass dieser grundsätzlich medizinisch indiziert und in Bezug auf den jeweiligen Wirkstoff kein unzureichendes Ansprechen (wirkstoffbezogene Pharmakoresistenz), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist. Somit resultiert aus

der Anpassung der Formulierung keine inhaltliche Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cannabidiol wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) vor.

Es handelt sich hierbei um zwei randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, in denen Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer fortgeführten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde. Die Ergebnisse beider Studien lagen bereits den Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cannabidiol vom 2. April 2020 und 15. April 2021 zugrunde.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Dravet-Syndrom, die ein oder mehrere Antiepileptika in einer seit mindestens 4 Wochen unveränderten Dosis einnahmen und hierunter 4 oder mehr konvulsive Krampfanfälle während der 4-wöchigen Baseline-Phase erlitten.

Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag oder ein jeweiliges Placeboäquivalent (GWEP1424) bzw. im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo (GWEP1332 Teil B).

Die Behandlungsdauer beider Studien betrug jeweils 14 Wochen (einschließlich 2-wöchiger Titrationsphase).

Während der gesamten Studiendauer sollte die vorbestehende antiepileptische Pharmakotherapie fortgeführt werden; Dosierungen der Antikonvulsiva mussten vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben. Bei Bedarf war der Einsatz von Notfallmedikamenten möglich. Der Beginn einer neuen anfallssuppressiven Therapie (Antikonvulsiva, ketogene Diät oder Vagusnervstimulation) im Verlauf der Studie war nicht zulässig.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der o.g. Wirkstoffe bestimmt.

In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Behandlung bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vorgesehen. Obwohl bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten regelmäßig

epileptische Anfälle auftraten, wurde die bestehende antiepileptische Medikation im Vergleichsarm nur durch Placebo ergänzt und somit unverändert fortgeführt.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Behandlung nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.

Auch unter Berücksichtigung der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen ist davon auszugehen, dass eine Anpassung der antiepileptischen Medikation im vorliegenden Anwendungsgebiet, trotz eines mehrfachen unzureichenden Ansprechens auf Antikonvulsiva in der Vorgeschichte, angezeigt ist. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten begründen dabei nicht hinreichend, dass für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine weitere Möglichkeit einer Optimierung der vorbestehenden antiepileptischen Medikation bestand.

Zusammenfassend wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) nicht umgesetzt.

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom sind somit keine Daten zum Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar. Es liegen demnach keine für die Nutzenbewertung von Cannabidiol relevanten Daten vor.

Der Zusatznutzen von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ist somit nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Cannabidiol aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat und Valproinsäure bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) vor, in der Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer unverändert fortgesetzten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde.

In den Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien somit nicht umgesetzt.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt.

Die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers basiert u.a. auf der Ermittlung einer Spanne zur Prävalenz des Dravet-Syndroms anhand von zwei Studien, die eine US-amerikanische Versicherten- bzw. eine GKV-Routinedatenanalyse zur Grundlage haben. Überdies wird der Anteil von Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist, anhand einer europäischen Querschnittstudie auf Basis einer anonymen Befragung unter Betreuungspersonen sowie der Zulassungsstudien zu Cannabidiol ermittelt.

Limitationen dieser Herangehensweise sind u.a. durch die unklare Übertragbarkeit der Angaben zur Prävalenz auf die GKV-Population sowie durch Unsicherheiten im Rahmen der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die mit Clobazam behandelt werden, begründet. Insgesamt sind die Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Epidyolex (Wirkstoff: Cannabidiol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cannabidiol sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Durch eine Kombination von Cannabidiol mit weiteren Antiepileptika können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen können. Die Patientin bzw. der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Wenn bei einer Kombination mit Clobazam Somnolenz oder Sedierung auftreten, soll eine Verringerung der Clobazam-Dosierung in Betracht gezogen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom. Für jeden Wirkstoff wird im Folgenden die Berechnung der Jahrestherapiekosten in der niedrigsten (Kinder im Alter von 2 Jahren) und in der höchsten Erhaltungsdosis (Erwachsene) dargestellt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus³ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines zweijährigen Kindes: 14,1 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen: 77,7 kg).

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet. Gemäß der Fachinformation zu Cannabidiol ist die berechnete Dosis hier stets auf die nächstmögliche skalierbare Dosis aufzurunden.

Bei dem hier vorliegenden besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung der Ärztin bzw. dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet, sofern gemäß Fachinformation keine Einschränkungen beschrieben werden.

Die Haltbarkeit der Arzneimittel wurde berücksichtigt und der ggf. durch Ablauf der Haltbarkeit anfallende Verwurf mit eingerechnet.

Cannabidiol wird gemäß Zulassung in Kombination mit Clobazam gegeben. Daher werden die Jahrestherapiekosten sowohl der beiden Wirkstoffe als auch die sich hieraus ergebende Summe dargestellt.

Darüber hinaus werden im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie zu einer antiepileptischen Medikation verabreicht. Die Jahrestherapiekosten werden jeweils für die im Rahmen einer Zusatztherapie verabreichten einzelnen Wirkstoffe und nicht für mögliche Kombinationen dargestellt.

Stiripentol wird gemäß Zulassung nur in Kombination mit Clobazam und Valproat verabreicht.

Behandlungsdauer:

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021: beide, ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cannabidiol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Clobazam	kontinuierlich, 1 bis 3 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vorthherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:				
Brivaracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Clobazam	kontinuierlich, 1 bis 3 x täglich	365,0	1	365,0
Fenfluramin	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Kaliumbromid	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Stiripentol	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	70,5 mg (= 5 mg/kg KG)	141 mg (= 10 mg/kg KG)	2 x 75 mg (= 2 x 0,75 ml)	365,0	730 x 75 mg (= 730 x 0,75 ml)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Clobazam ⁴ SUE (2 mg/ml)	4,2 mg	4,2 mg (= 0,3 mg/kg KG)	1 x 4,2 mg (= 1 x 2,1 ml)	365,0	365 x 4,2 mg (6,1 x 150 ml) ⁵
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	777 mg (= 10 mg/kg KG)	1 554 mg (= 20 mg/kg KG)	2 x 780 mg (= 2 x 7,8 ml)	365,0	730 x 780 mg (= 730 x 7,8 ml)
Clobazam TAB	80 mg	80 mg	8 x 10 mg	365,0	2 920 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Brivaracetam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Brivaracetam ⁶ LSE (10 mg/ml)	7,1 mg	14,1 mg (= 1 mg/kg KG)	2 x 7 mg (= 2 x 0,7 ml)	365,0	730 x 7 mg (= 730 x 0,7 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Brivaracetam FTA	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Clobazam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Clobazam ⁴ SUE (2 mg/ml)	4,2 mg	4,2 mg (= 0,3 mg/kg KG)	1 x 4,2 mg (= 1 x 2,1 ml)	365,0	365 x 4,2 mg (6,1 x 150 ml) ⁵
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Clobazam TAB	80 mg	80 mg	8 x 10 mg	365,0	2 920 x 10 mg
Fenfluramin					
minimale Erhaltungsdosierung 2-Jährige					
Fenfluramin LSE (2,2 mg/ml)	2,8 mg (= 0,2 mg/kg KG)	5,6 mg (= 0,4 mg/kg KG)	2 x 2,8 mg (= 2 x 1,3 ml)	365,0	730 x 2,8 mg (= 730 x 1,3 ml)
maximale Erhaltungsdosierung Erwachsener ⁷					
Fenfluramin LSE (2,2 mg/ml)	13 mg	26 mg	2 x 13 mg (= 2 x 6 ml)	365,0	730 x 13 mg (= 730 x 6,0 ml)
Kaliumbromid					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					

4 Gemäß Fachinformation ist für Kinder unter 6 Jahren eine flüssige Darreichungsform zu verwenden.

5 Die Haltbarkeit einer angebrochenen Flasche beträgt gemäß Fachinformation 60 Tage, sodass in diesem Fall ein Verwurf zu berücksichtigen ist.

6 Gemäß Fachinformation zu Brivaracetam sollten Patientinnen und Patienten, für die die passende Dosis nicht mit ganzen Tabletten zusammengestellt werden kann, die Lösung zum Einnehmen verwenden. Daher wird hier lediglich die flüssige Darreichungsform für 2-Jährige berechnet.

7 Die empfohlene Höchstdosis ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die nicht zusätzlich Stiripentol erhalten.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Kaliumbromid TAB	352,5 mg	705 mg (= 50 mg/kg KG)	2 x 0,5 x 850 mg	365,0	365 x 850 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Kaliumbromid TAB	1 295 mg	3 885 mg (= 50 mg/kg KG)	3 x 1,5 x 850 mg	365,0	1 642,5 x 850 mg
Levetiracetam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Levetiracetam ⁸ LSE (100mg/ml)	141 mg (= 10 mg/kg KG)	282 mg (= 20 mg/kg KG)	2 x 140 mg (= 2 x 1,4 ml)	365,0	730 x 140 mg (= 730 x 1,4 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Levetiracetam ⁸ FTA	1 500 mg	3 000 mg	2 x 1 500 mg	365,0	730 x 1 500 mg
Stiripentol					
minimale Erhaltungsdosierung 2-Jährige					
Stiripentol PSE	500 mg/ 250 mg	705 mg (= 50 mg/kg KG)	1 x 500 mg + 1 x 250 mg	365,0	365 x 500 mg + 365 x 250 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Stiripentol HKP	1 942,5 mg	3 885 mg (= 50 mg/kg KG)	8 x 500 mg	365,0	2 920 x 500 mg
Topiramamat					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Topiramamat FTA	35,3 mg	70,5 mg (= 5 mg/kg KG)	2 x 1,5 x 25 mg ⁹	365,0	1 095 x 25 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Topiramamat FTA	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Valproinsäure					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Valproinsäure LSE ^{10,11} (300 mg/ml)	150 mg	300 mg	2 x 150 mg (= 2 x 0,5 ml)	365,0	730 x 150 mg (= 730 x 0,5 ml)

8 Gemäß Fachinformation sind die Filmtabletten nicht für Kinder unter 6 Jahren geeignet.

9 Die Tabletten können in dosisgleiche Viertel (je 6,25 mg Topiramamat) geteilt werden.

10 Gemäß Fachinformation ist für Kinder bis zu 3 Jahren vorzugsweise eine flüssige Darreichungsform zu verwenden.

11 Die Dosierungsangaben beziehen sich auf Natriumvalproat.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Valproinsäure FMR ¹¹	600 mg / 900 mg	2 100 mg	3 x 600 mg + 1 x 300 mg	365,0	1 095 x 600 mg + 365 x 300 mg
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; FMR = Filmtabletten magensaftresistent; HKP = Hartkapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUE = Suspension zum Einnehmen; TAB = Tabletten					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	300 ml	3 598,70 €	2,00 €	0,00 €	3 596,70 €
Clobazam SUE (2 mg/ml)	150 ml	177,14 €	2,00 €	20,99 €	154,15 €
Clobazam FTA 10mg ¹²	50 FTA	19,22 €	2,00 €	0,00 €	17,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Brivaracetam FTA 100 mg	168 FTA	265,22 €	2,00 €	14,06 €	249,16 €
Brivaracetam LSE (10 mg/ml)	300 ml	101,99 €	2,00 €	5,02 €	94,97 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Clobazam SUE (2 mg/ml)	150 ml	177,14 €	2,00 €	20,99 €	154,15 €
Clobazam FTA 10 mg ¹²	50 FTA	19,22 €	2,00 €	0,00 €	17,22 €
Fenfluramin LSE (2,2 mg/ml)	120 ml	1 031,72 €	2,00 €	56,50 €	973,22 €
Fenfluramin LSE (2,2 mg/ml)	360 ml	3 025,37 €	2,00 €	169,49 €	2 853,88 €
Kaliumbromid TAB 850 mg	60 TAB	694,32 €	2,00 €	80,18 €	612,14 €
Levetiracetam LSE (100mg/ml)	150 ml	49,04 €	2,00 €	1,79 €	45,25 €
Levetiracetam FTA 1500 mg ¹²	200 FTA	106,47 €	2,00 €	7,53 €	96,94 €
Stiripentol PSE 250 mg	60 PSE	294,51 €	2,00 €	15,68 €	276,83 €
Stiripentol PSE 500 mg	60 PSE	543,94 €	2,00 €	29,49 €	512,45 €
Stiripentol HKP 500 mg	60 HKP	543,94 €	2,00 €	29,49 €	512,45 €
Topiramate FTA 25 mg ¹²	200 FTA	49,75 €	2,00 €	3,04 €	44,71 €
Topiramate FTA 200 mg ¹²	200 FTA	267,83 €	2,00 €	20,29 €	245,54 €
Valproat natrium LSE (300 mg/ml) ¹²	100 ml	23,10 €	2,00 €	0,93 €	20,17 €
Valproat natrium FMR 300 mg ¹²	200 FMR	34,19 €	2,00 €	1,81 €	30,38 €
Valproat natrium FMR 600 mg ¹²	200 FMR	50,09 €	2,00 €	3,07 €	45,02 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; FMR = Filmtabletten magensaftresistent; HKP = Hartkapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUE = Suspension zum Einnehmen; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Liste: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

¹² Festbetrag

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei der Anwendung von Fenfluramin muss die Herzfunktion mittels Echokardiografie überwacht werden. Die Echokardiografie muss vor der Behandlung durchgeführt werden, um einen Ausgangszustand zu ermitteln. Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und anschließend jährlich erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Fenfluramin	Duplex-Echokardiographie (GOP 33022)	1	36,64 €	36,64 €

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung

der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die die G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformationen zu

- Cannabidiol (Epidyolex); Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Mai 2023
- Brivaracetam (Briviact); Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Februar 2023
- Cenobamat (Ontozry); Ontozry Tabletten; Stand: November 2023
- Vigabatrin (Kigabeq); Sabril 500 mg Filmtabletten, Sabril Beutel; Stand: Januar 2021

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da der G-BA im Beschluss über die Nutzenbewertung von Fenfluramin vom 15. Juli 2021 (BANz AT 28.09.2021 B1) einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel festgestellt hat:

Fenfluramin (Fintempla)

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cannabidiol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cannabidiol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Cannabidiol (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro-Grenze (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam))

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Mai 2024 (BAnz AT18.06.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage XII werden die Angaben zu Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) unter Nummern 1 bis 5 in der Fassung der Beschlüsse vom 15. April 2021 (BAnz AT 01.06.2021 B3) und vom 5. Oktober 2023 (BAnz AT 22.01.2024 B2) wie folgt gefasst:

Cannabidiol

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT 02.07.2024 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. September 2019):

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als Zusatztherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von
Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat, Valproinsäure

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

ca. 500 bis 2 900 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Epidyolex (Wirkstoff: Cannabidiol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cannabidiol sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Durch eine Kombination von Cannabidiol mit weiteren Antiepileptika können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen können. Die Patientin bzw. der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Wenn bei einer Kombination mit Clobazam Somnolenz oder Sedierung auftreten, soll eine Verringerung der Clobazam-Dosierung in Betracht gezogen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cannabidiol	6 563,98 € - 68 265,37 €
Clobazam	940,32 € - 1 005,65 €
Gesamt	7 504,29 € - 69 271,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Brivaracetam	161,77 € - 1 082,66 €
Clobazam	940,32 € - 1 005,65 €
Kaliumbromid	3 723,85 € - 16 757,33 €
Fenfluramin	7 696,55 € - 34 722,21 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	36,64 €
Stiripentol	4 801,45 € - 24 939,23 €
Topiramamat	244,79 € - 896,22 €
Levetiracetam	308,30 € - 353,83 €
Valproinsäure	73,62 € - 301,93 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Cannabidiol im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Brivaracetam (Briviact) [Hinweis: nur bei Kindern von 2 bis < 4 Jahre]

- Geltungsdauer der Benennung: 5. Oktober 2023 bis 15. Mai 2024

Brivaracetam (Briviact), Cenobamat (Ontozry), Vigabatrin (Kigabeq)

- Geltungsdauer seit 16. Mai 2024

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da der G-BA im Beschluss über die Nutzenbewertung von Fenfluramin vom 15. Juli 2021 (BANZ AT 28.09.2021 B1) einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel festgestellt hat:

Fenfluramin (Fintempla)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In der Anlage XIIa der AM-RL werden die Angaben zu Cannabidiol (Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom 15. April 2021) im Anwendungsgebiet „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet“ wie folgt gefasst:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Cannabidiol

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

15. April 2021 und 16. Mai 2024

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit [...] dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Patientengruppe

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Brivaracetam (Briviact) [Hinweis: nur bei Kindern von 2 bis < 4 Jahre]

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

5. Oktober 2023 bis 15. Mai 2024

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Brivaracetam (Briviact), Cenobamat (Ontozry), Vigabatrin (Kigabeq)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

seit 16. Mai 2024

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 02.07.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Cannabidiol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cannabidiol
- **Handelsname:** Epidyolex
- **Therapeutisches Gebiet:** Dravet-Syndrom (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO, zu Modul 4

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1015)

Modul 1

(PDF 1,21 MB)

Modul 2

(PDF 388,34 kB)

Modul 3

(PDF 1,43 MB)

Modul 4

(PDF 8,73 MB)

Modul 4 Anhang G

(PDF 2,17 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 365,80 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1025/>

01.03.2024 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,40 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cannabidiol (Epidyolex)

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol als adjuvante Therapie in Kombination mit Clobazam:

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von

Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat, Valproinsäure

unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen

Stand der Information: März 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 557,45 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 139,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossinummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cannabidiol - 2023-12-01-D-1015*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossinummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.10.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.10.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2024 um 15:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cannabidiol**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH	22.03.2024
Dr.med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH	12.03.2024
Bundesarbeitsgemeinschaft medizinischer Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB)	17.03.2024
Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn	17.03.2024
Dr.med. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West	19.03.2024
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	20.03.2024
Orion Pharma GmbH	21.03.2024
Anna-Lena Friedo; Epilepsie-Klinik Tabor, Bernau bei Berlin	21.03.2024
UCB Pharma GmbH	21.03.2024
Prof. Dr. med. Felix von Podewils, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum	21.03.2024
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	22.03.2024
Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen, Neuropädiatrie	22.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2024
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	22.03.2024
Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin	22.03.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH						
Fr. Tattersall	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Heller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Trümper	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schnorpfeil	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH						
Hr. Dr. Mayer	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn						
Hr. Berkenfeld	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Martzok	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Orion Pharma GmbH						
Hr. Dr. Kersten	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Timmermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Fr. Dr. Balkaya	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Dehmlow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum						
Hr. Prof. Dr. von Podewils	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Rybak	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen, Neuropädiatrie						
Hr. Prof. Dr. Kurlemann	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Hr. Dr. Mayer	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Hr. Prof. Dr. Hamer	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin						
Fr. Prof. Dr. Kaindl	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol (Epidyolex®)
Stellungnahme von	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet A (DS) mit der Verfahrensnummer 2023-12-01-D-1015.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Cannabidiol im Rahmen der Nutzenbewertung im Jahr 2021 einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der signifikanten, klinisch relevanten Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit und Verbesserung des Gesundheitszustandes in der Indikation DS zugesprochen [1].</p> <p>In der aktuellen Neubewertung, die nach Überschreitung der 30 Mio-Euro-Umsatzgrenze eingeleitet worden ist, werden die RCT Daten des pharmazeutischen Unternehmers (pU) generell nicht akzeptiert und somit festgestellt, dass kein Zusatznutzen vorliegt. Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird vom Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) als nicht umgesetzt beschrieben. Jazz Pharmaceuticals sieht diese Bewertung als ungerechtfertigt an, weil in dem Dossier des pU [2] valide Daten vorgelegt worden sind, die eine adäquate Umsetzung der zVT bedeuten, da es sich bei der betrachteten Population um pharmakoresistente Patienten handelt, bei denen eine Therapieoptimierung nicht mehr möglich ist. Im Folgenden werden die wichtigsten Aspekte zur Bewertung des Zusatznutzens von Epidyolex®, insbesondere zur Umsetzung der zVT dargelegt und die Voraussetzungen diskutiert, die in der Nutzenbewertung aus Sicht des pU unzureichend gewürdigt worden sind.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei dem Dravet Syndrom (DS) handelt es sich um eine genetisch bedingte, sehr schwerwiegende, seltene Form der Epilepsie mit Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit, welche mit einer erheblichen Anzahl an therapieresistenten – meist täglichen – Krampfanfällen einhergeht. Die meisten Patienten durchlaufen eine Vielzahl an Behandlungen mit unterschiedlichen anfallssuppressiven Medikamenten, auch in verschiedenen Kombinationen, ohne dass jedoch eine Anfallskontrolle erzielt werden kann. Die Patienten sind pharmakoresistent. Lediglich in Einzelfällen ist eine Anfallsfreiheit erreichbar [3-5]. Das Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main führt zur Behandlung dieser Patienten aus:</p> <p><i>„Auf Grund der Anfallsschwere und Therapierefraktärität ist ab dem 2. Lebensjahr eine Zusatztherapie notwendig. [...] Keine dieser Therapien ist für jeden Patienten mit Dravet Syndrom gleichermaßen zweckmäßig.“</i> [6].</p> <p>Folgende Aspekte sollten aus Sicht des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol (Epidyolex®) herangezogen werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Der Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex®) ist als Zusatztherapie in Kombination mit Clobazam hoch wirksam und führt zu einer signifikanten, klinisch relevanten Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle, einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten und weist eine akzeptable Verträglichkeit auf. Es handelt sich um eine	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>etablierte Standardtherapie, die in den aktuellen Leitlinien sowie im Experten-Konsensus als Zusatztherapie in Kombination mit Clobazam zur Behandlung dieser seltenen Epilepsieform für Patienten ab 2 Jahren empfohlen wird [7-11].</p> <pre> graph TD A[Behandlung des DS laut NICE, 2022] --> B[Valproat] B --> C[Zusatztherapie mit: Stiripentol* + Clobazam] C --> D[Zusatztherapie mit: Alter ≥ 2 Jahre Cannabidiol* + Clobazam] D --> E[Levetiracetam Topiramate] E --> F[Ketogene Diät (add-on)] F --> G[Kaliumbromid*] G --> H[Bei therapierefraktärer Epilepsie können nicht- medikamentöse Therapien in Erwägung gezogen werden] H --> I[Vagusnerv-Stimulation] H --> J[Epilepsiechirurgie] </pre> <p>Kann Anfälle verschlimmern: Carbamazepin Gabapentin Lacosamid Lamotrigin Oxcarbazepin Phenobarbital Pregabalin Tiagabin Vigabatrin</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Abbildung 1: Therapieempfehlungen zur Behandlung des DS nach NICE 2022. * Spezifisch zur Behandlung von DS zugelassen; DS = Dravet-Syndrom; NICE = National Institute for Health and Care Excellence. Quelle: Leitlinie nach NICE [8]</i></p> <p>2. Gemäß der Festlegung des G-BA ist die zVT eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie unter Auswahl bestimmter Wirkstoffe unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen. Als Ausnahme von dieser Festlegung werden sowohl die medizinische Indikation als auch Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit oder Kontraindikation beschrieben. Die Fortführung einer unveränderten Therapie ist von der zVT abgedeckt, wenn keine Option für eine Optimierung besteht [12].</p> <p>3. In den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien sind pharmakoresistente Patienten mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie eingeschlossen, die keine Option für eine Optimierung nach Bewertung des behandelnden Arztes hatten. Die Beibehaltung einer stabilen Therapie stellt für diese Patienten zu dem Zeitpunkt der Studie jeweils die beste Therapieoption dar. Dies wird auch damit belegt, dass mehr als 80 % der Population bereits eine Last-Line Therapie erhielt [13]. Damit ist die zVT in den Studien mit dem Vergleichsarm (Patientenindividuelle antiepileptische Therapie + Placebo zur Verblindung) erfüllt [2].</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat und Valproinsäure bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) vor, in der Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer unverändert fortgesetzten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde. In den Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien somit nicht umgesetzt.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu 1. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Epidyolex®</p> <p>Im Nutzendossier wurden Daten aus zwei randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) vorgelegt. Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der Studie GWEP1424 eingegangen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungsdosis von Epidyolex® mit 10 mg/kg/Tag bei Patienten mit DS untersucht, und die maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde. Die Ergebnisse der in den Studien ebenfalls untersuchten Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sind im Anhang I in der Übersicht dargestellt.</p> <p>In der RCT GWEP1424 wurden Epidyolex® oder Placebo jeweils als Zusatztherapie zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT) verabreicht. Um die zulassungskonforme Verabreichung von Epidyolex® in Kombination mit Clobazam abzubilden [14], wurde in den Epidyolex-Armen eine Einschränkung auf solche Patienten vorgenommen, die Clobazam als Teil ihrer PIAT erhielten.</p> <p>In der Gesamtschau wird durch die in Modul 4A vorgelegten Daten gezeigt, dass mit der Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag von Epidyolex® in Kombination mit Clobazam im Vergleich zu einer PIAT + Placebo (Plc)</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der</i>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">○ <i>Gesamt-Krampfanfälle um 51,6 %</i>○ <i>Konvulsiven Krampfanfälle um 46,7 %,</i>○ <i>Nicht-konvulsiven Krampfanfälle um 56,0 % erreicht,</i>● <i>eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 84,1 % erreicht,</i>● <i>der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 42,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 13,8 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert und</i>● <i>eine akzeptable Verträglichkeit erzielt wird/wurde.</i> <p>Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse zur Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag auf Basis der o.g. Population, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden , präsentiert:</p> <p>i. Morbidität: Häufigkeit der Krampfanfälle</p>	

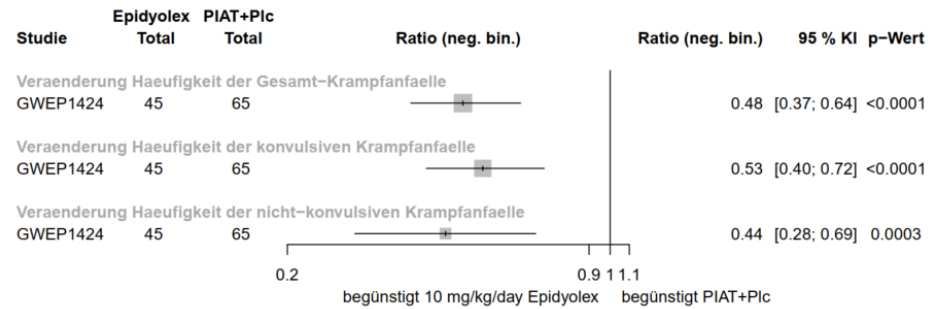


Abbildung 2: Veränderung der Gesamt-, konvulsiven und nicht-konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit (zu Baseline), Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 10 mg/kg/Tag). KI = Konfidenzintervall; neg.bin. = Negativ-Binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo.

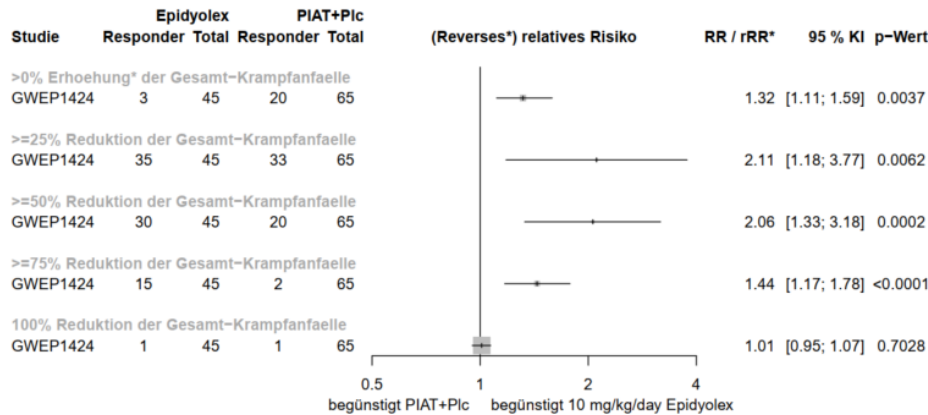


Abbildung 3: Veränderung der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit - Responderanalysen; Reduktion um ≥25 %, ≥50 %, ≥75 % und 100 % sowie Anstieg um >0 %, Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 10 mg/kg/Tag). *Für die Erhöhung wurde das rRR verwendet. Die Stratifikation erfolgte nach Altersgruppe. p-Wert des Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests. KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko.

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	Epidyolex	PIAT+Plc						
Studie	Responder	Total	Responder	Total	(Reverses*) relatives Risiko	RR / rRR*	95 % KI	p-Wert
>0% Erhoehung* der konvulsiven Krampfanfaelle								
GWEP1424	7	45	17	65		1.15	[0.95; 1.39]	0.1766
>=25% Reduktion der konvulsiven Krampfanfaelle								
GWEP1424	31	45	32	65		1.59	[0.97; 2.63]	0.0511
>=50% Reduktion der konvulsiven Krampfanfaelle								
GWEP1424	25	45	17	65		1.67	[1.18; 2.37]	0.0014
>=75% Reduktion der konvulsiven Krampfanfaelle								
GWEP1424	16	45	4	65		1.47	[1.17; 1.85]	<0.0001
100% Reduktion der konvulsiven Krampfanfaelle								
GWEP1424	2	45	1	65		1.03	[0.96; 1.11]	0.3372

Abbildung 4: Veränderung der konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit - Responderanalysen; Reduktion um ≥25 %, ≥50 %, ≥75 % und 100 % sowie Anstieg um >0 %, Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 10 mg/kg/Tag). *Für die Erhöhung wurde das rRR verwendet. Die Stratifikation erfolgte nach Altersgruppe. P-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko.

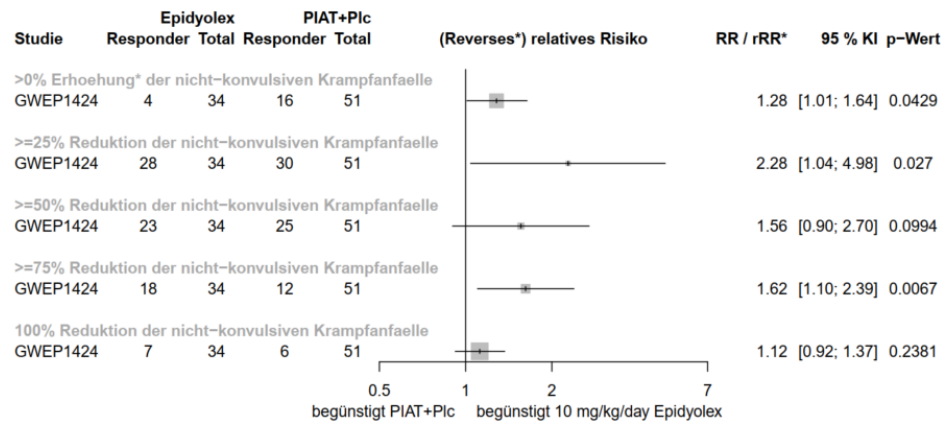


Abbildung 5: Veränderung der nicht-konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit - Responderanalysen; Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% sowie Anstieg um $>0\%$, Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 10 mg/kg/Tag). *Für die Erhöhung wurde das rRR verwendet. Die Stratifikation erfolgte nach Altersgruppe. p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko.

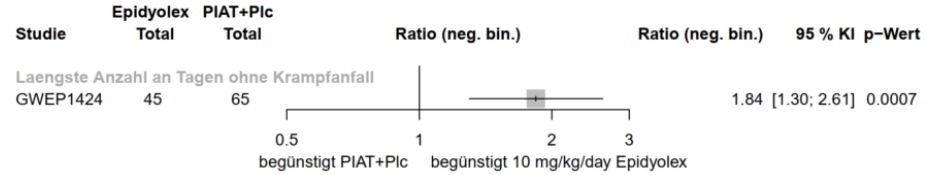


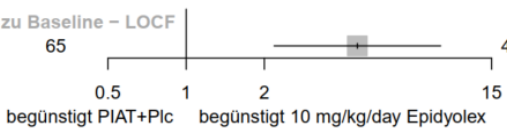
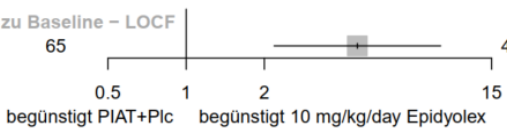
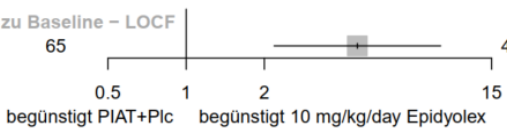
Abbildung 6: Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle, Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 10 mg/kg/Tag). KI = Konfidenzintervall; neg.bin. = Negativ-Binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo.

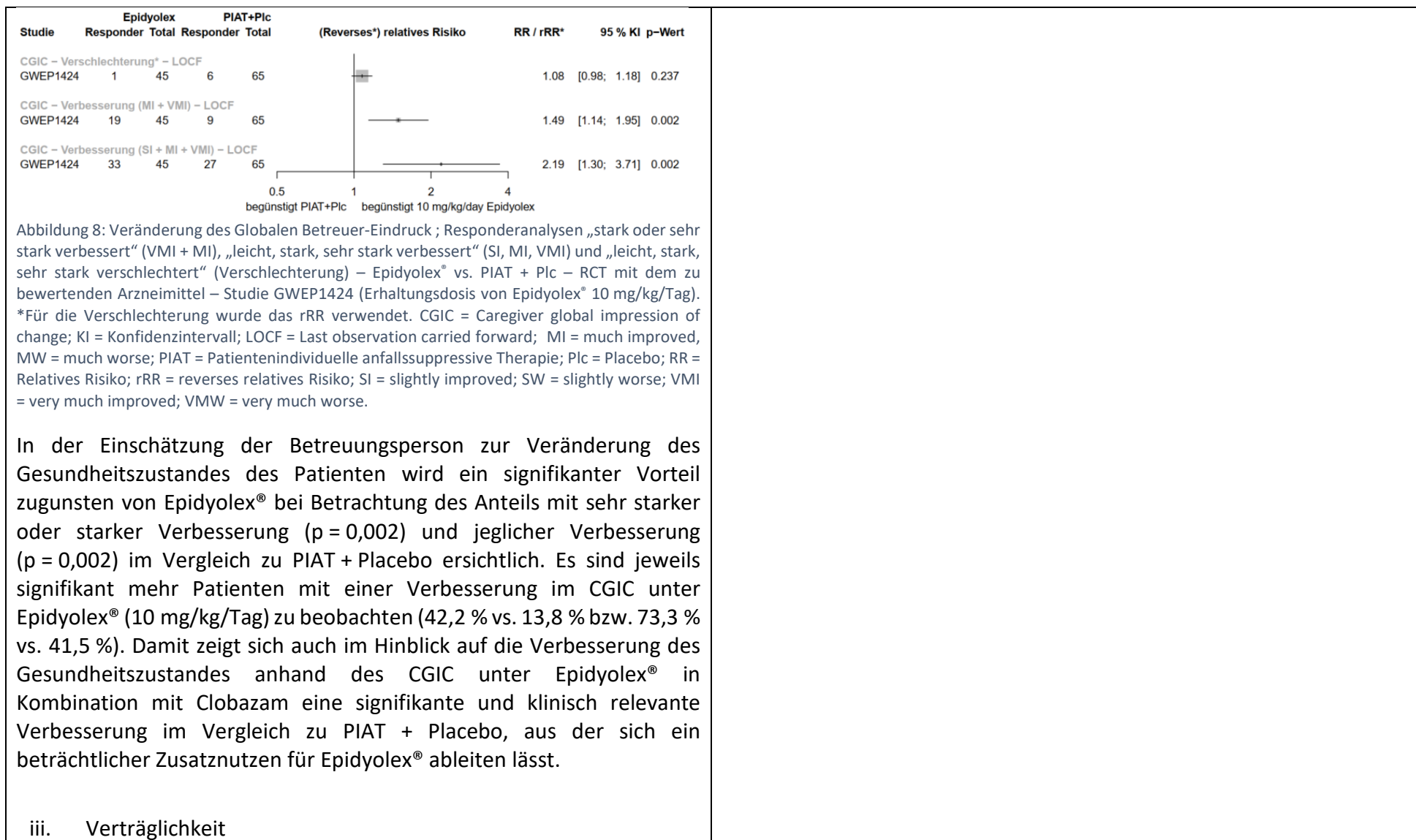
In der Gesamtschau der Wirksamkeit von Epidyolex® zeigt sich hinsichtlich der Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit (gesamt,

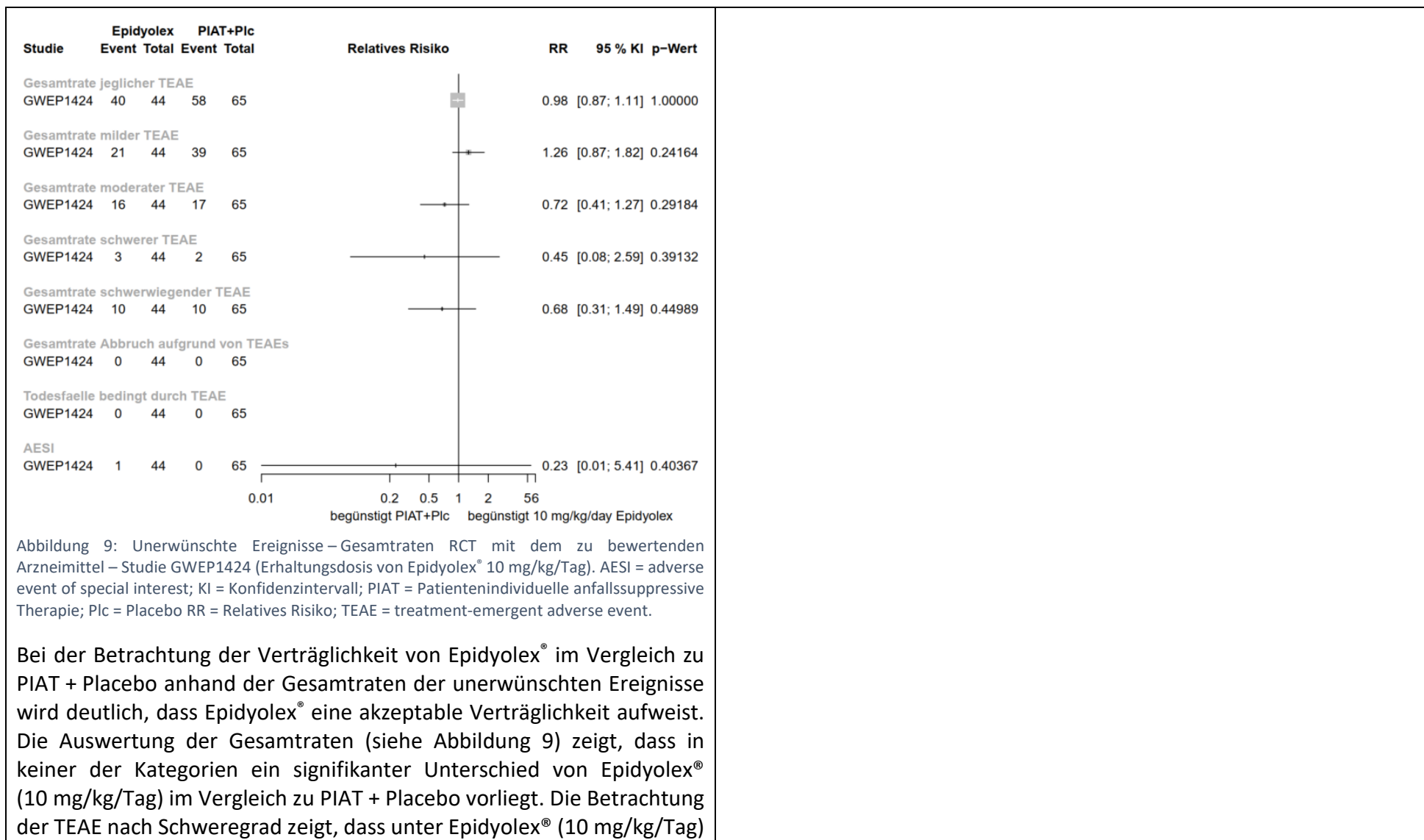
Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konvulsiv, nicht-konvulsiv) sowie der Erhöhung der konsekutiven krampfanfallsfreien Tage ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Epidyolex® im Ausmaß beträchtlich (siehe Tabelle 1 im Anhang I). Die Krampfanfälle (gesamt) wurden im Epidyolex®-Arm um 51,6 % reduziert (Effektschätzer: 0,48; 95 %-KI: [0,37; 0,64]; $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 2). Zudem ist im Epidyolex®-Arm im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 46,7 % (Effektschätzer: 0,53; 95 %-KI: [0,40; 0,72]; $p < 0,0001$) festzustellen (siehe Abbildung 2). Auch die Betrachtung der nicht-konvulsiven Anfälle zeigte eine signifikante Reduktion in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle um 56,0 % (Effektschätzer: 0,44; 95 %-KI: [0,28; 0,69]; $p = 0,0003$) (siehe Abbildung 2). Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt und konvulsiv) zeigen ebenfalls diesen Vorteil zugunsten von Epidyolex®. Dies bildet sich für die Gesamt-Krampfanfälle und die konvulsiven Krampfanfälle sowohl in der Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ als auch um $\geq 75\%$ ab (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Auch für die nicht-konvulsiven Krampfanfälle sind für die Reduktion $\geq 75\%$ signifikant mehr Responder in der Epidyolex®-Gruppe im Vergleich mit PIAT + Placebo zu verzeichnen ($p = 0,0067$) (siehe Abbildung 5).</p> <p>Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage ohne jeglichen Krampfanfall, dass unter Behandlung mit Epidyolex® ein signifikant längerer Zeitraum erreicht werden kann ($p = 0,0007$) (siehe Abbildung 5). Zur Baseline-Phase lagen die konsekutiven krampfanfallsfreien in beiden Behandlungsarmen im Median bei 4 Tagen (IQR 2–8 für Epidyolex® bzw. IQR 1–6,5 für PIAT + Placebo). Zum</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Behandlungsende lagen die konsekutiven krampfanfallsfreien Tage im Behandlungsarm mit Epidyolex® im Median bei 18 Tagen (IQR 8–36) im Vergleich zum PIAT + Placebo-Behandlungsarm mit 7 Tagen (IQR 2,5–12,0) (siehe Tabelle 4-47 Modul 4A). Im Vergleich des Epidyolex®-Arms zum PIAT + Placebo-Arm fällt das Verhältnis der Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall signifikant zugunsten von Epidyolex® mit einem Effektschätzer von 1,84 (95 %-KI: [1,30; 2,61] und p = 0,0007) aus (siehe Abbildung 6). Das entspricht einer Erhöhung der krampfanfallsfreien Tage im Vergleich zu Baseline um 84,1 % (95 %-KI: [160,6 %, 30,0 %]) im Epidyolex®-Behandlungsarm im Vergleich zu PIAT + Placebo.</p> <p>ii. Morbidität: CGIC</p> <table border="1" data-bbox="174 869 1097 1061"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Epidyolex Total</th> <th>PIAT+Plc Total</th> <th>Log. Regression</th> <th>OR</th> <th>95 % KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GWEP1424</td> <td>45</td> <td>65</td> <td></td> <td>4.56</td> <td>[2.18; 9.55]</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 7: Veränderung des globalen Betreuer-Eindruck (zu Baseline) – Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 10 mg/kg/Tag). CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; Log. Regression = ordinal logistische Regression; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo.</p>	Studie	Epidyolex Total	PIAT+Plc Total	Log. Regression	OR	95 % KI	p-Wert	GWEP1424	45	65		4.56	[2.18; 9.55]	<0.0001	
Studie	Epidyolex Total	PIAT+Plc Total	Log. Regression	OR	95 % KI	p-Wert									
GWEP1424	45	65		4.56	[2.18; 9.55]	<0.0001									





Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in den meisten Fällen TEAE von mildem oder moderatem Schweregrad auftraten.</p> <p>Insgesamt ist die Wirksamkeit von Epidyolex® im Hinblick auf die Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit, der Verbesserung des Gesundheitszustands, sowie eine akzeptable Verträglichkeit von Epidyolex® durch die vorgelegten Daten sowohl für die Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag als auch für die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag (siehe Anhang I) belegt.</p> <p>Daraus ergibt sich für Epidyolex® ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Zu 2./3. Erfüllung der zVT</p> <p>Die Zulassungsstudien GWEP1424 und GWEP1332B sind doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studien der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® als Zusatztherapie zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT) im Vergleich zu einer PIAT + Placebo (zur Verblindung) untersuchen. Durch den Einschluss von Patienten mit PIAT kann die breite Anzahl verschiedener anfallssuppressiver Medikamente der zVT abgebildet werden. Gemäß den Vorgaben des G-BA (2023-B-200) bildet ein Vergleich gegenüber einer unveränderten Fortführung einer bestehenden unzureichenden PIAT + Placebo nur dann die zVT korrekt ab, sofern für die Patienten nicht mehr die Option einer Therapieoptimierung besteht [12]. Dies ist in der vorliegenden Indikation des zu bewertenden Arzneimittels gegeben, weil mehr als 80 % der</p>	<p>In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Behandlung bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vorgesehen. Obwohl bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten regelmäßig epileptische Anfälle auftraten, wurde die bestehende antiepileptische Medikation im Vergleichsarm nur durch Placebo ergänzt und somit unverändert fortgeführt.</p> <p>Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Behandlung nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.</p> <p>Auch unter Berücksichtigung der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen ist davon auszugehen, dass eine Anpassung der antiepileptischen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits eine Last-line Therapie erhielten (s. u.). Das Auftreten von Krampfanfällen zu Baseline ist nicht gleichbedeutend mit der Möglichkeit einer Therapieoptimierung, da diese Population typischerweise dadurch charakterisiert ist, dass Anfallsfreiheit nicht erreicht werden kann und auch mit einer optimierten Therapie mit den verfügbaren anfallssuppressiven Medikamenten weiterhin Anfälle auftreten können [3-5].</p> <p>Die Kontrollgruppen der Zulassungsstudien (PIAT + Placebo) bilden die zVT aus den folgenden Gründen adäquat ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenindividuelle Therapie: Einschluss pharmakoresistenter Patienten, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatten, und auch aktuell verschiedene anfallssuppressive Medikamente einnahmen. <ul style="list-style-type: none"> • Die Summe der vorherigen unterschiedlichen anfallssuppressiven Medikamente betrug im Median 4 (Spanne 1–20) • Zum Zeitpunkt der Studie nahmen die Patienten im Median 3 (Spanne 1–5) unterschiedliche anfallssuppressive Medikamente ein • Insgesamt haben die Patienten damit im Median 7 verschiedene anfallssuppressive Medikamente eingenommen. Einzelne Patienten haben mehr als 20 verschiedene Medikamente ausprobiert [2]. 	<p>Medikation im vorliegenden Anwendungsgebiet, trotz eines mehrfachen unzureichenden Ansprechens auf Antikonvulsiva in der Vorgeschichte, angezeigt ist. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten begründen dabei nicht hinreichend, dass für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine weitere Möglichkeit einer Optimierung der vorbestehenden antiepileptischen Medikation bestand.</p> <p>Zusammenfassend wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) nicht umgesetzt.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Patienten sind optimiert: Einschluss von Patienten ohne sinnvolle Option zum Wechsel der anfallssuppressiven Therapie; Es wurden nur Patienten für die Baseline-Phase der Studien berücksichtigt, die zuvor, d. h. vor dem Screening, über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen keinen Therapiewechsel zu verzeichnen hatten. Das heißt, der behandelnde Arzt hat weit vor dem Studienscreening entschieden, dass die aktuelle Therapie beizubehalten ist, obgleich weiterhin eine Vielzahl an Krampfanfällen auftraten. Patienten, bei denen kurz vor Beginn der Studie eine Änderung der bestehenden anfallssuppressiven Therapie stattgefunden hatte, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Folglich wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen nach Maßgabe des Arztes ein Therapiewechsel im Sinne einer Optimierung der Therapie mit den zur Verfügung stehenden Anfallssuppressiva nicht angezeigt war. Es wurde eine Zusatzanalyse zum Zeitraum der stabilen Therapie vor Screening in der Kontrollgruppe der Studien GWEP1424 und GWEP1332B vorgenommen.• Die Zusatzanalyse zeigt, dass bei den Patienten im Median bereits seit 250 Tagen (IQR 105–583) bzw. 245 Tagen (IQR 75–644,5) vor Screening kein Therapiewechsel (Beginn oder Ende einer Behandlung) ihrer aktuellen anfallssuppressiven Therapie vorgenommen wurde [15].• Der letzte Beginn einer neuen anfallssuppressiven Therapie fand darüber hinaus im Median 369 Tage (IQR 123–878) bzw. 373 Tage (IQR 115–954,5) vor dem Screening statt [15].	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Dies bestätigt, dass es für den behandelnden Arzt zum Zeitpunkt der Studie keine andere Option der verfügbaren Therapien gab, die eine gute Balance von Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten boten. Die unveränderte Fortführung der bestehenden patientenindividuellen antiepileptischen Therapie ist durch die zVT abgedeckt, sofern keine Option für Optimierung besteht [12]. Ein stabiles Regime der aktuellen PIAT war aufgrund der Vorgaben der Zulassungsbehörden während der Studie vorgesehen; im Falle von Sicherheitsbedenken konnte die Medikation in Absprache mit dem Medical Advisor angepasst werden, sodass immer die Möglichkeit einer Anpassung der PIAT gegeben war, sofern indiziert [16, 17]. • Letzte Therapielinie: Behandlung in letzter Therapielinie für DS-Patienten, welche eine weitere Therapieoptimierung der Studienpopulation nicht ermöglicht; Je nach Behandlungsarm erhielten 86–93 % der eingeschlossenen Patienten bereits eine Last-line Therapie [13] (siehe auch Anhang I). • Als Last-line Therapie wurden in Anlehnung an die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) folgende Kriterien sequenziell herangezogen: <ul style="list-style-type: none"> i. Aktuelle oder vorherige Therapie mit Epilepsiechirurgie, ketogener Diät, oder Vagusnervstimulation (VNS), da diese Behandlungsformen nur eingesetzt werden, wenn keine andere Alternative mehr besteht. ODER 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ii. Eine aktuelle oder vorherige Therapie mit Valproat bei gebärfähigen Frauen (Kontraindikation) oder aktuelle oder vorherige Therapie mit Kaliumbromid (Last-Line gemäß Leitlinie) , ODER</p> <p>iii. Behandlung mit mind. 3 Klassen von anfallssuppressiven Medikamenten (siehe Abbildung 11; inklusive der aktuellen Medikation; Natrium-Kanalmodulatoren bei DS kontraindiziert)</p> <p>Rationale / Hintergrund zu der Wahl der Kriterien</p> <p><i>Patientenindividuelle, anfallssuppressive Therapie & Pharmakoresistenz</i></p> <p>Da es sich bei dem DS um eine sehr seltene, schwere Form der therapieresistenten Epilepsie handelt, stellt die Behandlung dieser Patienten für die Ärzte sowie die Patienten/Betreuer eine große Herausforderung dar. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der zumeist auftretenden Pharmakoresistenz kann in der klinischen Praxis keine Anfallsfreiheit angestrebt werden, sondern eine bestmögliche Verbesserung der Symptomatik. Wichtige Therapieziele bei der Behandlung von DS-Patienten sind demnach [9, 11, 18-20]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Reduktion der Anfallsfrequenz und der Anfallsdauer 2. Die Maximierung der Lebensqualität für den Patienten und seine Angehörigen 3. Die Limitierung von Nebenwirkungen durch Medikamente. 	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es gibt zwar eine Vielzahl an verfügbaren Anfallssuppressiva, die grundsätzlich zur Behandlung der Krampfanfälle in Erwägung gezogen werden können und in der Regel in Kombination (als Zusatztherapie) eingesetzt werden, allerdings individuell auszuwählen sind. Die Auswahl des Wirkstoffes bzw. der Kombinationen erfolgt durch den behandelnden Arzt unter Beachtung der Anfallsformen, Komorbiditäten, möglicher Nebenwirkungen und pharmakokinetischen Interaktionen zu bestehenden Therapien und unter Beachtung der Patientenbedürfnisse sowie der persönlichen Werte und Präferenzen von Patienten und Betreuern [10, 21]. Dabei ist es von hoher Relevanz, dass die Aspekte</p> <ul style="list-style-type: none">• bestmögliche Anfallskontrolle• Keine / allenfalls minimale unerwünschte Wirkungen der Substanzen <p>zur Auswahl des Anfallssuppressivums in gleicher Wertigkeit beachtet werden. Denn alle Anfallssuppressiva weisen Nebenwirkungen auf, an den häufigsten Verhaltensstörungen, starke Einschränkung der Kognition und Schläfrigkeit / Sedierung, die den Patienten stark in der Lebensqualität einschränken können [7, 9, 22]. Bei Polytherapien werden Nebenwirkungen häufiger beobachtet als bei Monotherapien [7, 8]. In der aktuellen Leitlinie des NICE und der S2k-LL wird daher beschrieben, dass eine Therapie immer mit so wenigen Wirkstoffen wie möglich durchzuführen ist und Polytherapien mit mehr als 2 Wirkstoffen grundsätzlich zu vermeiden sind, um Nebenwirkungen zu reduzieren [8, 9].</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können dazu führen, dass die notwendige wirksame Dosis ggf. nicht erreicht werden kann, und dass Patienten nicht adhärent sind [9].</p> <p>Entsprechend ergibt sich aufgrund der weiterhin auftretenden Krampfanfälle bei Pharmakoresistenz, sowie der Nicht-Kombinierbarkeit von vorhandenen Wirkstoffen durch auftretende Interaktionen und der teils schwerwiegenden Nebenwirkungen der verfügbaren Wirkstoffe ein hoher medizinischer Bedarf für gut verträgliche und kombinierbare Anfallssuppressiva mit neuartigem Wirkmechanismen. Cannabidiol (Epidyolex®) bietet auf Basis des neuartigen, multimodalen Wirkmechanismus eine neue Option für diese schwer behandelbare Patientenpopulation (siehe Modul2 [23]). Im Vergleich von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als Zusatztherapie zu einer PIAT vs. PIAT + Placebo werden die Krampfanfälle signifikant und klinisch relevant reduziert und der Gesundheitszustand signifikant verbessert [2].</p> <p>Die Vielzahl der eingesetzten Wirkstoffe sowie die Vortherapie bei den Patienten, die in den Studien zu Epidyolex® eingeschlossen worden sind, ist ein Nachweis dafür, dass die behandelnden Ärzte zum Zeitpunkt der Studie eine Vielzahl an verschiedenen Therapien bereits ausprobiert haben, die aber keinen Therapieerfolg brachten und/oder inakzeptable Nebenwirkungen aufwiesen.</p> <p><i>Keine Option zur Optimierung der Therapie – Therapieversuche im Trial & Error Verfahren</i></p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlungsrealität zeigt, dass die Behandlungssituation recht aussichtslos für diese Patienten ist, obgleich eine Vielzahl an Wirkstoffen zur Verfügung steht. Mit der initialen Therapie wird in den allermeisten Fällen kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis erzielt; eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Wirkstoffen ist notwendig [10, 18, 24].</p> <p>Bei einer fehlgeschlagenen Zusatztherapie wird in den Leitlinien zwar empfohlen, eine weitere Option aus der Liste der möglichen Wirkstoffe in Erwägung zu ziehen – dies ist aber nicht gleichbedeutend damit, jedes verfügbare Medikament auszuprobieren, sondern die Auswahl weiterhin individuell unter Abwägung der Risiken und Nebenwirkungen sowie in Abstimmung mit dem Patienten/Betreuer zu treffen [7-9]. Grundsätzlich wird empfohlen, nach fehlgeschlagenen Versuchen der Zusatztherapie das Regime zu wählen, welches die beste Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bietet [8].</p> <p>Situationen, in denen eine Optimierung nicht angezeigt ist, werden auch vom nationalen, interdisziplinären runden Tisch beschrieben [25], da bestimmte Wirkstoffe für den einzelnen Patienten aufgrund verschiedener Gründe, wie Nebenwirkungen, pharmakokinetischen Interaktionen etc. nicht in Frage kommen können:</p> <p><i>However, it is also true that the remaining options are becoming increasingly unattractive if the first choices of AEDs for the individual patient fail. Many AEDs (combinations) are available in general but are found to be inadequate in individual settings because of various reasons,</i></p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>such as potentially intolerable side effects, risks of pharmacokinetic interactions or unacceptable titrations schedules etc. [25].</i></p> <p>Hinzu kommt, dass grundsätzlich wenig/keine Evidenz aus klinischen Studien für die meisten Wirkstoffe der zVT (mit Ausnahme von Cannabidiol, Fenfluramin und Stiripentol) für die Behandlung des DS vorliegt, da diese Anfallssuppressiva nicht spezifisch für DS zugelassen sind, sondern eine allgemeine Zulassung für Epilepsie bzw. bestimmte Anfallstypen aufweisen. Es gibt damit keine klinischen Studien, die dem Arzt Hinweise zur Wirksamkeit und Sicherheit für diese Patientenpopulation bieten könnten – die Behandlung beruht eher auf Erfahrungen und Expertenmeinungen als auf Evidenz. Dies wird auch in den aktuellen Leitlinien deutlich, die zwar eine Guidance geben, welche Wirkstoffe zur Behandlung des DS eingesetzt werden könnten bzw. eine Möglichkeit darstellen, aber dazu keine Evidenz vorlegen. Im Evidenzreport des NICE von 2022 wird beschrieben, dass bis auf die Wirkstoffe Stiripentol, Cannabidiol und Fenfluramin als Zusatztherapie keine adäquate Evidenz für die weiteren, aktuell eingesetzten Anfallssuppressiva vorliegt, sodass selbst die Empfehlung der First-Line Therapie Valproat lediglich auf einem Expertenkonsens beruht [26].</p> <p>Damit handelt es sich bei nahezu jedem Therapiewechsel um einen Therapieversuch und um keine Therapieoptimierung. Therapieversuche sind nicht unmittelbar erfolgversprechend sondern können auch mit einer Verschlimmerung der Anfälle oder mit weiteren Nebenwirkungen einhergehen. Dazu wird in den Leitlinien auch auf mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen der Wirkstoffe hingewiesen, sowie</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Möglichkeit der Verschlimmerung von Anfällen, die durch eine Vielzahl an Wirkstoffen (u. a. Carbamazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin) gegeben ist. Auch sind mögliche langfristige negative Folgen auf das Verhalten und die Kognition bei Einsatz bestimmter Wirkstoffe aufgeführt (z. B. Lamotrigin, Topiramat, Zonisamid, Bromid), die es zu beachten gilt [7-9]. Die hohe Prävalenz kognitiver Defizite bei DS-Patienten schränkt die Auswahl sinnvoll einzusetzender Präparate weiter ein.</p> <p>Die Entscheidung zu einem Therapiewechsel ist zudem auch immer von Patientenpräferenzen abhängig, um eine hohe Therapieadhärenz zu gewährleisten [7-9]. Die Bereitschaft der Patienten/Betreuer, sich einer weiteren, möglicherweise ebenso erfolglosen Therapie zu unterziehen, sinkt mit jedem weiteren Therapieveruch (Therapiemüdigkeit) [27], sodass es auch die beste Option darstellen kann, auf einer bestehenden Therapie zu verbleiben, die eine gute Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bietet.</p> <p>Therapie in der letzten Linie</p> <p>Die Chancen auf einen Behandlungserfolg sinken stark mit jeder zusätzlichen Behandlung [28, 29] (ab dem dritten Behandlungsregime: 4,4 %, für jedes darauffolgende Behandlungsregime: 2,12 %) und stagnieren letztendlich [28], sodass weitere Therapieveruche wenig Chance auf Erfolg bieten.</p>	

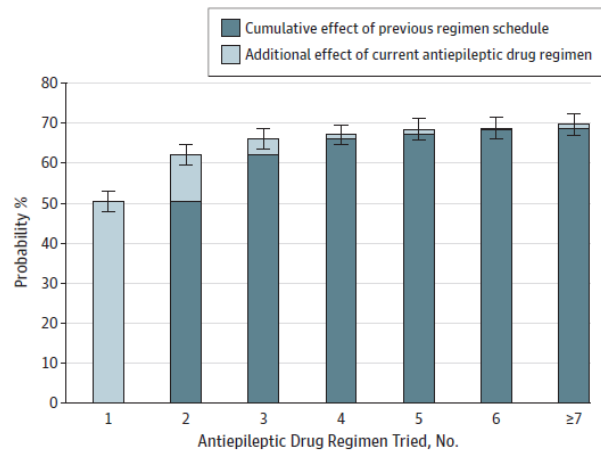


Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit zum Erreichen von Anfallsfreiheit in Abhängigkeit vom Therapieregime.

Die Wahrscheinlichkeit der Patienten Anfallsfreiheit zu erreichen mit dem ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten und siebentem Anfallssuppressiva-Regime betragen 50,5 %, 11,6 %, 0,99 %, 1,34 %, 0,28 % und 0,94 %. Quelle: Chen et al. 2018 [28].

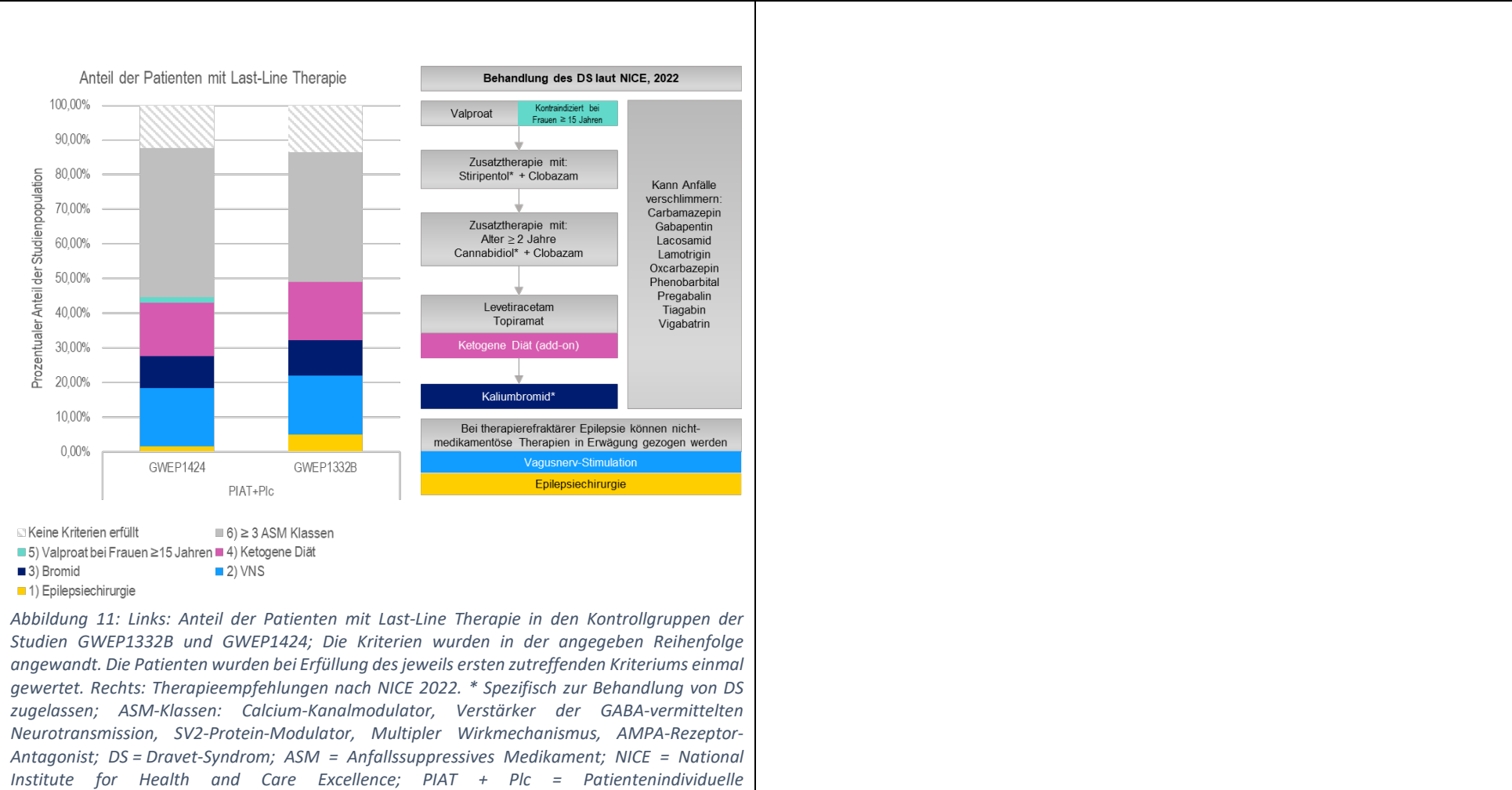
In dem Falle, dass alle verfügbaren Wirkstoffklassen bereits ausprobiert worden sind, ist die Aussicht auf einen Therapieerfolg äußerst gering. Eine retrospektive Untersuchung hat gezeigt, dass ein Therapiewechsel bei über 96 % der Responder nur dann erfolgreich ist, wenn ein Anfallssuppressivum mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt wurde. Die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Einsatz zweier Anfallssuppressiva innerhalb einer Klasse von Anfallssuppressiva wird als sehr gering eingeschätzt [30].

In den Leitlinien werden bestimmte Wirkstoffe und nicht-medikamentöse Behandlungen lediglich als letztes Mittel empfohlen. Dazu zählen Valproat bei gebärfähigen Frauen, die Gabe von Kaliumbromid, die KET, VNS oder die Epilepsiechirurgie. So kann z.B. Valproat laut Fachinformation zu schwerwiegenden teratogenen

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen führen [31] und sollte daher nicht bei gebärfähigen Frauen zum Einsatz kommen. Der Einsatz wird lediglich empfohlen, wenn andere sinnvoll einsetzbare Anfallssuppressiva nicht erfolgreich waren [9]. Kaliumbromid ist laut Fachinformation insbesondere dann indiziert, wenn andere Anfallssuppressiva nicht oder alleine nicht ausreichend wirksam sind [32]. Zudem wird es nur selten eingesetzt, da es zu einer Vielzahl an schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann [22]. Gemäß der NICE-Leitlinie wird Kaliumbromid für DS nur dann empfohlen, wenn alle anderen Behandlungsoptionen nicht erfolgreich waren [8]. Die nicht medikamentösen Behandlungen wie Epilepsiechirurgie, VNS oder KET sind nach NICE-Leitlinie sowie der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für pharmakoresistente Patienten empfohlen [8, 9]. Zudem wurde gezeigt, dass ein Versagen von Epilepsiechirurgie oder VNS die Chance verringert, dass Patienten auf eine nachfolgende Pharmakotherapie ansprechen [30].</p> <p>Damit besteht – insbesondere nachdem bereits die letzten Therapieoption ausprobiert wurde – keine weitere Möglichkeit einer sinnvollen evidenzbasierten „Optimierung“ der Therapie im Sinne des Patienten. Der Wechsel auf eine neue Therapie ist daher nicht besser als die aktuelle patientenindividuelle Therapie, um den Zusatznutzen von Cannabidiol zu bewerten. Vom NICE wird empfohlen das Therapieregime zu wählen, welches die beste Balance aus Wirksamkeit und Verträglichkeit bietet [8]. Alle potenziellen weiteren Behandlungen wären lediglich Therapieversuche, ohne realistische Erfolgsaussicht, sondern sind vielmehr Situationen, in denen eine Optimierung nicht mehr angezeigt ist.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>anfallssuppressive Therapie + Placebo. Quellen: Jazz Pharmaceuticals 2024 [13], Leitlinie nach NICE 2022 [8].</i></p> <p>In den Studien zu Cannabidiol im Anwendungsgebiet DS wurden bei mehr als 80 % der Patienten bereits eine Last-Line Therapie nach den o.g. Kriterien ausprobiert [13] (siehe Anhang I). Auch in der Kontrollgruppe bestand in beiden Studien somit keine Option mehr für eine Optimierung (siehe Abbildung 11).</p> <p>Insgesamt sind die in den Studien eingeschlossenen Patienten somit als pharmakoresistent im Sinne der zVT des G-BA zu bewerten. In diesem Fall ist es eine patientenindividuelle Entscheidung und im Sinne des Patienten, die vom Arzt ausgewählte Therapie beizubehalten, da ein neues Therapieregime keine Optimierung sondern nur einen Therapieversuch darstellt, wie das IQWiG selbst beschreibt. Es ist davon auszugehen, dass die behandelnden Ärzte Nutzen und Risiko gegeneinander abwägen und grundsätzlich im Sinne des Patienten handeln.</p> <p>Die zVT wird in den Studien zu Epidyolex adäquat umgesetzt</p> <p>Für die Studien zu Epidyolex® wurden zu mehr als 80 % Patienten eingeschlossen, die bereits auf der letzten Therapielinie waren (s.o.) und deren aktuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes die beste Therapieoption darstellte, und die eine Vielzahl an Vortherapien ausprobiert hatten, aber weiterhin eine hohe Anzahl an Krampfanfällen aufwiesen. Das heißt, zu dem Zeitpunkt der Studie waren die Patienten stabil auf eine Therapie eingestellt, welche die beste Option darstellte. Die Therapie musste mindestens 4 Wochen vor dem Screening stabil</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gehalten werden können. Die Medikation der Patienten wurde allerdings schon deutlich länger, unabhängig von der Studie, stabil gehalten [15].</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Zusatzanalyse zeigt, dass bei den Patienten im Median bereits seit 250 Tagen (IQR 105–583) bzw. 245 Tagen (IQR 75–644,5) vor Screening kein Therapiewechsel (Beginn oder Ende einer Behandlung) ihrer aktuellen anfallssuppressive Therapie vorgenommen wurde [15].• Der letzte Beginn einer neuen anfallssuppressiven Therapie fand darüber hinaus im Median 369 Tage (IQR 123–878) bzw. 373 Tage (IQR 115–954,5) vor dem Screening statt [15]. <p>Patienten, die von einem Therapiewechsel mit den verfügbaren Anfallssuppressiva noch hätten profitieren können bzw. kurz vor dem Screening einen Therapiewechsel aufwiesen, waren nicht in der Studie eingeschlossen. Das Vorenthalten einer Therapie, die noch helfen könnte, widerspricht dem hippokratischen Eid und jedweder Ethik, sodass ausschließlich Patienten eingeschlossen waren, deren Therapie die aktuell beste Option darstellte.</p> <p>Das heißt, es gab für den behandelnden Arzt keine andere Option der verfügbaren Therapien, die eine gute Balance von Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten boten. Der Einschluss in die Studie und die potenzielle Behandlung mit Epidyolex®, welches einen neuartigen Wirkmechanismus aufweist, bot eine neue Therapieoption für diese Patienten.</p> <p>Für klinische Studien zu Zusatztherapien in der Epilepsie wird von der Zulassungsbehörde zudem gefordert, dass die begleitenden</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>antiepileptischen Therapien stabil gehalten werden, da aufgrund möglicher Interaktionen bei einer Veränderung der Basistherapie, der Effekt des zu testenden Wirkstoffes nicht mehr valide erfasst werden kann [33, 34]. Daher ist regelhaft in klinischen Studien die stabile Beibehaltung der antiepileptischen Therapie von der Zulassungsbehörde gefordert, die aber Dosisanpassungen erlaubt [33, 34]. Insbesondere in der Sondersituation bei seltenen Erkrankungen, wo zu den eingesetzten Wirkstoffen keine Evidenz zu dem möglichen Effekt (Wirksamkeit und Verträglichkeit) eines Wechsels der Therapie vorliegt, würde ein Therapiewechsel eine zu hohe Varianz in die Auswertung bringen.</p> <p>Fazit</p> <p>Cannabidiol (Epidyolex®) ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Krampfanfällen bei Patienten mit Dravet-Syndrom in Kombination mit Clobazam ab einem Alter von 2 Jahren [14]. Die Therapie mit Epidyolex® hat sich seit der Zulassung im Jahr 2019 aufgrund der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit als Versorgungsstandard etabliert und wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen [7-9].</p> <p>In der Erstbewertung wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der hochwertigen Evidenz aus den vorgelegten RCT vom G-BA festgestellt: Die Zusatztherapie mit Epidyolex® in Kombination mit Clobazam führt zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Krampfanfälle, Verbesserung des Gesundheitszustandes und weist eine akzeptable Verträglichkeit auf [1].</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Überschreitung der 30-Millionen-Euro Grenze war eine erneute Nutzenbewertung notwendig. Im Zuge dessen hat Jazz Pharmaceuticals valide Daten vorgelegt, die einen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ermöglichen: einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie, sofern medizinisch indiziert und noch keine Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt unter Auswahl verschiedener Wirkstoffe und Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen [12].</p> <p>Die Patientenpopulation der im Nutzendossier präsentierten Studien weist zu > 80 % eine Pharmakoresistenz, ohne Option einer Optimierung der Therapie auf, da bereits eine Vielzahl an Vortherapien ausprobiert wurde und die Last-Line Therapie gemäß den Leitlinien erreicht wurde. Damit entspricht die unveränderte Fortführung einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie der zVT.</p> <p>Durch die in Modul 4A vorgelegten Daten wird gezeigt, dass mit der Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag von Epidyolex® in Kombination mit Clobazam im Vergleich zu einer PIAT + Placebo</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der</i><ul style="list-style-type: none">○ <i>Gesamt-Krampfanfälle um 51,6 %</i>○ <i>Konvulsiven Krampfanfälle um 46,7 %,</i>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">○ <i>Nicht-convulsiven Krampfanfälle um 56,0 % erreicht,</i>● <i>eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 84,1 % erreicht,</i>● <i>der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 42,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 13,8 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert und</i>● <i>eine akzeptable Verträglichkeit erzielt.</i> <p>Die Studiendaten aus den vorgelegten RCT belegen, dass Epidyolex® in Kombination mit Clobazam in der Indikation DS einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist.</p>	<p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I, S. 7, Z.13ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Jazz Pharmaceuticals ist der Auffassung, dass die vorgelegten Daten zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen werden können. Der Einschätzung des IQWiG wird nicht gefolgt, dass die Daten nicht herangezogen werden können.</p> <p><i>„Diese Studien sind nicht geeignet einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt jeweils zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorgelegten Studiendaten sind geeignet, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden, da die zVT adäquat abgebildet wird. Die Daten zur vorliegenden Pharmakoresistenz und die Tatsache, dass keine Optimierungsoption bei über 80 % der Population mehr bestand weisen dies nach.</p>	Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung:</u></p> <p>Im Nutzendossier und im Rahmen dieser Stellungnahme (siehe allgemeiner Teil) wurden Studiendaten vorgelegt, die nachweisen, dass über 80 % der Population der vorgelegten RCT zu Cannabidiol pharmakoresistent und nicht mehr optimierbar waren [2, 13]. Die Fortführung der patientenindividuellen, antiepileptischen, bereits bestehenden Therapie, die nicht mehr optimiert werden kann + Placebo erfüllt die Vorgaben des G-BA [12] hinsichtlich der Umsetzung der zVT.</p>	
Teil I, S. 9, Z. 4ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zu folgendem Abschnitt wird Stellung genommen:</p> <p><i>„Ergänzender Hinweis</i></p> <p><i>Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cannabidiol festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Neubewertung nach Fristablauf im Jahr 2021 des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cannabidiol auf Basis dervorgelegten randomisierten, kontrollierten Studien festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.“</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Der G-BA hat im Verfahren im Jahr 2021 für Cannabdiol einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Indikation festgestellt, da die vorgelegte Evidenz aus den zugrundeliegenden RCT eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Krampfanfälle, Verbesserung des Gesundheitszustandes und der akzeptablen Verträglichkeit nachweisen [1]. Dies geht weit über die Bewertung „nicht-quantifizierbar“ hinaus, die bei Orphan Drugs des Gesetzes wegen zugesprochen wird.</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Studienergebnisse nach Endpunkten:¹ <u>Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom</u> Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte</p> <table border="1" data-bbox="315 659 1155 970"> <thead> <tr> <th>Endpunktkategorie</th> <th>Effektrichtung/ Verzerrungspotential</th> <th>Zusammenfassung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td>↔</td> <td>Es traten keine Todesfälle auf.</td> </tr> <tr> <td>Morbidität</td> <td>↑</td> <td>Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands.</td> </tr> <tr> <td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> <td>↔</td> <td>Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</td> </tr> <tr> <td>Nebenwirkungen</td> <td>↓</td> <td>Nachteile in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter 20 mg/kg pro Tag.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p> <p><i>Abbildung 12: Darstellung der Ergebnisse aus dem Beschluss zu Cannabidiol im Anwendungsgebiet DS aus dem Jahr 2021. Quelle: G-BA 2021 [1].</i></p>	Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung	Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.	Morbidität	↑	Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.	Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter 20 mg/kg pro Tag.	
Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung															
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.															
Morbidität	↑	Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands.															
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.															
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter 20 mg/kg pro Tag.															

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I, S. 11 Z. 2ff	<p><u>Anmerkung:</u> Der folgenden Einschätzung des IQWiG wird nicht zugestimmt: <i>„Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine 12-wöchige Behandlungsdauer anführt. Dabei berücksichtigt der pU nicht, dass die Erhaltungstherapie laut Fachinformation von Cannabidiol frühestens 1 Woche nach Beginn der Behandlung begonnen werden kann. Diese Abweichung hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da keine relevante Studie identifiziert wurde“ (siehe das nachfolgende Kapitel I 3)“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine 12-wöchige Behandlungsdauer anführt. Dabei berücksichtigt der pU nicht, dass die Erhaltungstherapie laut Fachinformation von Cannabidiol frühestens 1 Woche nach Beginn der Behandlung begonnen werden</p>	Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kann. Diese Abweichung hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da keine relevante Studie identifiziert wurde (siehe das nachfolgende Kapitel 1.3). Die vom pU eingeschlossenen Studien erfüllen die Einschlusskriterien hinsichtlich der 12-wöchigen Erhaltungsphase.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Im Nutzendossier (Modul 4A) wird dargelegt, dass die Behandlungsdauer zum Einschluss von Studien mind. 12 Wochen betragen sollte [2]. Dies umfasst die Erhaltungstherapie von 12 Wochen, die vom IQWiG als Einschlusskriterium genannt werden. In den 14-wöchigen Studien zu Cannabidiol (GWEP1424 und GWEP1332B) wurde das Studienmedikament in einer 2-wöchigen Titration, gefolgt von einer 12-wöchigen Erhaltungsdauer verabreicht [2]. Damit sind die Kriterien zum Einschluss der Studien hinreichend erfüllt.</p> <p>Die Erhaltungsphase sollte mindestens 12 Wochen betragen, um aussagekräftige Ergebnisse zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität erzielen zu können. Eine Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen entspricht der Empfehlung der EMA aus der Scientific Guideline zu Epilepsie [33]. Die EMA schreibt: „In der Erhaltungsphase sollten das Prüfpräparat und die Begleitpräparate</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach Möglichkeit stabil gehalten werden. Die Erhaltungsphase sollte mindestens 12 Wochen dauern, damit festgestellt werden kann, dass die Wirksamkeit nicht von kurzer Dauer ist.“ [33]</p> <p>Ein Studiendesign mit einer mindestens 12-wöchigen Dauer der Erhaltungsphase ist der Standard für einen Wirksamkeitsnachweis in dem Indikationsgebiet der Epilepsien. Die Studiendauer von 12 Wochen wurde auf Basis der EMA-Empfehlungen vom IQWiG in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren bereits als adäquat bestätigt [35-37]. Der G-BA hat die Einschätzung einer ausreichenden Erhaltungsphase von 12 Wochen für dieses Indikationsgebiet im Beratungsgespräch bestätigt [12].</p>	
Teil I, S. 15, Z. 30 ff	<p><u>Anmerkung:</u> Zu folgendem Abschnitt</p> <p>„Bezogen auf die Argumentation des pU im Hinblick auf Therapien der letzten Linie wird beispielsweise gemäß der Leitlinie des NICE [5] Kaliumbromid empfohlen, sofern andere Therapien nicht erfolgreich waren. Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nur maximal 2,4 % der Patientinnen und Patienten in der Studie GWEP1424 und maximal 10,5 % in der Studie GWEP1332 (Teil B) Bromid erhalten haben. Vor</p>	Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschluss in die Studie erhielten maximal 4,5 % der Patientinnen und Patienten in der Studie GWEP1424 und 0 % in der Studie GWEP1332 (Teil B) Bromid.“</p> <p>Es liegt eine Fehlinterpretation hinsichtlich der Behandlungsrealität im Anwendungsgebiet vor, die davon ausgeht, dass alle Behandlungsoptionen von jedem Patienten ausprobiert werden müssen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Auswahl der Therapie von DS-Patienten hinsichtlich der Behandlung der Krampfanfälle erfolgt durch den behandelnden Arzt. Nicht jede Therapie ist für jeden Patienten geeignet, da es individuelle Unterschiede bei Komorbiditäten, Kontraindikation etc. gibt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>In der Behandlung von Krampfanfällen in Verbindung mit dem Dravet-Syndrom wird eine patientenindividuelle Behandlung vorgenommen. Die Wirkstoffe werden in Abhängigkeit von den individuellen Faktoren, wie Anfallsarten, Vortherapien, Komorbiditäten, Kontraindikationen, Verträglichkeit und pharmakokinetischer Interaktionen zu bestehenden Therapien</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie von Patientenpräferenzen ausgewählt [8, 9] – sodass auf Basis dieser Faktoren nicht jeder Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination oder nicht-medikamentöse Therapie für jeden Patienten in Frage kommt. Vielmehr kann die Auswahl an Wirkstoffen bzw. nicht-medikamentösen Therapien durch die Polytherapie, die bestehenden Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Behandlung bei DS patientenindividuell stark eingeschränkt sein.</p> <p>Dementsprechend ist die Einschätzung aus der Nutzenbewertung nicht adäquat. Die Patienten haben im genannten Beispiel zu Bromid auf Basis der Einschätzung des Arztes diesen Wirkstoff nicht erhalten, sondern eine andere der beschriebenen Last-line Therapien (KET, VNS, Epilepsiechirurgie, ≥ 3 Klassen von anfallssuppressiven Medikamenten). Die geringe Anzahl an Patienten mit einer Bromid-Behandlung ist u.a. damit zu erklären, dass keine hochwertige Evidenz für Kaliumbromid im Anwendungsgebiet vorliegt, es nur die Zulassung in Deutschland und Japan hat, und die Behandlung mit Kaliumbromid ein hohes Potential an unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufweist (häufigste Appetitverlust, Ataxie, Tremor, Sedierung, Müdigkeit, kognitive Verlangsamung, Desorientierung u.v.m.). Zudem sind</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Elektrolytimbalancen eine mögliche Nebenwirkung, sodass die Elektrolytspiegel überwacht werden müssen [10]. Aufgrund dessen kommt Kaliumbromid auch nicht für jeden Patienten in Frage.</p>	
<p>Teil I, S.15, Z.27ff</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Zu folgendem Abschnitt <i>„Es fehlen jedoch Angaben dazu, warum bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Therapieoption mehr dargestellt haben. Aus den vorliegenden Angaben ergeben sich keine Hinweise, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht mehr für eine individuelle anfallssuppressive Zusatztherapie infrage gekommen wären bzw. keine Option der Optimierung mehr bestand.“</i> wird Stellung genommen.</p>	<p>Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Vorlegen von Gründen zum Nicht-Einsatz von Wirkstoffen ist nicht erforderlich. Die Wahl des Wirkstoffes bzw. der Therapie obliegt dem behandelnden Arzt in Abstimmung mit dem Patienten/Betreuer.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Die Entscheidung welche Medikation eingesetzt wird, wird vom behandelnden Arzt in Abstimmung mit dem Patienten/Betreuer getroffen [8, 9]. Die fachliche Einschätzung durch den Arzt bestimmt maßgeblich die Auswahl der Wirkstoffe (-kombinationen); eine Einzelbegründung dazu, warum bestimmte Wirkstoffe aus einer langen Liste an verfügbaren Wirkstoffen nicht eingesetzt wurden, ist weder praktikabel noch hilfreich für die Therapieentscheidung. Es ist nicht üblich, bestimmte Medikamente und Begründungen, die nicht verschrieben werden, zu dokumentieren. Es wird in den Studien dokumentiert, welche Wirkstoffe in der Vortherapie und aktuell verabreicht werden bzw. wurden. Die im Nutzendossier vorgelegten Analysen zur Last-Line Therapie und der Anzahl an bereits ausprobierten Therapieregimen sowie die aktuelle Polypharmakotherapie zeigen, dass die Patienten bereits eine</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vielzahl an Therapien durchlaufen haben sowie bei der letzten Therapielinie angekommen sind und keine dieser Therapien zu einer adäquaten Anfallskontrolle führte – die Patienten wiesen trotzdem weiterhin Krampfanfälle auf.</p>	
<p>Teil I, S. 16, Z. 2ff</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Zu der folgenden Aussage wird Stellung genommen <i>„Darüber hinaus lässt sich aus den Angaben zu Vortherapien und Therapien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht ableiten, dass patientenindividuell nicht noch empfohlene Wirkstoffe einer früheren Therapielinie – wie beispielsweise Topiramamat oder Levetiracetam – infrage gekommen wären.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei Erreichen der letzten Therapielinie ist eine weitere Verbesserung nicht zu erwarten, sodass anhand der Vortherapien und dem Erreichen der letzten Therapielinie ableitbar ist, dass die Patienten nicht mehr optimiert werden können. Es würde sich in diesem Fall lediglich um einen reinen Therapieversuch ohne Aussicht auf Erfolg handeln und es würde das Risiko der</p>	<p>Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschlimmerung der Anfälle und Auftreten von Nebenwirkungen bestehen.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Bei Erreichen der letzten Therapieoption, die in den Leitlinien beschrieben wird, u.a. KET, VNS, Bromid [9, 26] , besteht keine Möglichkeit einer weiteren Optimierung – es handelt sich lediglich um Therapieversuche ohne definitive Aussicht auf Verbesserung, sodass dies keinesfalls mit einer Optimierung gleichzusetzen ist. Zwar wird im Therapiealltag durchaus auf einen Wirkstoff der früheren Linien, der schon einmal probiert wurde, zurückgewechselt, insofern die aktuelle Therapie keinen Erfolg zeigt. Dies ist aber nicht gleichzusetzen mit einer Optimierung, sondern stellt lediglich einen weiteren Behandlungsversuch dar, ohne dass es Evidenz für eine Erfolgswahrscheinlichkeit im zweiten oder dritten Versuch mit dem gleichen Wirkstoff gäbe. Daher ist bei Erreichen einer der letzten empfohlenen Optionen bzw. nachdem schon alle verfügbaren Wirkstoffklassen ausprobiert wurden, keine Verbesserung mehr zu erwarten [30].</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I, S.14, Z. 3 ff	<p><u>Anmerkung:</u> In der Nutzenbewertung wird ausgeführt, dass keine Anpassung der antiepileptischen Begleitmedikation in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B möglich war.</p> <p><i>„Abweichend hiervon wurde in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen, die nicht verändert werden durfte. Als Kontrolle wurde in der Vergleichsgruppe lediglich Placebo gegeben, obwohl die Anfälle der Patientinnen und Patienten gemäß der Einschlusskriterien der Studien durch die aktuelle Basistherapie unzureichend kontrolliert waren. Eine Anpassung der Therapie nach individuellen Kriterien wie Anfallshäufigkeit, Vortherapien, Nebenwirkungen und Kontraindikationen war verboten.“</i></p> <p>Diese Aussage ist nicht korrekt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine patientenindividuelle Anpassung der bestehenden antiepileptischen Therapie war während der Studien möglich.</p>	Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung:</u></p> <p>Das Studienprotokoll sah vor, dass die antiepileptische Medikation stabil gehalten werden sollte. War im Falle von Sicherheitsbedenken allerdings eine Anpassung der Medikation notwendig, konnte dies in Absprache mit dem Medical Advisor erfolgen [16, 17]. In der Studie GWEP1424 wurde bei 2 Patienten während der Studie ein neues Anfallssuppressivum eingeführt. In der Studie GWEP1332B wurden keine Änderungen berichtet. Die geringe Anzahl an Patienten mit einer Änderung der bestehenden patientenindividuellen anfallssuppressiven Medikation zeigt auch, dass dies auch während der Studie als beste Balance zwischen Wirksamkeit und Sicherheit bewertet wurde.</p>	
Teil I, S.16, Z.12ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es wird ausgeführt, dass eine Optimierung immer angezeigt sei. Diese Aussage ist nicht zutreffend in der Behandlung des DS.</p> <p><i>„Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch pharmakoresistente Patientinnen und Patienten durch den Einsatz</i></p>	Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können. [...] Auch wurde interdisziplinär national konsentiert, dass es bei der Vielzahl vorhandener anfallssuppressiver Medikamente nur wenige therapeutische Situationen gibt, in denen eine Optimierung der Therapie nicht infrage kommt [9].“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In den Leitlinien wird empfohlen, die Therapie patientenindividuell anzupassen. Pharmakoresistente Patientinnen und Patienten, die bereits die letzte Therapielinie erreicht haben, können nicht mehr optimiert werden, da es sich dann lediglich um einen Therapieversuch ohne konkrete Aussicht auf Erfolg handelt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Anfallsfreiheit ist bei DS-Patienten nur in Einzelfällen erreichbar [5].Regelhaft ist eine patientenindividuelle, anfallssuppressive Therapie notwendig, die die Anfallshäufigkeit bestmöglich in Balance mit auftretenden Nebenwirkungen und unter Beachtung der Patientenpräferenzen reduzieren soll – trotz einer Vielzahl an verfügbaren Wirkstoffen sind die wenigsten Patienten anfallsfrei [5]. Daher werden in Therapieversuchen verschiedene Wirkstoffe</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinzugefügt oder ausgetauscht, in dem Versuch eine bestmögliche Anfallsreduktion zu erreichen. Allerdings sind die Optionen auch limitiert, sodass bestimmte Therapien nur als letzte Option empfohlen werden (z.B. Kaliumbromid, KET oder VNS) und der Einsatz eines weiteren Wirkstoffes auch nicht zwangsläufig eine Verbesserung verspricht. Studien haben gezeigt, dass bereits ab dem dritten Therapieregime die Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg verschwindend gering ist [28, 29]. Außerdem ist auch bekannt, dass sobald die verfügbaren Wirkstoffklassen bereits ausgetestet worden sind, der Wechsel auf ein Medikament der gleichen Wirkstoffklasse nur minimale geringe Erfolgsaussichten hat [30] .</p> <p>Auch national wurde konsentiert, dass es Therapiesituationen gibt, in denen eine Optimierung nicht mehr angezeigt ist: <i>„However, it is also true that the remaining options are becoming increasingly unattractive if the first choices of AEDs for the individual patient fail. Many AEDs (combinations) are available in general but are found to be inadequate in individual settings because of various reasons, such as potentially intolerable side effects, risks of pharmacokinetic interactions or unacceptable titration schedules etc.“</i> [25]</p> <p>In der Gesamtschau ist eine Optimierung nicht in jedem Fall</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	angezeigt. Insbesondere bei Erreichen der letzten Therapielinie besteht keine Option mehr zu Optimierung – es handelt sich lediglich um einen Therapieversuch, der aufgrund des nicht abzuschätzenden Erfolgs / Misserfolgs keinesfalls mit einer Optimierung gleichzusetzen ist.																	
Teil II, S. 16, Z. 12ff.	<p><u>Anmerkung:</u> Die Kostenberechnung zu Clobazam wurde überprüft und auf Basis der Nutzenbewertung aktualisiert. Die Berechnung ist beigefügt [38].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung der Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie bezogen auf 1 Jahr</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1031 1173 1394"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der zu bewertenden Therapie</th> <th>Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th>Arzneimittelkosten</th> <th>Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen</th> <th>Jahrestherapiekosten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">+ Clobazam (Suspension)</td> <td rowspan="3">Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem</td> <td>Cannabidiol</td> <td>3,00 €</td> <td>6.566,98–68.268,37 €*</td> </tr> <tr> <td>+ Clobazam</td> <td>1,60 €</td> <td>939,35–10.562,51 €</td> </tr> <tr> <td>+ Clobazam</td> <td>1,60 €</td> <td>64,45–</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten	Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen	Jahrestherapiekosten	+ Clobazam (Suspension)	Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem	Cannabidiol	3,00 €	6.566,98–68.268,37 €*	+ Clobazam	1,60 €	939,35–10.562,51 €	+ Clobazam	1,60 €	64,45–	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten	Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen	Jahrestherapiekosten														
+ Clobazam (Suspension)	Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem	Cannabidiol	3,00 €	6.566,98–68.268,37 €*														
		+ Clobazam	1,60 €	939,35–10.562,51 €														
		+ Clobazam	1,60 €	64,45–														

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Tabletten)	Dravet-Syndrom	1.005,65 €		1.007,25€
	<p>*Geringfügige Anpassung der Kosten für Cannabidiol im Vergleich zum Dossier aufgrund der Änderung des Herstellerrabattes und der Anpassung des Durchschnittgewichtes von Erwachsenen (77,7 kg).</p>				
	<p><u>Begründung:</u></p> <p>Für die Berechnung der Kosten zu Clobazam wurde die Wirtschaftlichkeit auf Basis der Nutzenbewertung überprüft. Für die Berechnung der Untergrenze wurde das Durchschnittsgewicht eines 2-jährigen Kindes von 14,1 kg angesetzt [39]. Für die Berechnung der Obergrenze wurde das durchschnittliche Gewicht eines Erwachsenen herangezogen (77,7 kg) [40]. Die Angaben zu den Kosten (Apothekenverkaufspreis [AVP]) zu Clobazam (Tabletten und Suspension) wurde der LAUER-TAXE® mit Stand vom 01.03.2024 entnommen.</p> <p>Clobazam (Suspension)</p> <p>Die wirtschaftlichste Option für die Berechnung der Untergrenze stellt der verfügbare Wirkstoff Clobazam (Suspension) Syripharma 2 mg/ml, 150 ml da. Eine Packung kostet 177,14 € (AVP). Der GKV-Nettopreis beträgt 154,15 € unter Abzug des Herstellerrabattes</p>				

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(20,99 €) und dem Apothekenabschlag (2,00 €) vom AVP. Unter Einbezug der Haltbarkeit von 60 Tagen für dieses Produkt [41] ergibt sich ein Jahresverbrauch von 6,1 Packungen für ein Kind von 2 Jahren (Gewicht 14,1 kg). Hochgerechnet auf ein Jahr entspricht dies Kosten für die GKV von 937,75 €.</p> <p>Das vom IQWiG vorgeschlagene Produkt von Ethypharma (Epaclob 2 mg/ml, 150 ml) wird aufgrund der höheren Wirtschaftlichkeit zur Berechnung der Obergrenze herangezogen. Eine Packung kostet 160,88 € (AVP). Der GKV-Nettopreis beträgt 144,67 € unter Abzug des Herstellerrabattes (14,21 €) und dem Apothekenabschlag (2,00 €) vom AVP.</p> <p>Unter Einbezug der Haltbarkeit von 28 Tagen [42] ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73,0 Packungen für einen Erwachsenen (Gewicht 77,7 kg). Dies entspricht Jahrestherapiekosten für die GKV von 10.560,91 €.</p> <p>Clobazam (Tabletten)</p> <p>Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten zu den Clobazam-Tabletten wurde Frisium, 10 mg, 50 Stk herangezogen, da es sich um die aktuell wirtschaftlichste, verfügbare Option handelt. Die im Nutzendossier verwendete Dosierung von 20 mg, 50 Stk wurde am</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>01.01.2024 außer Vertrieb gesetzt und steht nicht mehr zur Verfügung.</p> <p>Es wurde mit dem Festbetrag für die 10 mg Dosierung, 50 Stk gerechnet, welcher 19,22 € beträgt. Unter Abzug des Apothekenrabatts (2,00 €) ergibt sich ein GKV-Nettopreis von 17,22 € pro Packung. Der Jahresverbrauch beträgt 3,7 Packungen für ein 2-jähriges Kind (Untergrenze) und 58,4 Packungen für einen Erwachsenen bei einer angenommenen Dosierung von 4,23 mg (Kind) bzw. 80 mg (Erwachsene). Hochgerechnet auf 1 Jahr ergeben sich Kosten für die GKV von 62,85–1.005,65 € pro Patient.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2021
2. Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V - Cannabidiol (Epidyolex) - Modul4A (Dravet-Syndrom). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7166/2023_11_30_Modul4A_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 11.03.2024]. 2023
3. Dravet, C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 3-9.
4. Fattorusso, A., Matricardi, S., Mencaroni, E., Dell'Isola, G., Cara, G. et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Frontiers in Neurology* 2021; 12.
5. Strzelczyk, A., Lagae, L., Kurlemann, G., Flege, S., Bast, T. et al. Klinische Charakteristika und Lebensqualität beim Dravet-Syndrom: Ergebnisse der deutschen Kohorte des „Dravet syndrome caregiver survey“ (DISCUSS). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Abteilung Fachberatung Medizin, Recherche und Synopse zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2022-B-351 (Cannabidiol). Indikation: Adjuvante Therapie zur Behandlung im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom [Aufgerufen am: 14.08.2023]. 2023
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN 159, Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022
9. AWMF, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Holtkamp, M., May, T., Berkenfeld, R., Bien, C., Coban, I. et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 030/041. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041|_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023
10. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs* 2022; 36(3): 217-237.
11. Wirrell, E. C., Hood, V., Knupp, K. G., Meskis, M. A., Nabbout, R. et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022; 63(7): 1761-1777.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-350, 2022-B-351, 2022-B-352. [Aufgerufen am: 01.11.2023]. 2023
13. Jazz Pharmaceuticals, Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1424 und GWEP1332B [Aufgerufen am: 24.10.2023]. 2023
14. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 04.07.2023

15. Jazz Pharmaceuticals, Zusatzanalyse der Studien GWEP1424 und GWEP1332B- Letzte Änderung bzw. letzter Beginn einer neuen patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie [Aufgerufen am: 15.03.2024]. 2024
16. GW Pharma A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (SP 1332) 2014.
17. GW Pharma A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (SP 1424). 2018.
18. Lagae, L., Brambilla, I., Mingorance, A., Gibson, E., Battersby, A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(1): 63-72.
19. Ragona, F., Granata, T., Dalla Bernardina, B., Offredi, F., Darra, F. et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia* 2011; 52(2): 386-92.
20. Wolff, M., Casse-Perrot, C., Dravet, C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 45-8.
21. Fallah, A. Moving beyond evidence-based medicine: Incorporating patient values and preferences. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 209-10.
22. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs* 2022; 36(10): 1079-1111.
23. Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V - Cannabidiol (Epidyolex) - Modul2. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7197/2023_11_30_Modul2_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 15.03.2024]. 2023
24. Schubert-Bast, S., Kay, L., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2022; 126: 108442.
25. Hamer, H. M., Holtkamp, M., Kaiser, T., Fey, S., Rozinat, K. et al. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. *Seizure* 2020; 78: 53-56.
26. National Institute for Health and Care Excellence, Epilepsies in children, young people and adults [K] Effectiveness of antiseizure therapies in the treatment of Dravet syndrome. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/evidence/k-effectiveness-of-antiseizure-therapies-in-the-treatment-of-dravet-syndrome-pdf-398366282846>, [Aufgerufen am: 11.03.2024]. 2022
27. Wang, S., Zhang, X., Wang, Y., Zhou, J. Medication compliance of children with epilepsy: a cross-sectional survey. *Ital J Pediatr* 2023; 49(1): 153.
28. Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., Kwan, P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 279-286.
29. Schiller, Y., Najjar, Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70(1): 54-65.
30. Moloney, P. B., Costello, D. J. Unanticipated improvement in seizure control in drug-resistant epilepsy- real world observations. *Seizure* 2021; 84: 60-65.

31. AbZ Pharma, Fachinformation Valproat AbZ Retardtabletten. URL: <https://www.abz.de/assets/products/de/label/Valproat%20AbZ%20Retardtabletten%20-%207.pdf?pzn=1048569>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand: Dezember 2021, Version 7
32. Desitin Arzneimittel GmbH Kaliumbromid DESITIN® 850 mg Tabletten. Fachinformation Stand 2019.
33. European Medicines Agency (EMA), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Revision 2. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2010
34. European Medicines Agency (EMA), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Revision 3 (Draft). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf, [Aufgerufen am: 08.03.2024]. 2024
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1079 - Perampanel (Epilepsie, 4 bis < 12 Jahre, fokale Anfälle) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4307/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Perampanel-D-604.pdf, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1080 - Perampanel (Epilepsie, 7 bis < 12 Jahre, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4325/2020-12-15-Nutzenbewertung-IQWiG_Perampanel-D-634.pdf, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1188 - Cenobamat (Epilepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cenobamat_D-694.pdf, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021
38. Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, Berechnung der Jahrestherapiekosten Cannabidiol + Clobazam[Aufgerufen am: 21.03.2024]. 2024
39. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe), Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=87481791&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=67086272&p_version=3&p_dim=D.002&p_dw=3246&p_direction=drill, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023
40. Statistisches Bundesamt, Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. Stand 27. März 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>, [Aufgerufen am: 21.03.2024]. 2023
41. Syri Pharma Limited, Desitin Arzneimittel GmbH Clobazam Syri Pharma® 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Fachinformation 2021.
42. Ethypharm, Fachinformation Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2021. URL: <https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/2022/01/FI-Epaclob-2021-02.pdf>, [Aufgerufen am: 11.03.2024]. 2021

5.2 Stellungnahme von Herrn Dr. med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH

Datum	12.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol (Epidyolex®)
Stellungnahme von	Dr.med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den 3 Indikationen, die untersucht wurden (DS, LGS, TSC) gibt es keine wirklich anerkannte zVT, die international anerkannt wäre. Es gibt für die sogenannten DEE (ICD G40.4) Empfehlungen, inzwischen für DS und LGS auch Zulassungen, aber keine Standardtherapie. Eine Menge Medikamente werden gegeben, sind aber zumindest nach Expertenmeinung ungeeignet. Insofern haben es alle Substanzen, die als orphan drugs in der Indikation LGS, DS und TSC Zulassungen bekommen haben, weil sie in placebokontrollierten Studien effektiv waren, extrem schwer, zu beweisen, dass sie im Vergleich zu einer anderen Zusatztherapie wirklich besser sind, auch weil diese Menschen oft 4 und 5fach Kombinationen haben. Bei der TSC ist es sogar so, das die Grunderkrankung zu ganz unterschiedlichen Epilepsiesyndromen führen kann mit ganz unterschiedlichen Therapiestrategien.</p> <p>Cannabidiol hat in den genannten Indikationen einen zusätzlichen Nutzen, der nicht nur in Senkung beeinträchtigender Anfälle besteht, sondern oft auch positiven Effekt auf das Verhalten hat. Das Medikament bedarf einer kritischen Überprüfung seines Einsatzes, wenn es keinen ausreichenden Effekt bringt, hat aber bei den in der Regel schwer mehrfachbehinderten Menschen, bei denen es wirkt, einen sehr guten Einfluss auf die Lebensqualität. Gezielt eingesetzt führt CBD zu einer Verbesserung der Therapie bei diesen schwer gezeichneten Menschen, die oft eine reduzierte Lebenserwartung haben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramate und Valproinsäure bestimmt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom darstellen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Bundesarbeitsgemeinschaft medizinischer Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB)

Datum	16.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol - 2023-12-01-D-1016 Cannabidiol - 2023-12-01-D-1017 Cannabidiol - 2023-12-01-D-1015
Stellungnahme von	Bundesarbeitsgemeinschaft medizinischer Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Wolfgang Köhler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Bundesarbeitsgemeinschaft für medizinische Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB) in Deutschland, sind wir insbesondere an der bestmöglichen Versorgung von Menschen mit Behinderungen interessiert. Im Rahmen dieser Versorgung sehen wir auch die seltenen Formen von Epilepsien (vorwiegend auch DS und LGS) die in dem o.g. Nutzenbewertungs-Verfahren erneut einer Prüfung unterzogen werden.</p> <p>Uns erschließt sich hierbei nicht, was sich seit den vergangenen Verfahren beim Wirkstoff Cannabidiol maßgeblich geändert haben soll, nachdem zuletzt für die Indikationen DS und LGS seitens des G-BA jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen anerkannt wurde. Offensichtlich ändern sich hier die Bewertungskriterien, jedoch handelt es sich nach wie vor um seltene Erkrankungen. Und das bei einer Patientengruppe die größtenteils aus körperlich und/oder geistig behinderten Menschen besteht.</p> <p>Die Substanz ist in der Versorgung angekommen und wird punktuell dort eingesetzt, wo wir aus ärztlicher Sicht eine gute Möglichkeit sehen eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit zu erzielen, ohne jedoch größere Nebenwirkungen zu riskieren. Die Patienten stehen häufig unter einer Polymedikation und können keine zusätzlichen Therapien bekommen, die bedeutende Nebenwirkungen mit sich bringen können (wie bspw. das seitens IQWiG erwähnte Kaliumbromid, welches in keinster Weise das Mittel der Wahl darstellt). Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien insgesamt (einige davon ohne spezifische Zulassung für DS, LGS) erscheint für uns nicht sachgerecht, da wir in der Praxis auch</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Wolfgang Köhler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zunächst alle zugelassenen Therapien in Erwägung ziehen wollen und sollen bevor man in eine etwaige Off label Therapie einsteigen würde.</p> <p>Wir möchten an dieser Stelle auch den Aspekt der Pharmakoresistenz, bei fast allen Patienten und über alle Altersgruppen hinweg, hervorheben. Dass hier im Rahmen des Nutzenbewertungs-Verfahren die international anerkannten Definitionen von 2 vorherigen Therapien die keine Verbesserung der Anfallsfrequenz hervorgebracht haben, nicht anerkannt wird und vielmehr eine riesige Auswahl an Therapien für unterschiedliche Formen von Anfällen zunächst ausprobiert werden muss, bevor hier das IQWiG eine Pharmakoresistenz akzeptiert, spiegelt in keinster Weise unseren Therapiealltag wider.</p> <p>Wir sind froh dass seit den vergangenen Jahren einige Wirkstoffe mehr zur Verfügung stehen, die wir bei diesen schwer erkrankten PatientInnen einsetzen können und möchten unsere Sorge darüber äußern, dass durch Verfahren wie das aktuell laufende, wir als Ärzte in eine Situation gebracht werden, wo es uns nicht möglich ist die sichere Verfügbarkeit der Therapie unseren Patienten und deren Angehörigen gegenüber zusichern zu können. Und das obwohl diese Patienten teilweise seit Jahren erfolgreich mit Cannabidiol behandelt werden und relevante Verbesserungen der Lebensqualität erleben durften.</p> <p>Da dieses Verfahren gesetzlich durch eine Überschreitung von Umsatzschwellen angestoßen wurde, hoffen wir sehr, dass der gemeinsame Bundesausschuss die Versorgungsrealität würdigt und methodologische, teils nicht nachvollziehbare Bewertungshürden</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Wolfgang Köhler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
seitens des IQWiG, entsprechend nachrangig in seine Entscheidungsfindung mit einbezieht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Wolfgang Köhler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme von Herrn Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn

Datum	15.03.24
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex >>
Stellungnahme von	Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Epileptologische Schwerpunktpraxis, Hr. Berkenfeld

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PatientInnen mit den Diagnosen Lennox-Gastaut-Syndrom(LGS), Dravet-Syndrom(DS) und Tuberöse Sklerose(TSC) werden von Epileptologen im Erwachsenenbereich im Rahmen der Transition aus der Behandlung der Neuropädiatrie übernommen. Bei üblichem Beginn in der frühen Kindheit haben diese PatientInnen bereits eine lange Krankengeschichte hinter sich, da praktisch alle PatientInnen mit LGS und DS pharmakoresistent sind und mehrfach behindert sind (Epileptische Encephalopathie mit Intelligenzminderung, Autismus, Verhaltensstörungen). Bei der TSC gibt es auch Menschen, die weniger schwer betroffen sind. Diese leichter Betroffenen stellen dann keine Indikation für Cannabidiol dar, da sie bereits mit anderen Anfallssuppressiva anfallsfrei geworden sind. Der schwerer betroffene Teil der TSC Patienten mit Mehrfachbehinderung stellt den Behandler jedoch vor die gleichen therapeutischen Herausforderungen wie die LGS und DS-PatientInnen.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In der Transition dieser Patientengruppe besteht die Hauptaufgabe des Erwachsenenepileptologen darin, die bereits eingesetzten Medikamente zu sichten und nach Wirkung und Nebenwirkung zu katalogisieren. Spezifisch für die Gruppe dieser Patienten ist, dass bei praktisch allen eine Pharmakoresistenz besteht. Dabei handelt es sich nicht um die operationale Definition der Pharmakoresistenz für die Indikation zur prächirurgischen Diagnostik (2 indizierte Medikamente in ausreichender Dosis und Dauer) sondern um eine „Multi-Pharmakoresistenz“, da bei dieser Patientengruppe während der neuropädiatrischen Betreuung immer eine Vielzahl von Medikamenten eingesetzt wurde. Beim</p>	

Stellungnehmer: Epileptologische Schwerpunktpraxis, Hr. Berkenfeld

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übergang in die Erwachsenenepileptologie sind praktisch alle PatientInnen mit LGS, DS und schwerer betroffene TSC Patienten Last-Line-PatientInnen, bei denen häufig auch andere, nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren eingesetzt wurden. Ziel der Behandlung bei dieser Patientengruppe ist auch nicht die Anfallsfreiheit, die kaum zu erreichen ist, sondern die Anfallsreduktion, die Reduktion von schweren Anfällen, die Reduktion des SUDEP-Risikos, eine möglichst gute Verträglichkeit und eine positive Beeinflussung der bestehenden Komorbidität.</p>	
<p>Der klinische Eindruck von Cannabidiol zeigt bei zufriedenstellender Verträglichkeit eine relevante Anfallsreduktion und insbesondere eine positive Beeinflussung der komorbiden Verhaltensstörungen.</p>	
<p>LGS-, DS- und schwer betroffene TSC-PatientInnen stellen die am schwierigsten zu behandelnde Patientengruppe in einer epileptologischen Schwerpunktpraxis dar. Die Häufigkeit und Schwere der Anfälle, die notfallmäßig erforderlichen Krankenhausaufenthalte und das erhebliche SUDEP-Risiko mit Notwendigkeit der nächtlichen Überwachung stellen neben der psychiatrischen Komorbidität die größten Herausforderungen dar. Mehr als 80% der LGS PatientInnen behalten ihre Anfälle im Erwachsenenalter. Anfallsfreiheit bei LGS ist die Ausnahme und wird zwischen 0 und 6 % beschrieben.</p>	
<p>Es erschließt sich mir nicht, wie man eine Multikomparatorstudie mit genügender Power versieht, wenn die Inzidenz des Krankheitsbildes (in diesem Fall LGS) bei etwa 2/100000 liegt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Epileptologische Schwerpunktpraxis, Hr. Berkenfeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Literatur: Epileptic Syndromes in infancy, Childhood and Adolescence.(6th ed),M.Bureau,P.Genton et al.2019 John Libbey Eurotext Ltd

5.5 Stellungnahme von Herrn Dr.med. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West

Datum	18.03.2024
Stellungnahme zu	Epidyolex/Epidiolex
Stellungnahme von	Dr.med. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Volker Sepeur

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Facharzt für Neurologie am Christlichen Klinikum Unna habe ich die IQWiG-Nutzenbewertung zu Epidyolex (Cannabidiol) mit großem Interesse gelesen.</p> <p>Die methodische Herangehensweise kann ich prinzipiell nachvollziehen. Allerdings ist deren Anwendung auf drei seltene Epilepsieformen meiner Meinung nach völlig überzogen. Es ist für mich nicht nachvollziehbar, warum ein über Jahre gut wirksames Präparat plötzlich keinen Nutzen mehr haben soll, nur weil eine willkürlich gesetzte Umsatzschwelle überschritten wurde. Deshalb befinden wir uns trotzdem immer noch im Bereich der seltenen Erkrankungen und haben große Mühe unsere Patienten anfallsfrei zu bekommen bzw. eine Reduktion der Anfallsfrequenz zu erzielen. Bei derlei theoretischen Überlegungen wird gern vergessen, mit welchen Menschen wir es hier zu tun haben. Gerade bei der Behandlung von Menschen mit einer Behinderung und hohen Therapieresistenz ist jede Behandlungsoption „Gold“ wert.</p> <p>Epidyolex ist ein Präparat mit einem einzigartigen, völlig anderen Wirkmechanismus als alle anderen anfallssupprimierenden Medikamente und kann so oft, bei den fast immer austherapierten Patienten, noch wertvolle Wirkung bei der Anfallsreduktion bringen. Meist haben die Patienten im Mittel bereits um die 10 unterschiedliche Substanzen in verschiedenen Dosierungen und üblicherweise in Form einer Polytherapie bekommen.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom darstellen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Volker Sepeur

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus meiner täglichen Praxis und Erfahrung mit über 70 Patienten auf Epidyolex-Therapie kann ich sagen, dass ein großer Anteil der Patienten von dem Präparat sehr profitiert hat.</p> <p>Ich werde nie vergessen, wie mehrere meiner Patienten mit nicht mehr vorhandener Lebensqualität nach Einstellung auf Epidyolex wieder aktiv am Leben teilnehmen konnten.</p> <p>Auch sollen die über die reine Anfallsreduktion hinausgehenden positiven Effekte auf Psyche und Kognition nicht unerwähnt bleiben. Wir konnten solche in diesem Ausmaß bei keinem anderen anfallssupprimierenden Medikament beobachten. Sie sind zwar, da geeignete Scores fehlen, insbesondere im Therapieverlauf schwer zu erfassen. Dennoch sind sie klar vorhanden, was Ihnen die Eltern oder auch jeder Epileptologe bestätigen können.</p> <p>Daher möchte ich Sie auffordern bei Ihrer Bewertung des Medikamentennutzens, auch den Nutzen den es für den Patienten und auch für seine Angehörigen hat, in Ihre Entscheidung mit einzubeziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Volker Sepeur

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	20. März 2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol / Epidyolex
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend Jazz) und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Cannabidiol als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren zur Kenntnis genommen (1).</p> <p>Das IQWiG benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine <i>„patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:</i></p> <p><i>Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramate, Valproinsäure</i></p> <p><i>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen“</i> für die Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramate und Valproinsäure bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) arbeitet an der Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung seltener entwicklungsbedingter und epileptischer Enzephalopathien, u.a. für das Dravet-Syndrom, und ist somit gemäß 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 Verfo als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt.</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Cannabidiol.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, I.11	<p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><i>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, I.14 ff.	<p><i>zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Darüber hinaus sieht der G-BA die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.</i></p> <p><i>Abweichend hiervon wurde in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen, die nicht verändert werden durfte. Als Kontrolle wurde in der Vergleichsgruppe lediglich Placebo gegeben, obwohl die Anfälle der Patientinnen und Patienten gemäß der Einschlusskriterien der Studien durch die aktuelle Basistherapie unzureichend kontrolliert waren. Eine Anpassung der Therapie nach individuellen Kriterien wie Anfallshäufigkeit, Vortherapien, Nebenwirkungen und Kontraindikationen war verboten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit in keiner der vom pU vorgelegten Studien umgesetzt.</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, I.16	<p><i>Die vom pU vorgelegten placebokontrollierten Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt jeweils zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Takeda führt hierzu aus:</p> <p>i.) Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) führt in ihrem Leitfaden zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen aus, dass neue Zusatztherapien von Krampfanfällen bei Epilepsiesyndromen mit dem Ziel entwickelt werden, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der bestehenden Therapie zur Behandlung von Krampfanfällen zu verbessern und die klinische Evaluation einer neuen Therapie als Zusatztherapie bei Patienten durchgeführt wird, die bereits mindestens ein begleitendes Arzneimittel zur</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anfallsbehandlung erhalten (2). Im Rahmen der klinischen Evaluation soll gemäß EMA die kumulative Verteilung der prozentualen Verringerung der Anfälle gegenüber dem Ausgangswert über einen bestimmten Zeitraum mit einer festen Dosierung dargestellt werden, da ein Wechsel des Behandlungsregimes in Folge eines Ereignisses die Bewertung des spezifischen Therapieeffekts, der Verträglichkeit und der Sicherheit beeinträchtigt, da die Exposition der Begleittherapien in den jeweiligen Behandlungsgruppen nicht gleich verteilt ist. Daher sollten laut EMA im Rahmen einer klinischen Studie die Wirkstoff-Plasmaspiegel sowohl der zu bewertenden Substanz als auch der weiteren Therapien in Kombination konstant in einem bestimmten Zeitraum einer Erhaltungstherapie gehalten werden, um Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen auszuschließen.</p> <p>Da es sich bei Cannabidiol um eine Zusatztherapie zu einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie handelt, ist die inkrementelle Wirksamkeit nur bei einem Vergleich gegenüber der zu kombinierenden bestehenden anfallssuppressiven Therapie zu bestimmen. Da der Kontrollarm der relevanten Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, ist die Evidenz geeignet um Aussagen</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über die relative Wirksamkeit des Cannabidiols und damit über die nutzenbewertungsrelevante Fragestellung aus Sicht Takedas zu treffen.</p> <p>ii.) Die EMA fordert in ihrem Leitfaden zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen , dass bei Überlegenheitsstudien die statistische Analyse der Wirksamkeit auf Grundlage des Intention-to-treat-Prinzips und unter stabiler Dosierung aller in der Studie untersuchten Arzneimittel im Interventions- und Kontrollarm erfolgen soll (2). Damit ist aus regulatorischer Sicht eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie vom G-BA gefordert, ausgeschlossen.</p> <p>Die Forderung der EMA ist aus Takedas Sicht plausibel, da nur so der Wirkstoff-spezifische Effekt ermittelt werden kann. Dieser ist gleichermaßen Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis und des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels. Das IQWiG stellt darüber hinaus im Rahmen der Nutzenbewertung von Cannabidiol fest, dass ebenso das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf bestimmte Arzneimittel nicht dauerhaft ist und dieses vielmehr fluktuiert während des Krankheitsverlaufs (1). Diese natürliche Krankheitsfluktuation auch unter bestehender anfallssuppressiver</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie erschwert zusätzlich den empirischen Beweis eines klinischen Effektes eines zu untersuchenden Präparats als Zusatztherapie zu einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie im Vergleich zu eben dieser.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien adäquat umgesetzt wurde.</p>	<p>In den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien somit nicht umgesetzt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cannabidiol (Dravet-Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung 2024;A23-119.
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Draft. CHMP/EWP/566/98 Rev3. 2023.

5.7 Stellungnahme der Orion Pharma GmbH

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex® Neubewertung Orphan > 30 Mio: Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam (Anwendungsgebiet A) Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1015
Stellungnahme von	Orion Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. März 2024 wurde im Rahmen des Verfahrens zur Neubewertung eines Arzneimittels für seltene Leiden nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) für den Wirkstoff Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1015; Projekt: A23-119).</p> <p>Die Orion Pharma GmbH (im Folgenden Orion) ist designierter pharmazeutischer Unternehmer für einen in der Entwicklung befindlichen Wirkstoff zur Behandlung epileptischer Anfälle im Zusammenhang mit entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien. In dieser Funktion wird Orion für die Durchführung des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung zuständig sein und nimmt als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 VerfO zum genannten Verfahren Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.16	<p>Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in den placebokontrollierten Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B):</p> <p>Position des IQWiG: <i>„Die vom pU vorgelegten placebokontrollierten Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt jeweils zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.“</i></p> <p>Anmerkung Orion: Das IQWiG erkennt in seiner Argumentation die Anwendungsrealität von Therapien beim Dravet-Syndrom (DS) und demzufolge die praktischen Möglichkeiten zur Durchführung klinischer Studien. Das DS ist durch eine Vielzahl von Anfallsarten geprägt, deren Verlauf und Schweregrad erheblich variieren können. Die epileptischen</p>	

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anfälle im Zusammenhang mit DS gelten als besonders therapieresistent gegenüber herkömmlichen antiepileptischen Therapien [1]. Wie in der Nutzenbewertung des IQWiGs richtig bemerkt, wird gemäß den Richtlinien der <i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) von einer pharmakoresistenten Epilepsie gesprochen, wenn Patienten trotz Behandlung mit zwei geeigneten antiepileptischen Medikamenten weiterhin Krampfanfälle erleiden [2]. Jedoch wird diese bestehende klinische Handlungsempfehlung durch die Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt. Bei denjenigen Patienten, die nach zwei nicht erfolgreichen Therapieversuchen weiterhin unter epileptischen Anfällen leiden ist eine hochgradig individualisierte Therapie angezeigt. Eine vollständige Freiheit von Anfällen ist bei DS-Patienten trotz multipler medikamentöser Therapie oft nicht erreichbar, weshalb die Reduzierung von Anfallsschwere und -häufigkeit als entscheidendes Therapieziel für DS-Patienten gilt [1].</p> <p>Die Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) schließen explizit Patienten mit gut dokumentierter, jedoch durch aktuell verfügbare antiepileptische Medikamente nicht vollständig kontrollierter Epilepsie ein. Die Patienten in der Studie wiesen eine Vielfalt an vorherigen Behandlungen sowie eine unterschiedliche Anzahl an zuvor verwendeten Antiepileptika auf. Während der Studie erhielten</p>	<p>In den Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.</p>

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im Median drei antiepileptische Begleitmedikationen. Folglich ist davon auszugehen, dass alle Patienten zu Studienbeginn bereits von einer individuell optimierten, antiepileptischen Therapie profitierten. Zudem war während der gesamten Studiendauer die Verwendung von Notfallmedikation gestattet. Es muss angenommen werden, dass eine weitere Anpassung der Studienmedikation während der Studiendauer nicht zu einer Anfallsfreiheit der bereits therapieresistenten Patienten geführt hätte. Zudem ist die Behandlung mit antiepileptischen Wirkstoffen insbesondere in der initialen Behandlungsphase mit vermehrt auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert. Das Risiko für Nebenwirkungen steigt weiter, wenn mehrere Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kombiniert werden. Auch Arzneimittelinteraktionen sind gerade zu Beginn der Behandlung mit einem neuen antiepileptischen Wirkstoff stark zu berücksichtigen [3].</p> <p>Angesichts dieser Umstände erscheint es nicht sinnvoll, eine zusätzliche Anpassung der – bereits im Vorfeld gut eingestellten – antiepileptischen Medikation während der Studie vorzunehmen, wie es vom IQWiG gefordert wird.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien somit nicht umgesetzt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Gegenteil empfiehlt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in ihrem Leitfaden für die klinische Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen, dass antiepileptische Begleitmedikationen vor Beginn der Baseline-Periode optimiert und in einer konstanten Dosierung – auch während der Erhaltungsphase – verabreicht werden sollten [4]. Eine implizit von dem IQWiG geforderte kontinuierliche Umstellung und Anpassung der Begleitmedikation widerspricht somit direkt der Handlungsempfehlung der EMA. Für eine statistisch notwendige Studiengröße – speziell im Bereich der seltenen Erkrankungen – ist diese Forderung nicht mit vertretbarem Aufwand umsetzbar.</p> <p>Die Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) bilden die Komplexität der beschriebenen therapeutischen Realität ab und bieten allen Patienten eine bestmögliche patientenindividuelle Versorgung. Aus Sicht von Orion sind diese Studien somit auch zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und sollten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Cannabidiol durch den G-BA berücksichtigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. (2022): ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*; 63(6):1349-97.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. (2010): Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*; 51(6):1069-77.
3. Anderson M, Egunbola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I (2015): A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open*; 5(6):e008298.
4. European Medicines Agency (EMA) (2010): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. [Zugriff: 12.03.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.

5.8 Stellungnahme von Frau Anna-Lena Friedo, Epilepsie Klinik Tabor, Bernau bei Berlin

Datum	21. März 2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex
Stellungnahme von	Anna-Lena Friedo; Epilepsie-Klinik Tabor, Bernau bei Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Epilepsie Klinik Tabor, Fr. Anna-Lena Friedo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich bin seit 2003 in der Epilepsieklinik Tabor im Bereich Epilepsie für Menschen mit Mehrfachbehinderung tätig. Seit 2018 leite ich diesen Bereich oberärztlich und betreue Patienten mit Mehrfachbehinderung und schweren pharmakoresistenten Epilepsien auch ambulant im Rahmen einer Er-mächtigungssprechstunde.</p> <p>Mit Besorgnis habe ich zur Kenntnis genommen, dass aktuell der Zusatznutzen von Cannabidiol/Clobazam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichs-therapie in Frage gestellt wird.</p> <p>Ich habe im Rahmen meiner Tätigkeit seit Jahren Cannabidiol als Epidyolex zulassungsgemäß angewendet und hierbei regelmäßig eine deutliche Verbesserung der Anfallsituation und auch der Lebensqualität meiner Patienten erreicht. Ein Wegfall dieser Behandlungsmöglichkeit wäre für diese Patienten eine Katastrophe.</p> <p>In der aktuell erschienenen S2k-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (AWMF-Registernummer 030/041) Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Gültigkeit bis 31.08.2028 wird unter Abschnitt 2.2.4.2 Pharmakotherapie/ Menschen mit Intelligenzminderung die Gabe von Can-Â-nabidiol in Kombination mit Clobazam bei Lennox-Gastaut-Syndrom, Dravet-Syndrom und Cannabidiol bei Tuberöse Skelorse-Komplex ausdrücklich empfohlen. (Seite 74/75)</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmerin werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Epilepsie Klinik Tabor, Fr. Anna-Lena Friedo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Leitlinie ist die aktuell geltende Behandlungsempfehlung, welche auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Expertenkonsens beruht.</p> <p>Ich bitte Sie, diese Aspekte bei der mündlichen Anhörung zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Epilepsie Klinik Tabor, Fr. Anna-Lena Friedo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

S2k-Leitlinie „ Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (A WMF-Registernummer 030/041) Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

5.9 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	21. März 2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol / Epidyolex®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex®) veröffentlicht.</p> <p>Epidyolex® wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet¹.</p> <p>UCB Pharma GmbH nimmt Stellung zur Nutzenbewertung von Cannabidiol für das Therapiegebiet „Dravet-Syndrom“ mit der Verfahrensnummer 2023-12-01-D-1015.</p> <p>UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 VerfO vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Fintepla® mit dem Wirkstoff Fenfluramin auf Grundlage einer für die UCB Pharma S.A. erteilten Zulassung:</p> <p>Fintepla® wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika².</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzen bewert ung des IQWiG, Seite I.11, Tabelle 4	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Therapieempfehlungen der aktualisierten deutschen Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“³ nicht berücksichtigt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie anzupassen, um damit den aktuellen Stand medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse abzubilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol + Clobazam als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ist eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von Fenfluramin, Stiripentol</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.“</i></p> <p>Begründung:</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Indikation „Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom“ wie folgt aufgeführt (Seite I.11, Tabelle 4):</p> <p><i>„patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von</i></p> <p><i>Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat, Valproinsäure</i></p> <p><i>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.“</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UCB Pharma GmbH vertritt bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgenden Standpunkt:</p> <p>Gemäß den Kriterien aus § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der VerFO ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet „Dravet-Syndrom“ zu berücksichtigen. Die Therapieempfehlungen der im September 2023 erschienenen neuen S2k-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“³ wurden jedoch bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mit einbezogen.</p> <p>Die aktualisierte S2k-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ ist eine vollständige Überarbeitung der vorherigen Leitlinie und gibt Empfehlungen zur bestmöglichen Diagnostik, Therapie und Beratung bei einem ersten epileptischen Anfall sowie bei Epilepsien im Erwachsenenalter. Erstmals enthält diese Leitlinie auch Empfehlungen zum Dravet-Syndrom, einer epileptischen Enzephalopathie, die mit ersten Anfällen im Kindesalter beginnt und auch im Erwachsenenalter prävalent ist³:</p> <p><i>„Eine besondere Herausforderung stellen die Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien dar. Nach der Definition der ILAE</i></p>	<p>Insgesamt ist die Evidenzbasis im vorliegenden Anwendungsgebiet als eingeschränkt zu betrachten. Spezifisch für die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol, Fenfluramin sowie Bromid zugelassen. In den Leitlinien werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramaten empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle zugelassen sind. Darüber hinaus kommt auch Brivaracetam, das ähnliche Eigenschaften wie Levetiracetam aufweist, als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p> <p>Die Entscheidung, welcher der genannten Wirkstoffe für die zu behandelnde Person geeignet ist, erfolgt in der ärztlichen Versorgung patientenindividuell. Dabei wird berücksichtigt, welche Therapien bisher durchgeführt wurden, mit welchen Arzneimitteln aktuell behandelt wird, unter welchen Anfallsformen die Person leidet und welche Nebenwirkungen auftreten können.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>basieren diese auf einer hochaktiven, meist pharmakorefraktären epileptischen Aktivität, die ab dem frühen Kindesalter mit der Hirnentwicklung interferiert und in zunehmenden Störungen der kognitiven, sensorischen und motorischen Funktionen sowie des Verhaltens resultiert... Zu den auch im Erwachsenenalter prävalenten Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien zählen das Dravet-Syndrom und das Lennox-Gastaut-Syndrom.“</i></p> <p>Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“³, Seite 73</p> <p>Gemäß den Regularien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)⁴ wurden die Empfehlungen dieser S2k-Leitlinie von einer repräsentativen Expertengruppe durch eine definierte und standardisierte Methodik und mit Hilfe formaler Konsensustechniken erarbeitet. Mehr als 60 Autoren und 10 Fachgesellschaften und Organisationen waren an der Erarbeitung der Empfehlungen beteiligt. Da das Dravet-Syndrom gemäß der S2k-Leitlinie ein im Kindesalter beginnendes und im Erwachsenenalter prävalentes Epilepsiesyndrom ist, war bei der Erstellung der Leitlinie auch die Gesellschaft für Neuropädiatrie beteiligt³. Damit wurde die Leitlinie nach hohen wissenschaftlichen Standards erstellt und bildet die aktuellen Versorgungsempfehlungen für den deutschen Praxisalltag ab.</p>	<p>In der Gesamtschau der Evidenz wird für Patientinnen oder Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der Wirkstoffe Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat und Valproinsäure als zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol in Kombination mit Clobazam bestimmt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Leitlinie macht auf Seite 74 für das Dravet-Syndrom in einer späteren Therapiesituation, in der die klassischen Antikonvulsiva bereits erfolglos eingesetzt wurden, folgende Therapieempfehlung (in alphabetischer Reihenfolge)³:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cannabidiol als Zusatztherapie mit Clobazam• Fenfluramin als Zusatztherapie• Stiripentol als Zusatztherapie in Kombination mit Clobazam und Valproinsäure <p>Daher sind aus Sicht der UCB Pharma GmbH ausschließlich die Wirkstoffe Fenfluramin und Stiripentol im Rahmen einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet von Cannabidiol zu berücksichtigen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol + Clobazam entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2022-B-351 (Cannabidiol)“⁵ ist auf den 22. August 2022 datiert. Zu diesem Zeitpunkt war die neue Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ mit Empfehlungen zum Dravet-Syndrom noch nicht in Kraft und wurde entsprechend nicht berücksichtigt.</p> <p>Daher ist die zweckmäßige Vergleichstherapie an den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse anzupassen.</p>	

Literaturverzeichnis

1 Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd (2023) Fachinformation Epidyolex® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Mai 2023).

2 UCB Pharma S.A. (2023). Fachinformation Fintepla® 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: August 2023).

3 Holtkamp M*, May TW* (*geteilte Erstautorenschaft), Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al., Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [030-041| S2k Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter 2023-09.pdf \(awmf.org\)](#) (abgerufen am 11.03.2024)

4 AWMF online (2024). Regelwerk: Stufenklassifikation. [Stufenklassifikationen | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. \(awmf.org\)](#) (zuletzt abgerufen am 12.03.2024)

5 G-BA (2022). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2022-B-351 (Cannabidiol). In: G-BA (2023). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. [Information zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Cannabidiol DS \(g-ba.de\)](#) (zuletzt abgerufen am 19.03.2024).

5.10 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. med. Felix von Podewils, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Datum	21.März.2023
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA Universitätsmedizin Greifswald Klinik für Neurologie Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich möchte mich bedanken für die Gelegenheit zur Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cannabidiol bei Patienten mit Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und Tuberöser Sklerose.</p> <p>Die Epileptologie Greifswald ist ein durch die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie zertifiziertes überregionales Epilepsiezentrum mit einem angeschlossenen Medizinischen Behandlungszentrum für Erwachsene mit Behinderungen (MZEB) mit epileptologischem Schwerpunkt. Im Epilepsiezentrum Greifswald werden jährlich etwa 200 stationäre Fälle mit entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (Developmental and Epileptic Encephalopathies, DEE) und etwa 350 ambulante Fälle in der Hochschulambulanz behandelt, im MZEB liegt die Zahl bei bis zu 1800 Fällen pro Jahr, ein Großteil dieser Patienten hat eine Epilepsie. Sowohl das Epilepsiezentrum als auch das MZEB stehen unter der Leitung des Verfassers der Stellungnahme, Professor Felix von Podewils, dessen klinischer und auch wissenschaftlicher Schwerpunkt in der Diagnostik und Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien liegt, so auch bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), Dravet-Syndrom (DS) und Tuberöse Sklerose (TSC), darüber hinaus hat der Zulassungsausschuss der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern dem Verfasser eine persönliche Ermächtigung zur Behandlung von Menschen mit komplexen Epilepsien bewilligt. Vor diesem Hintergrund liegt der vorliegenden Stellungnahme eine hohe fachliche Expertise zugrunde. Die in der folgenden</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme aufgeführten Daten spiegeln sowohl persönliche Erfahrungen des Verfassers im Umgang mit dem Wirkstoff Cannabidiol als auch Ergebnisse der Auswertung von Daten einer Kohorte von Patienten mit DS, LGS und TSC, die am Epilepsiezentrum Greifswald mit Cannabidiol behandelt wurden, wider. Die klinischen Verläufe und Charakteristika dieser Kohorte zeigen dabei eindeutig, dass vor Beginn der Therapie mit Cannabidiol trotz multipler medikamentöser Therapieversuche mit verschiedenen Wirkstoffen das Kriterium der Anfallsfrequenz nicht erreicht werden konnte, wodurch eindeutig die Pharmakoresistenz der eingeschlossenen Patienten in diesen speziellen Indikationen belegt ist. Ein Therapiewechsel vor Einschluss in die Studie bedeutet somit bei Patienten in der letzten Therapielinie keine Optimierung. Die patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie plus Placebo Kontrollgruppe (PIAT + Placebo) bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) adäquat ab, daher sind die Studien für die Nutzenbewertung geeignet. Auf diesen Aspekt soll in der Stellungnahme gezielt eingegangen werden.</p> <p>Allgemeine klinisch-epileptologische Aspekte bei Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und Tuberöse Sklerose Komplex</p> <p>Das Dravet-Syndrom, das Lennox-Gastaut-Syndrom und auch die Tuberöse Sklerose mit Epilepsie zählen zu den DEE. Ätiologisch liegt dem Dravet-Syndrom in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Veränderung im <i>SCN1A-Gen</i> zu Grunde, das für einen spannungsabhängigen Natriumkanal kodiert. Ebenso können bei der Tuberösen Sklerose gezielt</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mutationen im <i>TSC1</i>- oder <i>TSC2</i>-Gen nachgewiesen werden und auch beim LGS sind verschiedene genetische Varianten in den meisten Fällen nachweisbar. Gekennzeichnet sind alle drei Syndrome allgemein durch eine generalisierte Störung der cerebralen Funktionen (Enzephalopathie) mit variabler geistiger/kognitiver Entwicklungsstörung und dem Auftreten unterschiedlicher Anfallsformen mit altersabhängiger Variabilität und Dynamik. Hierzu gehören sowohl fokale als auch generalisierte Anfälle, u.a. Absencen, tonische Anfälle, generalisierte tonisch-klonische Anfälle, myoklonische Anfälle, atonische Anfälle und fokale Anfälle.</p> <p>Dass unterschiedlichen Anfallsformen auch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen, muss bei der Auswahl der Wirkmechanismen der Anfallssuppressiva (ASM) berücksichtigt werden. Gängige pathophysiologische Mechanismen bisheriger ASM sind u.a. die Wirkung über spannungsabhängige Natriumkanäle, präsynaptische Calciumkanäle, postsynaptische GABA-Rezeptoren, postsynaptische AMPA-Rezeptoren, postsynaptische T-Typ-Calciumkanäle sowie präsynaptische SV2A-Membranen [1]. Spezifisch beim Dravet-Syndrom ist darüber hinaus die Tatsache, dass bei Nachweis der sehr häufig auftretenden Loss-of-function Mutationen im <i>SCN1A</i>-Gen der Einsatz klassischer Natriumkanalblocker kontraindiziert ist, was das therapeutische Spektrum deutlich eingeschränkt. Hierzu gehören beispielsweise die in der Epileptologie oftmals eingesetzten Wirkstoffe Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin sowie auch Phenytoin.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insbesondere generalisierte tonisch-klonische Anfälle und tonische Sturzanfälle sowie auch Status epileptici gehen mit einem äußerst hohen Risiko für die Patienten einher und sind insbesondere bei DS mit einem sehr hohen SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) Risiko assoziiert. Die Rate der frühzeitigen Mortalität liegt bei Patienten mit DS bei 21% [2], wobei davon 49% an einem SUDEP versterben und 32% an einem Status epilepticus [2]. Liegt die SUDEP Rate bei Erwachsenen mit Epilepsie insgesamt bei 1,0 pro 1000 Personen/Jahr, ist die Rate bei pharmakoresistenter Epilepsie mit bis zu 5,94 pro 1000 Personen/Jahr deutlich höher und bei Patienten mit DS mit 9,32 pro 1000 Personen/Jahr massiv erhöht [2,3].</p> <p>Die genannten Aspekte machen deutlich, dass es sich um relativ seltene, hoch komplexe und in ihrem klinischen Erscheinungsbild sehr variable Epilepsiesyndrome handelt. Bei der Wahl einer geeigneten Therapie ergibt sich dabei insofern ein Dilemma, dass ASM, die bei Patienten mit DS, LGS und TSC eingesetzt werden, über multiple Wirkmechanismen verfügen müssen, um gegen unterschiedlichen Anfallsformen zu wirken. Im Gegenzug stehen uns aber beispielsweise mit Carbamazepin und Lamotrigin Wirkstoffe bei Patienten mit Dravet-Syndrom nicht zur Verfügung, die bei pharmakoresistenter Epilepsie sonst häufig eingesetzt werden. Zur effektiven Anfalls- und Risikoreduktion müssen daher oftmals verschiedene Wirkstoffe gleichzeitig eingesetzt werden, was wiederum das Risiko für Interaktionen sowie Störwirkungen der Medikation deutlich erhöhen und damit die Lebensqualität der Patienten entscheidend vermindern kann.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bekannt ist zudem eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der eingesetzten ASM und dem Ausmaß an kognitiven Defiziten [4]. Insbesondere im Bereich der exekutiven Funktionen, aber auch der Gedächtnisleistungen ist eine signifikante Abnahme ab dem dritten ASM in Kombination nachweisbar, was bei in dieser Patientengruppe ohnehin bestehenden kognitiven Einschränkungen gravierende Auswirkungen auf die potentielle Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die Möglichkeiten der sozialen Teilhabe haben kann.</p> <p>Anfallssuppressiva bei Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und Tuberöse Sklerose Komplex</p> <p>Die genannten Aspekte machen deutlich, dass die Auswahl einer medikamentösen Therapie bei DS, LGS und TSC nicht vergleichbar ist mit anderen Epilepsiesyndromen. Bei fokalen Epilepsien nimmt die Chance auf Anfallsfreiheit ab dem dritten medikamentösen Therapieversuch deutlich ab, daher ist Pharmakoresistenz definiert als das Versagen von zwei adäquat eingesetzten und ausreichend dosierten ASM in Mono- oder Kombinationstherapie [5]. Somit stehen hier auch klare Leitlinienempfehlungen zur Ersttherapie sowie zu alternativen Therapien zur Verfügung [6]. Diese Daten sind auf DS-, LGS- und TSC-Patienten jedoch nicht ohne Weiteres übertragbar, hier ist das klinische Bild oftmals vielfältiger und die Auswahl medikamentöser Wirkstoffe richtet sich nach den auftretenden Anfallsformen und den damit verbundenen Einschränkungen und Risiken. Dies hat zur Folge, dass häufig viele Therapieversuche nötig sind und letztendlich in den meisten Fällen eine</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination aus drei und mehr ASM erforderlich ist, um einen individuell definierten optimalen Zustand zu erreichen. Oftmals kann mit dieser patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT) nicht vollständige Anfallsfreiheit erreicht werden, sondern häufig nur die Reduktion gefährlicher und einschränkender Anfallsformen wie bspw. tonischer Sturzanfälle oder nächtlicher generalisierter tonisch-klonischer Anfälle.</p> <p>Die Auswertung eigener Daten von 33 Patienten, die mit Cannabidiol in der Indikation DS, LGS und TSC behandelt wurden, zeigte, dass vor Beginn der Therapie im Mittel 11 andere ASM (4-18 ASM) erfolglos eingesetzt wurden und die Patienten zu Beginn der Therapie eine Kombination aus im Mittel vier verschiedenen ASM hatten (2-6 ASM).</p> <p>Die genannten Ausführungen legen nahe, dass die Entwicklung und der Einsatz von Wirkstoffen mit multiplen Wirkmechanismen aus mehrererlei Hinsicht vorteilhaft und wünschenswert ist. In erster Linie wirken diese Wirkstoffe gegen verschiedene Anfallsformen und können damit als „Breitband-Anfallssuppressiva“ eingeordnet werden. Darüber hinaus verringert sich dadurch die Anzahl der zugleich eingesetzten ASM, oftmals können andere ASM sogar ausgeschlichen werden, wodurch die Drug Load insgesamt abnimmt. Hinzu kommen jedoch auch ganz wesentliche medizinische und auch sozialmedizinische Aspekte mit großer Relevanz. So kann durch die Verringerung einer Polytherapie das Risiko für das Auftreten unerwünschter Störwirkungen und auch Interaktionen der ASM mit anderen ASM / Medikamenten vermindert</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden, darüber hinaus verringert sich auch das Risiko medikamenteninduzierter kognitiver Einschränkungen.</p> <p>Als problematisch im klinischen Alltag erweist sich die Tatsache, dass in anderen Indikationen (z.B. bei fokalen Epilepsien) zugelassene und etablierte ASM keine spezifische Zulassung und auch keine hochwertige Evidenz aus klinischen Studien für die Indikation DS, LGS und/oder TSC haben. Vor diesem Hintergrund können nicht-indikationsspezifische ASM, die in anderen epileptologischen Indikationen teilweise sehr breit eingesetzt werden, bei DS, LGS und TSC nicht sinnvoll als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden. Darüber hinaus schränken die absolute Pharmakoresistenz, das sehr variable klinische Erscheinungsbild mit individuell angepassten Kombinationen verschiedener ASM und auch die Seltenheit der hoch komplexen Syndrome die syndrom-spezifische Vergleichbarkeit medikamentöser Therapien maßgeblich ein. Der Vergleich neuer Wirkstoffe mit einer etablierten und zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht zielführend (siehe letzter Absatz).</p> <p>Cannabidiol als innovativer Therapieansatz: Wirkmechanismus und klinische Aspekte</p> <p>Mit Cannabidiol steht nun seit 2019 ein in der Epileptologie neuer Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus als innovativer Therapieansatz zur Verfügung. Cannabidiol wirkt anfallssuppressiv unter anderem über eine direkte und indirekte Verminderung des präsynaptischen Calcium-Einstroms, letztere durch eine Antagonisierung des G-Protein gekoppelten Rezeptors 55 (GPR55), und durch eine Erhöhung der</p>	<p>Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom darstellen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>extrazellulären Adenosinkonzentration, darüber hinaus vermindert Cannabidiol direkt den postsynaptischen Natrium-Einstrom und den postsynaptischen Calcium-Einstrom durch Hemmung der Aktivität des TRPV1 Rezeptors [7,8].</p> <p>Die Wirkung über verschiedene Wirkmechanismen erklärt auch die Wirksamkeit des Cannabidiols gegenüber unterschiedlichen Anfallsformen. Die Auswertung eigener Greifswalder Daten zeigt, dass die zusätzliche Eindosierung von Cannabidiol bei Patienten mit DS, LGS und TSC nach einem Follow-up von mindestens 12 Monaten anhaltend eine deutliche Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle, generalisierter tonisch-klonischer Anfälle und tonischer (Sturz-) Anfälle bringt und darüber hinaus auch gegenüber myoklonischen Anfällen und atypischen Absencen wirksam ist. Gerade nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle konnten deutlich gesenkt werden, wodurch das Risiko eines SUDEP insbesondere bei DS-Patienten erheblich abnimmt. Cannabidiol kann darüber hinaus hervorragend mit anderen etablierten Wirkmechanismen kombiniert werden, so beispielsweise mit Natriumkanalblockern (z.B. Lamotrigin) oder SV2A-modulierenden Wirkstoffen (z.B. Levetiracetam).</p> <p>In der Auswertung der Greifswalder Patientenkohorte ergab sich darüber hinaus ein weiterer, klinisch wichtiger Aspekt. So konnten nach Erreichen der Erhaltungsdosis des Cannabidiol bei 70% der Patienten mindestens ein anderes ASM abgesetzt, bei 50% mindestens zwei andere ASM reduziert oder abgesetzt werden.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entscheidend sind jedoch auch Effekte über die eigentliche Wirkung auf die Anfallsfrequenz hinaus. So zeigte sich in der Auswertung der Daten der Greifswalder Kohorte unter der Behandlung mit Cannabidiol bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine deutliche Verbesserung des psychobehavioralen Verhaltens. Der Clinical Global Improvement Score, erhoben mittels einer 7-stufigen Likert Skala (1 - very much improved; 7 – very much worsed), lag im Mittel bei 2, was für eine deutliche Besserung des psychobehavioralen Verhaltens spricht. Konkret besserten sich vor allem die Vigilanz, das psychomotorische Tempo und die Alertness. Dieser klinische Effekt war umso ausgeprägter, je schlechter das Ausgangsniveau der Patienten war und je mehr Begleit-ASM nach Eindosierung des Cannabidiol reduziert oder abgesetzt werden konnten. Bei Patienten, bei denen EEG-Verlaufsuntersuchungen durchgeführt wurden, war als elektrophysiologisches Korrelat für diesen Effekt eine Abnahme der enzephalopathischen Veränderungen nachweisbar. Für die Patienten selbst bedeutet die Kombination aus Rückgang der Anfallsfrequenz / Anfallsreduktion und Besserung des psychobehavioralen Verhaltens deutlich höhere Chancen auf soziale Teilhabe, Knüpfung sozialer Kontakte und am Ende einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität. Kürzlich publizierte Studien konnten zeigen, dass dieser Effekt über einen langen Zeitraum konstant ist [9]. Der Anteil der Patienten der Greifswalder Kohorte, bei denen die Behandlung mit Cannabidiol hingegen abgebrochen werden musste, liegt im 1-stelligen Prozentbereich, hier halten sich Nebenwirkungen (insbesondere</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Müdigkeit und Diarrhoe) sowie eine nicht ausreichende Wirksamkeit die Waage.</p> <p>Fallbeispiel aus der Greifswalder Kohorte</p> <p>Zur Veranschaulichung und stellvertretend für die überwiegenden Mehrzahl der Patienten unserer Kohorte, die mit Cannabidiol behandelt wird, möchte ich den Fall einer jetzt 36-jährigen Patientin mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom anführen. Die Geburt und die frühkindliche Entwicklung der Patientin verliefen unauffällig, die Epilepsie begann im 5. Lebensjahr, etwa zur gleichen Zeit wurden eine Sprachentwicklungsstörung und dann im 10. Lebensjahr eine schwere allgemeine Lernstörung diagnostiziert. Ätiologisch liegen eine bilaterale Bandheterotopie und eine schwere Gyrierungsstörung vor. Die Patientin besuchte eine Förderschule und später nach Abschluss eine Behindertenwerkstatt und lebt in einer Pflegeeinrichtung. Im Jahr 1999 wurde ein Vagus-Nerv-Stimulator implantiert, der jedoch 2008 aufgrund fehlender Wirksamkeit wieder explantiert wurde.</p> <p>Im Jahr 2021 wurde Cannabidiol in Kombination mit Clobazam eidosiert. Zu diesem Zeitpunkt bestand zusätzlich eine Einstellung auf Valproat (1000 mg/d), Lamotrigin 100 mg/d und Perampanel 8 mg/d. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden insgesamt <u>19 verschiedene ASM</u> eingesetzt, teilweise in <u>Kombination von bis zu fünf ASM</u> gleichzeitig, die jedoch aufgrund von Störwirkungen und/oder fehlender Wirksamkeit wieder abgesetzt wurden. Insgesamt wurden bei der Patientin vier Anfallsformen beschrieben (atonische Anfälle, rechts klonische Anfälle,</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>axial tonische Anfälle und Atypische Absencen), wobei zum Zeitpunkt des Therapiebeginns vor allem atonische Anfälle (3/Woche), axial tonische Anfälle (10/Monat) und atypische Absencen (5/Tag) im Vordergrund standen. Das EEG zeigte ein schweres enzephalopathisches Bild mit eingelagerten Gruppen generalisierter Slow-spike waves. Durch die Eindosierung von Cannabidiol mit einer Tagesdosis von 800 mg/Tag in Kombination mit Clobazam 5 mg/Tag konnte die Frequenz der tonischen Anfälle von 10 auf 3 pro Monat reduziert werden, atonische Anfälle und atypische Anfälle traten bis zum letzten Follow-up nach 30 Monaten nicht mehr auf.</p> <p>Nach 12 Monaten konnte dann Perampanel reduziert und nach 6 Monaten vollständig abgesetzt werden. Auffallend war im Verlauf eine deutliche Besserung der Vigilanz, die Patientin war wacher und nahm intensiver am Leben in der Einrichtung teil und konnte so auch vermehrt soziale Kontakte knüpfen. Die zuvor oft beobachteten Verhaltensstörungen, insbesondere impulsive Ausbrüche, nahmen deutlich ab. Die Lebensqualität und die Führbarkeit der Patientin besserten sich merklich, zuletzt konnte sie im Jahr 2022 nach vielen Jahren zum ersten Mal das Weihnachtsfest wieder bei Ihrer Familie verbringen.</p> <p>Dieser Fall veranschaulicht in beeindruckender Weise das komplexe klinische Bild epileptischer Enzephalopathien mit unterschiedlichen Anfallsformen, daraus resultierender Polypharmazie mit Störwirkungen (Verhaltensstörungen, Vigilanzstörungen) und psychosozialer Aspekte sowie die positiven Effekte des Cannabidiols (in Kombination mit</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Clobazam) auf Anfallsfrequenz, Drug Load sowie Kognition und Verhalten.</p> <p>Zusammenfassung und Empfehlung Ich möchte abschließend verschiedene Aspekte meiner Ausführungen zusammenfassen. Bei dem Dravet-Syndrom, dem Lennox-Gastaut-Syndroms und dem Tuberöse Sklerose Komplex handelt es sich um vergleichsweise seltene epileptische Enzephalopathien mit multiplen Anfallsformen und einer variabel ausgeprägten kognitiven Entwicklungsstörung. Aufgrund der hohen Pharmakoresistenzrate ist in der überwiegenden Zahl der Fälle eine langjährige Suche nach einer optimalen Therapie erforderlich. Die Therapieziele werden individuell definiert, wobei die Reduktion der Anfallsfrequenz / die Anfallsfreiheit nicht das einzige Kriterium eines Therapieerfolges darstellt, sondern der Erhalt/die Verbesserung der Lebensqualität und der kognitiven Leistungsfähigkeit ein ebenso wichtiges Zielkriterium sind. Beim Dravet-Syndrom ist der Nachweis der sehr häufig auftretenden loss-of-function Mutation im <i>SCN1A-Gen</i> dazu, dass gängige Anfallssuppressiva (Natriumkanalblocker) kontraindiziert sind, was das Spektrum medikamentöser Wirkstoffe entscheidend eingegrenzt. Darüber hinaus erhöht bei allen drei Epilepsiesyndromen, insbesondere aber beim Dravet-Syndrom, die Schwere der Anfälle das Risiko eines plötzlichen unerwarteten Todes bei Epilepsie (SUDEP), daher handelt es sich um ein hochgefährdetes Patientenlientel. Zur effektiven Behandlung ist zumeist eine Kombination aus mehreren Anfallssuppressiva erforderlich,</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>was jedoch häufig wiederum zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie auch zu pharmakologischen und pharmakodynamischen Nachteilen führt.</p> <p>Cannabidiol wirkt hingegen über verschiedene Mechanismen und stellt vor diesem Hintergrund einen neuen innovativen Therapieansatz dar. Die Auswertung eigener Daten zeigte, dass durch die Eindosierung von Cannabidiol die Anfallsfrequenz bei einem Großteil der Patienten trotz der multiplen Pharmakoresistenz deutlich reduziert werden konnte, bis hin zur Anfallsfreiheit. Insbesondere tonische Sturzanfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle konnten in dieser Patientengruppe effektiv behandelt werden, wodurch das individuelle Risiko, einschließlich SUDEP, entscheidend reduziert werden konnte. Darüber hinaus ermöglicht die gute klinische Wirksamkeit des Cannabidiols auf die Anfallsfrequenz eine Reduktion der anfallssuppressiven Begleitmedikation, wodurch wiederum eine Reduktion der Drug Load möglich ist. Möglicherweise als eigenständiger Effekt des Cannabidiols, aber auch durch die Reduktion der Drug Load insgesamt kann ein Rückgang des enzephalopathischen Bildes gezeigt werden, was wiederum zu einer deutlichen Besserung der individuellen kognitiven Leistungsfähigkeit und des psychobehavioralen Verhaltens des Patienten führen kann.</p> <p>Diese genannten Effekte können zwar bei verschiedenen anderen Anfallssuppressiva gelegentlich ebenso beobachtet werden, neuartig ist im Fall von Cannabidiol jedoch die Tatsache, dass dieser Effekt bei einem Großteil der Patienten unter der Therapie mit einem neuen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anfallssuppressivum beobachtet wird. Auch in der Gruppe von Patienten mit epileptischen Enzephalopathien besteht das therapeutische Konzept nicht vorrangig darin, die Anfallsfrequenz zu senken bzw. Anfallsfrequenz zu erreichen, entscheidendes Therapieziel ist auch die Verbesserung der Lebensqualität und die Erhöhung der Chance auf soziale Teilhabe, was sowohl den familiären Bereich und soziale Kontakte umfasst als auch die Betreuungssituation/berufliche Situation. Dass dies nicht nur in Einzelfällen möglich ist, zeigen neben persönlichen Erfahrungen auch die Daten der Auswertung der Greifswalder Kohorte.</p> <p>Abschließend bleibt festzuhalten, dass der Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht nur die Anfallsfrequenz, sondern auch die individuellen psychosozialen Aspekte sowie die kognitive Leistungsfähigkeit berücksichtigen sollte. Beim Dravet-Syndrom, beim Lennox-Gastaut-Syndrom sowie bei der Epilepsie im Rahmen eines Tuberoöse Sklerose Komplexes handelt es sich um multipel pharmakoresistente Epilepsie-Syndrome, für andere unspezifische Anfallssuppressiva besteht in dieser spezifischen Indikation keine klare Evidenz, Leitlinienempfehlungen für Stufentherapien stehen nicht zur Verfügung oder sind unzureichend. Die patientenindividuelle anfallssuppressive Kombinationstherapie, die in den Studien zu Cannabidiol (PIAT plus Placebo) fortgeführt wurde, bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bei diesen seltenen und sehr spezifischen Indikationen (DS, LGS und TSC) adäquat ab. Es handelt sich bei diesen Populationen um pharmakoresistente Patienten, bei denen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ein weiterer Therapiewechsel keinen zusätzlichen Vorteil im Sinne der Optimierung der Therapie verspricht. Daher sind die Cannabidiolstudien (PIAT plus Cannabidiol vs. PIAT plus Placebo) sachgerecht für die Zwecke der Nutzenbewertung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Morano A et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:381-396.
2. Shmueli S et al. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016
3. DeGiorgio CM et al. Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol* 2017;21:8:473.
4. Witt JA et al. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(11):1954-9.
5. Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1:069-1.077.
6. Holtkamp M et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
7. Martínez-Aguirre C, et al. Targeting Endocannabinoid System in Epilepsy: For Good or for Bad *Neuroscience* 2022;482:172–185.
8. Morano A, et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:381–396
9. Patel AD, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021;62:2228–2239

5.11 Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	20.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex® (Verfahren 2023-12-01-D-1015)
Stellungnahme von	BPI e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet A (Dravet-Syndrom) mit der Verfahrensnummer 2023-12-01-D-1015.</p> <p>Beim Dravet-Syndrom handelt es sich um eine seltene frühkindliche Enzephalopathie, die der Gruppe der infantilen Epilepsie-Syndrome zuzuordnen ist. Die Ursache der epileptischen Anfälle ist meist genetisch bedingt und beruht auf einer Dysfunktion der Ionenkanäle durch Mutationen des SCN1A-Gens. Die Behandlung der Krampfanfälle in Verbindung mit dem Dravet-Syndrom ist in Folge der vorliegenden Pharmakoresistenz gegenüber antiepileptischen Medikamenten schwierig.</p> <p>Cannabidiol ist u.a. zugelassen in Kombination mit Clobazam als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom.</p> <p>Cannabidiol hat eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, hier der Indikation des Dravet-Syndroms. Der Wirkstoff wurde in Deutschland am 15.10.2019 erstmalig in Verkehr gebracht und hat nach einer Neubewertung im Jahr 2021 mit Beschluss vom 15. April 2021 (Vorgangsnummer 2020-10-15-D-595) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten. Im Jahr 2023 wurde aufgrund der Überschreitung der 30 Mio-Euro-Umsatzgrenze gemäß § 35a SGB V eine weitere Bewertung von Cannabidiol durch den G-BA veranlasst. Für diese Bewertung hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von</p> <p>Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat, Valproinsäure</p> <p>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.“</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kritisiert in der Nutzenbewertung im Wesentlichen die Herangehensweise des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Operationalisierung der zVT. Da diese Operationalisierung als nicht sachgerecht empfunden wird, findet keine inhaltliche Diskussion und Bewertung in Bezug auf die Wirksamkeit von Cannabidiol als Zusatztherapie bei der Behandlung des Dravet-Syndroms statt.</p> <p>Aus Sicht des BPI wird in der Nutzenbewertung vernachlässigt, dass es sich bei Patienten mit dem Dravet-Syndrom um eine vulnerable pädiatrische Patientengruppe handelt, die dringend auf neue, innovative therapeutische Optionen angewiesen ist, da die Erkrankung durch eine ausgeprägte Pharmakoresistenz charakterisiert ist. Bislang verfügbare antiepileptische Medikamente haben sich in der Vergangenheit als nur begrenzt wirksam zur Vermeidung von Krampfanfällen erwiesen. Die Überschreitung der 30 Mio-Euro-Umsatzgrenze von Cannabidiol lässt</p>	

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich auch darauf zurückführen, dass im Jahr 2019 ein neuer Wirkstoff mit einem neuen Wirkmechanismus eingeführt worden ist, der zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Situation der Patienten mit dem Dravet-Syndrom beigetragen hat.</p>	
<p>Sachgerechte Umsetzung der zVT</p> <p>Der G-BA hat bei der Festlegung der zVT eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die sich idealerweise in Form einer Multikomparatorstudie umsetzen lässt. Ausnahmen von diesem Studiendesign sind dann - laut zVT des G-BA - möglich, wenn jeweils eine „Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist“.</p> <p>Der pU hat im Dossier zu Cannabidiol dargelegt, warum die in die Studien GWEP1424 und GWEP1332B eingeschlossenen Patienten als pharmakoresistent anzusehen sind. In dieser Indikation existiert kein eindeutiger Therapiealgorithmus mit einer systematischen Abfolge von anfallssuppressiven Medikamenten. Vielmehr hat sich gezeigt, dass die Patienten mit sehr individuellen Kombinationen von antiepileptischen Medikamenten bei Studieneinschluss versorgt worden sind. Die Mehrzahl der Patienten wurde bei Studieneinschluss bereits mit einer sogenannten Last-line Therapie behandelt, die keine weitere Therapieoptimierung mit den zu diesem Zeitpunkt bekannten antiepileptischen Medikamenten zugelassen hat. Mit der Last-line Therapie werden medizinische Verfahren (chirurgische Interventionen, Ketogene Diät, Vagusnervstimulation, und</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramate und Valproinsäure bestimmt.</p> <p>In den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien somit nicht umgesetzt.</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel) beschrieben, die nur dann eingesetzt werden, wenn eine weitere gezielte Arzneimitteltherapie nicht mehr zur Verfügung steht. Es gehört zum Krankheitsbild des Dravet-Syndroms, dass die Patienten trotz der Last-line Therapie immer noch häufige Krampfanfälle aufweisen.</p> <p>Aus Perspektive des BPI ist es unverständlich, dass die Frage der Pharmakoresistenz der Patienten mit dem Dravet-Syndrom in der Nutzenbewertung nur oberflächlich diskutiert worden ist, weil hiervon die Akzeptanz der Studiendaten für die Zwecke der Nutzenbewertung abhängig ist. Die vom pU vorgelegten Daten zeigen, dass Cannabidiol bei Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit dem Dravet-Syndrom zu einer deutlichen Reduktion von mehr als 50 % der Anfallshäufigkeit führt. Es ist im Interesse der Patienten, diese Vorteile von Cannabidiol gegenüber einer patientenindividuellen Therapie näher zu betrachten.</p> <p>Das Ergebnis der Nutzenbewertung hängt somit weitgehend davon ab, ob angenommen werden kann, dass die in die Studien eingeschlossenen Patienten als pharmakoresistent und nicht mehr optimierbar anzusehen sind. In diesem Falle würde sich nämlich die geforderte Multikomparatorstudie erübrigen, da nicht davon auszugehen ist, dass die Patienten von einem weiteren Therapiewechsel profitieren könnten. Das IQWiG selbst spricht in diesem Zusammenhang von einem „Therapieversuch“, der im Rahmen einer solchen Multikomparatorstudie vorgenommen werden soll, um der Anforderung einer patientenindividuellen Therapie gerecht werden zu können.</p> <p>Der BPI sieht das Konzept eines Therapieversuchs zur Umsetzung der zVT aus mindestens drei Gründen kritisch:</p>	

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none">1. Ein Therapieversuch bedeutet, dass für das Vorgehen keine ausreichende Evidenz vorliegt, die dem behandelnden Arzt Hinweise für eine Optimierung bieten könnte. Damit ist unklar, ob der Therapieversuch für den Patienten mit positiven Effekten verbunden ist. Insbesondere der Vorschlag des IQWiG, dass auch bereits in der Vergangenheit verwendete Arzneimittel erneut ausprobiert werden könnten, widerspricht einer gezielten Optimierung.2. Wird eine Optimierung der Therapie im Rahmen eines Therapieversuchs angestrebt, so ist unklar, ob der Zusatznutzen von Cannabidiol als Zusatztherapie tatsächlich daraus abgeleitet und gemessen werden kann. Da die Effekte einer Änderung der Therapie der Vergleichsgruppe (und ggf. der Verumgruppe) in einer klinischen Studie unklar wären, ließe sich auch die Wirksamkeit bzw. der Zusatznutzen von Cannabidiol nicht mehr eindeutig zuordnen. Die Beibehaltung der aktuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, sofern eine Pharmakoresistenz vorliegt, bietet somit eine bessere Voraussetzung zur Messung des Zusatznutzens von Cannabidiol. Nicht zuletzt aus diesem Grund verlangt die Zulassungsbehörde, dass die Therapie während der Studienlaufzeit – so weit wie möglich – stabil gehalten werden soll.3. Nachdem Cannabidiol in den klinischen Studien GWEP1424 und GWEP1332B einen überzeugenden Vorteil für die Patienten aufzeigen konnte, wäre eine Studie, die Therapieversuche in der Vergleichsgruppe beinhaltet, für die Patienten wohl als unethisch	

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anzusehen. Es ist den betroffenen Kindern nicht zuzumuten, dass in der Vergleichsgruppe eine Auswahl getroffen wird, für die es keine Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung der Situation gibt, wenn zugleich mit Cannabidiol eine Zusatztherapie verfügbar ist, die ihre Vorteile bereits nachgewiesen hat.</p>	
<p>Zusammenfassung</p> <p>Der pU hat in der Neubewertung zu Cannabidiol nach Überschreiten der 30 Mio-Euro-Umsatzgrenze ein Dossier vorgelegt, in der Studien (GWEP1424 und GWEP1332B) präsentiert wurden, welche die zVT des G-BA erfüllen, weil eine Patientenpopulation untersucht wird, die als pharmakoresistent angesehen werden muss. Dazu wurden Analysen dargestellt, die zeigen, dass mehr als 80 % der betrachteten Population bereits mit einer Last-line Therapie behandelt worden sind. Unter diesen Bedingungen dient die Placebo-Kontrolle nur der Verblindung, da die Patienten bereits mit einer optimierten patientenindividuellen Therapie behandelt worden sind. Daher vertritt der BPI die Auffassung, dass die zVT sachgerecht abgebildet worden ist, und dass die Studiendaten der Studien GWEP1424 und GWEP1332B für die Nutzenbewertung herangezogen werden müssen.</p> <p>In diesem Fall bestätigt sich der bereits in der ersten Nutzenbewertung festgestellte beträchtliche Zusatznutzen von Cannabidiol in der Behandlung des Dravet-Syndroms.</p>	<p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.12 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen, Neuropädiatrie

Datum	22.3.2024
Stellungnahme zu	Cannabidio/Epidyolex
Stellungnahme von	Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen, Neuropädiatrie, Wilhelmstrasse 13, 49808 Lingen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerhard Kurlemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerhard Kurlemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei beiden Erkrankungen handelt es sich um therapieresistente epileptische Enzephalopathien. CBD bietet mit seinem neuen Wirkmechanismus einer neuen Wirkstoffklasse einen innovativen Therapieansatz. CBD hat in den Zulassungsstudien bei Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom gegen Plazebo einen signifikanten Effekt auf die Anfallsfrequenz gezeigt. Alle Patienten waren zuvor nach den Kriterien der ILAE als therapieresistent – also austerapiert - und haben als Basismedikation immer mehrere andere anfallssupprimierende Medikamente erhalten, sowohl im Plazebo- als auch im Verumarm, so dass das Studiendesign eindeutig der zVT entspricht. Dies verleiht den Ergebnissen eine noch deutlichere Aussagekraft.</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudien und der retrospektiven Real-World-Studien kann ich aus meiner langjährigen klinischen Erfahrung mit CBD (Epidyolex®) klar bestätigen.</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum ist sehr gering, ebenso wie die Medikamenteninteraktion, was ja von großer klinischer Bedeutung bzgl. der Handhabbarkeit der Substanz als add-on-Medikament in</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerhard Kurlemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination mit Clobazam von großer Bedeutung ist. Die Interaktion mit Clobazam ist bekannt und nach meiner persönlichen Erfahrung unkompliziert. Ich bin immer wieder erstaunt, mit welchen Des-Methylclobazamwerten meine Patienten unbeeinträchtigt sind. Auch die Nebenwirkung einer Darmbeeinflussung ist fast immer sehr gut beherrschbar, da diese Nebenwirkung bei Zuwarten i.d.R. wieder abklingt. Bei schwerst mehrfachbehinderten Patienten – wie bei Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom - ist dieser Effekt der Verdauungsbeeinflussung in vielen Fällen im wahrsten Sinne segensreich. Eine Kombination mit den anderen anfallssupprimierenden Medikamenten ist auch nach meiner Erfahrung problemlos, besonders wichtig für den Langzeiteinsatz von CBD. Insgesamt ist die klinische Anwendung unkompliziert, im Gegensatz zum THC, welches vor Epidiolex® auch von mir eingesetzt wurde, leider nur mit vorübergehendem positiven Effekt und anschließendem Wirkverlust, der nur unter in Kaufnahme von Nebenwirkungen kompensiert werden konnte. Dieses kann ich bei meinen „CBD-Kindern“ bislang auch im langjährigen Einsatz nicht beobachten. Wenn es wirkt, bleibt der Therapieeffekt langfristig erhalten. Außerdem kann ich den Effekt von CBD i.d.R. innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen sicher beurteilen. Meine persönlich langjährige Erfahrung mit CBD bestätigt eindeutig die publizierten Daten!</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerhard Kurlemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein zusätzlicher sehr positiver Effekt ist der Einfluss auf einige der Komorbiditäten meiner Patienten: Verbesserung der Kognition, der Verhaltens, Rückgang der Impulsdurchbrüche und des Schlafes. Auch die Angehörigen der Kinder können plötzlich mal wieder durchschlafen!! (1,2) Außerdem sehe ich regelmäßig eine Verbesserung des EEG-Befundes. Einige der von mir behandelten Kinder mit Dravet-Syndrom oder Lennox-Gastaut-Syndrom sind plötzlich wieder beschulbar, eine große Erleichterung für die Familien und eine Ermöglichung der gewünschten Teilhabe für meine Patienten*innen.</p> <p>Somit hat CBD (Epidyolex®) für mich als pädiatrischen Epileptologen in einem großen Stadt Krankenhaus im Emsland eine sehr hohe Versorgungsrelevanz für die Behandlung des Dravet-Syndromes und des Lennox-Gastaut-Syndromes im Kindes- und Jugendalter in meiner Sprechstunde. Für die beiden Patientengruppen ist CBD (Epidyolex®) nach meiner persönlichen langjährigen Erfahrung eine sehr wichtige, weil effektive Behandlungsmöglichkeit ihrer bislang bestehenden Therapieresistenz des Epilepsiesyndromes. Ein Medikament, das ich für meine Patienten*innen nicht mehr missen möchte! (3)</p>	<p>Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom darstellen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Tzadok et al. Real-Life Experience With Purified Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsy: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatric Neurology* 2024; 50: 91e96
2. Berg et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Research* 2024; 200: 107280
3. Kurlemann G Was kann Cannabidiol bei der Behandlung der epileptischen Enzephalopathie im Kindesalter? *pädiatrische praxis* 2023; 100, 1–16

5.13 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol (Epidyolex)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Cannabidiol (Epidyolex) von Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Cannabidiol ist zugelassen als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patient:innen ab 2 Jahren. In der letzten Nutzenbewertung im Jahr 2021 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die neue Bewertung legt der G-BA eine patient:innenindividuelle Therapie unter Auswahl von mehreren Arzneimitteltherapien fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine verwertbaren Studien vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.14 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Datum	20.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol - 2023-12-01-D-1016 und Cannabidiol - 2023-12-01-D-1017 und Cannabidiol - 2023-12-01-D-1015
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Lennox-Gastaut-Syndrom, das Dravet-Syndrom und die Tuberöse Sklerose sind seltene und in aller Regel schwer verlaufende, äußerst therapierefraktäre Epilepsiesyndrome, die im Säuglings-/Kleinkindesalter beginnen und sich über die gesamte Lebensdauer erstrecken (Wallace et al. 2016, Verrotti et al. 2018, Schubert-Bast und Strzelczyk 2021). Während es sich bei dem Dravet-Syndrom und der Tuberösen Sklerose um genetische Entitäten (Gataullina und Dulac 2017) handelt, stellt das Lennox-Gastaut-Syndrom ein Epilepsiesyndrom dar, das ätiologisch heterogen ist. Alle drei Syndrome vereint eine hohe Anfallslast mit einer Vielzahl verschiedener Anfallsarten mit Bewusstseinsverlust und Stürzen. Die Anfälle gehen mit einem hohen Verletzungspotential einher bis hin zum "sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)". Zudem besteht eine starke Neigung zum Status epilepticus. Daraus resultiert eine deutlich erhöhte Mortalität sowohl bei Kindern wie Erwachsenen mit insgesamt verminderter Lebenserwartung. Die epileptischen Anfälle sind in der Regel mit einer relevanten Komorbidität assoziiert, die eine körperliche und geistige Behinderung umfasst.</p> <p>Ein Charakteristikum dieser Epilepsiesyndrome ist deren äußerst schwierige Therapierbarkeit der Anfälle. Mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapeutika ist eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit und</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anfallsschwere nur schwer und selten möglich. Anfallsfreiheit als oberstes Ziel der Epilepsitherapie ist in diesen Epilepsiesyndromen mit derzeitigen Mitteln leider kein realistisches Therapieziel. Allein dieser Grund belegt den großen Bedarf an neuen Therapieformen bei Lennox-Gastaut-Syndrom, tuberösen Sklerose und Dravet-Syndrom.</p> <p>Wie bei den übrigen Epilepsien ist die Therapie bei den drei genannten Epilepsiesyndromen hoch individuell zu gestalten. Eine Hierarchisierung verschiedener zur Verfügung stehender Antiepileptika oder gar eine Standardtherapie bzw. standardisierte Therapiekaskaden lassen sich derzeit nicht definieren. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen lassen sich bei den Betroffenen nicht von vornherein vorhersagen. Da die Wirksamkeit der bisherigen Anfallssuppressiva bei diesen Epilepsien begrenzt ist, verbleibt nur eine kleine Gruppe von Patienten dauerhaft auf einem Anfallssuppressivum, das überzeugend eine persistierende Wirkung in dem individuellen Fall gezeigt hat.</p> <p>Die Chancen eine vom IQWiG vorgeschlagene „Multi-Komparator-Studie“ im Bereich dieser seltenen Erkrankungen zur Feststellung eines Zusatznutzens durchzuführen, erscheinen gering, da die Rekrutierung einer genügend großen Anzahl an Betroffenen in solch eine Studie nur schwerlich gelingen würde. In diesem Zusammenhang ist die äußerst breit gefasst vorgeschlagene ZVT insbesondere bei LGS und tuberöser Sklerose bezüglich einiger Substanzen wenig evidenzbasiert und auch</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>außerhalb der jeweiligen Zulassung. Mehrere Präparate können bei den drei Syndromen zu Zunahme der Anfälle führen und sind kontraindiziert, was die Auswahl der Präparate dezimiert. Sollte sich dennoch für ein „patientenindividuell antiepileptische Zusatztherapie“ als Vergleichsarm entschieden werden, sollten in diesem Fall auch eine Dosisanpassung der bisherigen Therapie als eine mögliche Form der Intervention zugelassen werden.</p> <p>Als Konsequenz der oben genannten individualisierten Epilepsitherapie wurden am 25.04.2013 Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) (www.dgfe.org) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Anfallssuppressiva veröffentlicht. Die Grundzüge dieser Empfehlungen lassen sich auch auf das Lennox-Gastaut-Syndrom, die tuberöse Sklerose und das Dravet-Syndrom anwenden. Die DGfE schlägt auch hier vor, bei der Bewertung neu zugelassener Anfallssuppressiva durch den G-BA einen Nutzen und Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patientinnen und Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde.</p> <p>Letztendlich können dann erst mehrjährige Beobachtungen in der unkontrollierten Postmarketing-Phase den klinischen Mehrwert hinsichtlich Wirkung und Sicherheit verlässlicher darstellen.</p> <p>Cannabidiol wurde beim Lennox-Gastaut und Dravet-Syndrom als adjuvante Therapie in Kombination mit Clobazam und bei tuberöser</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sklerose als adjuvante Therapie zugelassen. Der Wirkmechanismus legt allerdings nahe, dass Cannabidiol auch bei anderen Epilepsieformen wirken könnte. Die vorgelegten Zulassungsstudien haben aus Sicht der DGfE im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit der Ergebnisse kritisch zu würdigende methodische Charakteristika. Dazu gehören eine relativ kurze Studiendauer von 14 Wochen, 50 %ige Responderrate als Outcome-Parameter, mit Abstrichen auch hier Placebo als Vergleichsarm und die Bestimmung der Anfallsfrequenz mithilfe einer Anfallszählung durch den Patienten selbst oder deren Umgebung (Cook et al. 2013). Da nach derzeitigem Wissensstand Anfallsfreiheit kein realistisches Therapieziel bei den genannten Epilepsiesyndromen ist, stellt allerdings neben der prozentualen Reduktion von epileptischen Anfällen die Messung der Tage ohne konvulsive Anfälle und die Fokussierung auf verletzungssträchtige konvulsive Anfälle mit Sturzfolge eine realistische Beschreibung der möglichen Wirksamkeit von Therapeutika beim Lennox-Gastaut-Syndrom, der tuberösen Sklerose und dem Dravet-Syndrom dar. Daneben ist berechtigterweise die Messung der Lebensqualität ein wichtiger Parameter bei der Evaluierung der Therapie.</p> <p>Trotz o.g. Kritikpunkte sind die DGfE und DGN der Meinung, dass die vorliegenden Studien belegen, dass Cannabidiol in der individualisierten Therapie des Lennox-Gastaut-Syndrom, der tuberösen Sklerose und dem</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dravet-Syndrom einen klinischen Mehrwert haben kann und sehen seinen Nutzen zunächst als durch die Zulassungsstudien belegt an. Die DGfE bietet erneut eine konstruktive Zusammenarbeit mit dem G-BA bei der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung neuer epileptologischer Therapien zum Wohle der Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien an.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)* und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

1. Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, Murphy M, Morokoff A, Fabinyi G, D'Souza W, Yerra R, Archer J, Litewka L, Hosking S, Lightfoot P, Ruedebusch V, Sheffield WD, Snyder D, Leyde K, Himes D. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet neurology* 2013;12:563-571.
2. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2017;44:58-64.
3. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Franzoni E, Liso P, Vigevano F, Curatolo P. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2018;63:17-25.
4. Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Jul 17;14:17562864211031100.
5. Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatric drugs* 2016;18:197-208.

5.15 Stellungnahme von Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol
Stellungnahme von	Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerin: Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei den Verfahren Cannabidiol - 2023-12-01-D-1016 2023-12-01-D-1017 2023-12-01-D-1015 geht es um die medizinische Behandlung von Menschen mit den meist medikamenten-refraktären Epilepsien (MRE) Lennox-Gastaut-Syndrom, Tuberoöse Sklerose Komplex und Dravet-Syndrom. MRE beschreiben solche Epilepsien bei denen zwei korrekt ausgewählte und dosierte anfallssupprimierende Medikamente (ASM) nicht zur Anfallsfreiheit geführt haben (ILAE-Definition). Die Chance bei Menschen mit MRE durch weitere ASM eine Anfallsfreiheit zu erreichen, beträgt je nach herangezogener Studie unter 5% bzw. unter 18%. Somit sind diese Patient:innen sehr schwer zu behandeln und viele werden bereits im Kindesalter bereits eine große Anzahl an ASM erhalten haben, meist in Polypharmathapien. Aus diesem Grund ist es notwendig für diese Patient:innengruppe zugelassene ASM zur Verfügung zu haben, die möglichst wenig mit anderen ASM interagieren und ein gutes Wirk- und Nebenwirkungsprofil haben. Dies ist bei Cannabidiol gegeben und dieses ASM ist gar nicht mehr aus dem Portfolio der uns zur Verfügung stehenden ASM wegzudenken.</p> <p>https://www.ilae.org/patient-care/epilepsy-and-cannabis</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmerin werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Cannabidiol

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2024
von 15.47 Uhr bis 17.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Dr. Mayer

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

Herr Berkenfeld

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

Herr Dr. Sepeur

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

Frau Friedo

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

Herr Prof. Dr. von Podewils

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

Herr Prof. Dr. Kurlemann

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

Frau Prof. Dr. Kaindl

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

Frau Prof. Knake

Herr Prof. Hamer

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

Herr Dr. Wilken

Herr Rybak

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Intemann

Frau Stern

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

Herr Dr. Müller

Herr Martzok

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

Herr Dr. Kersten

Herr Dr. Timmermann

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

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Balkaya

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:47 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Der Zusatznutzen von Epidyolex konnte in den einzelnen Indikationen im Rahmen der randomisiert kontrollierten Studien klar gezeigt werden, was den Erfahrungen im Versorgungsalltag und dem dortigen Stellenwert des Präparats entspricht. Die Ablehnung der vorgelegten soliden Studiendaten ist methodisch nicht sachgerecht und berücksichtigt weder die Wirksamkeit von Epidyolex bei pharmakoresistenten Patienten, noch wird sie der Schwere

der Erkrankung dieser betroffenen Patienten gerecht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Für Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

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

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

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

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

Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau): Sie haben gerade für den Anfang einer Erkrankung wie bei der Tuberösen Sklerose mit West-Syndrom angefangen. Das sind kurze

Zeitintervalle, in denen man vielleicht die Medizin geben kann, die Sie erwähnt haben. Aber im Verlauf, wenn diese Patienten kränker werden, wird es sehr viel schwieriger. Dann ist es so, wie es Herr Hamer dargestellt hat. Wir versuchen, mit allem, was wirksam ist, meistens in Kombinationsbehandlung, das Ausmaß des Dilemmas zu verwalten und hoffen, durch jeden neuen Schritt eine Verbesserung der Anfallsituation, der Sturzsituation, der Verletzungssituation zu erreichen. Wir haben bei diesen Erkrankungen oft Patienten, die bei uns in der Einrichtung auch leben, die nicht alleine leben können, bei denen wir oft tägliche Anfälle mit Stürzen haben und um jedes Medikament froh sind, das hilft.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald): Auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Einladung. Ich wollte zusätzlich zu dem, was bisher gesagt wurde, zu

ganz speziellen Themen einige Aspekte anbringen. Insbesondere beim Dravet-Syndrom haben wir häufig mit einer bestimmten Mutation zu tun, die uns – wie soll ich es sagen – nahezu verbietet, klassische Anfallssuppressiva einzusetzen, die sonst häufig eingesetzt werden, auch mit einer guten Wirksamkeit. Das heißt, ein relativ großer Anteil, vor allem die klassischen Natriumkanalblocker können in dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden. Das ist aber wiederum die Patientengruppe, die ein sehr hohes SUDEP-Risiko hat. Ich denke, jeder von uns, der klinisch tätig ist, kennt Patienten, die an einem SUDEP verstorben sind, nicht nur mit einem Dravet-Syndrom, auch mit anderen. Das sind selbstverständlich hochdramatische Ereignisse. Gerade diesen Patienten können wir mit diesem Medikament sehr gut helfen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

dazu sagt. Könnten Sie uns insgesamt etwas mehr Licht ins Dunkel bringen und etwas zur Lastline-Therapiesituation sagen?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aber wie ist meine Chancen-Risiko-Abwägung? Sind das sinnvolle Optionen mit einer relevanten Chance auf Nutzen? Da muss ich sagen, ich bin wirklich häufig am Ende der Fahnenstange angelangt. Da fällt mir keine Option ein, von der ich sagen würde, das ist noch eine, mit der ich evidenzbasiert, sinnvoll eine relevante Chance habe. Deshalb glauben wir, dass placebokontrollierte Studien, die den Nutzen darlegen, in diesen Situationen auch einen Zusatznutzen haben. Und letztendlich kann erst in der langjährigen therapeutischen Anwendung eingeschätzt werden, ob sich die Substanz bewähren kann. Deshalb ist das meine Antwort zwischen der klinischen Praxis, zwischen dem Studiendesign, wo ich sagen würde, dass in diesen Situationen Nutzen und Zusatznutzen so eng beieinander liegen, dass man sie kaum trennen kann.

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

Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau): Ich würde gerne noch einmal den Aspekt darlegen, dass wir es hier mit epileptischen Enzephalopathien zu tun haben - mit Erkrankungen, die dazu führen, dass ein Mensch aufgrund seiner oft genetischen Hirnveränderung geistig behindert ist und eine Epilepsie hat, die oft sehr dramatisch verläuft. Nichts zu tun ist, wie angefragt wurde, meistens kein gutes Konzept, weil sich gerade die Eltern oder die Betreuer wünschen, dass immer noch etwas passiert. In der Studie muss man einfach

einmal die Hände weglassen, um zu sehen, ob ein neues Medikament hilfreich ist. Aber im klinischen Alltag wird immer die Not sein, dass man irgendetwas tut, um den Schaden zu begrenzen. Wir haben hier eine Gruppe von Patienten, die extrem schwer zu behandeln ist und für die es eigentlich keine klaren Leitlinien gibt - in der Frühphase der Erkrankung beim West-Syndrom schon, aber in der Spätphase gibt es wenige Leitlinien. Es gibt Erfahrungen beim Dravet-Syndrom, da gibt es auch Vorschläge. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom fehlt so etwas in einer international überzeugenden Darstellung.

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals): Es ist unsere Perspektive an der Stelle, dass sich die Frage stellt: Kann man den Patienten durch einen Therapieversuch optimieren, oder was

geschieht, wenn ich die Therapie vor Einschluss in die Studie umstelle? Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten. Es kann nichts passieren, es kann schlechter werden oder es kann besser werden. Aber weil es unsicher ist, ist es eigentlich nicht für eine klinische Studie geeignet, weil ich dann den Effekt der neuen Therapie nicht mehr sauber messen kann. Dosisanpassungen in kritischen Fällen waren während der Studie möglich.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Berkenfeld (Epileptologische Schwerpunktpraxis): Nach meiner Erfahrung ist es so, dass bei diesen therapierefraktären Patienten jedenfalls im klinischen Alltag sehr viele Medikamente eingesetzt werden. Es kann aber nach einer Phase, in der man viele Medikamente eingesetzt hat, weil die Angehörigen und die Patienten Nebenwirkungen oder Nichtwirksamkeit erlebt haben, eine Phase kommen, wo man sagt, wir machen im Moment nichts, weil wir gesehen haben, diese Kombination hat die wenigsten Nebenwirkungen und lassen einmal die Finger davon. Deshalb kann es zu einer Phase kommen, in der man eine Zeit lang nichts macht, weil die Enttäuschung über die Jahre doch sehr groß geworden ist.

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

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

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

der Patienten hatte mehr als 23 Vortherapien und nur ganz wenige hatten weniger als zwei Therapien. Das waren in der LGS-Studie 1414 zwei Patienten, die nur drei Therapien hatten.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE): Das kann ich noch nicht sagen, ist meine Antwort. Bei uns ist es so: Die Studiendaten kennen wir alle. Aber ich persönlich als Kliniker warne immer davor, zu schnell ein endgültiges Urteil über eine Substanz in einer neuen Indikation abzugeben. Ich als Kliniker möchte jahrelange Erfahrung mit der Substanz sammeln können, um seltene Nebenwirkungen, wie wir es eingangs besprochen haben, gut absehen zu können. Deshalb warne ich davor, eine Substanz vorschnell hoch zu loben oder zu verdammen. Es gab berühmterbelegte Beispiele, wo eine Substanz fast aus dem Portfolio herausgeflogen ist, zum Beispiel Lamotrigin, als es die schweren Allergien gemacht hat und in den Neunzigerjahren zu schnell eindosiert wurde und jetzt bei einer fokalen Epilepsie das Mittel der ersten Wahl ist und gerade in der neuen Studie wieder die Überlegenheit gezeigt hat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald): Da muss ich noch einmal nachfragen: Geht es um das Lennox-Gastaut- oder um das Dravet-Syndrom oder allgemein um diese Patientengruppe? Das ist beim Lennox-Gastaut-Syndrom sehr schwierig. Da würde ich mich sehr zurückhalten, bestimmte Therapien zu bevorzugen. Das ist immer ein ganz individueller Aspekt. Beim Dravet-Syndrom, wenn Sie konkrete Wirkstoffe hören möchten: Es ist angeklungen, dass es bei vielen Wirkstoffen keine Evidenz gibt. Andere sehr bekannte Wirkstoffe, die schon lange in der Verwendung sind, wie beispielsweise Topiramate, auch die sehe ich gerade bei diesen Patienten, die häufig kognitive Einschränkungen haben, sehr kritisch, gerade in der Kombinationstherapie. Es ist immer ein individueller Ansatz, und es gibt bei diesen Patienten eine Liste an Wirkstoffen, die man letztendlich im klinischen Alltag im Kopf durchgeht, was bei diesen Patienten möglich wäre. Das hängt von sehr vielen Faktoren ab – Interaktionen mit anderen Wirkstoffen, nicht nur Anfallssuppressiva, Nebenwirkungsprofil, kognitive Funktionen. Es ist wirklich eine sehr komplexe Entscheidungsfindung, genauso komplex wie auch diese Krankheitsbilder sind. – Das von meiner Seite dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch gerade das, was wir mit PIT umschreiben. Wenn wir PIT umschreiben, müssen wir alle, die in diesem Bereich zugelassen sind oder nach Leitlinien - äußerst hilfsweise nach dem Solisten-Urteil des Bundessozialgerichtes - auch noch über eine gewisse Evidenz verfügen, auflisten, ohne damit eine Wertung zu verbinden, sondern um die möglichen patientenindividuellen Therapieoptionen abzubilden. Es kann sein, dass irgendeiner noch auf so ein „Uralthündchen“ anspricht. Ich will jetzt keine uralten Hunde in irgendeiner Form beleidigen, aber das kann sein. Deshalb gehen wir da sklavisch hin und sagen, was irgendwie noch eine gewisse Relevanz haben kann. Ohne damit eine Wertung zu

verbinden und zu sagen „Das ist jetzt der Goldstandard“ wollen wir versuchen, das darzustellen. Das war das, was Frau Bickel versucht hat, mit dem mehrfachen Nachfragen herauszuarbeiten. Was wäre in einer bestimmten Konstellation wirklich kontraindiziert? Ich habe bislang gehört, jeder Patient ist anders, und es hängt von den Lebensumständen und der spezifischen Erkrankungssituation beim einzelnen Patienten ab.

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

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

Frau Bickel (KBV): Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals): Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von Jazz Pharmaceuticals darf ich mich abschließend für diese gute

und umfassende Diskussion im Rahmen der Neubewertung von Epidyolex bedanken. Hierbei konnten die wesentlichen Punkte, um die es bei diesem Verfahren geht, noch einmal sehr deutlich herausgestellt und geklärt werden. Epidyolex ist eines von nur zwei zugelassenen, aus der Cannabispflanze gewonnenen Fertigarzneimitteln. Für beide Medikamente hält Jazz Pharmaceuticals die Zulassungen, und ein Großteil der vorhandenen hochwertigen Evidenz aus klinischen Studien zum medizinischen Einsatz von Cannabinoiden geht auf die Forschung und Entwicklung zu diesen Produkten zurück.

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 17:12 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-351 Cannabidiol

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Cannabidiol [zur Behandlung des Dravet-Syndroms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Für Anfälle im Zusammenhang mit dem Dravet Syndrom:

- Beschluss zu Cannabidiol am 15.04.2021
- Beschluss zu Fenfluramin am 15.07.2021

Im Anwendungsgebiet Epilepsie:

- Beschluss zu Cannabidiol am 15.04.2021 (LGS) und 04.11.2022 (TCS)
- Beschluss zu Cenobamat vom 19.11.2021
- Beschluss zu Vigabatrin vom 19.12.2019
- Beschluss zu Brivaracetam vom 04.08.2016, 17.01.2019 und 01.09.2022
- Beschluss zu Perampanel vom 06.11.2014, 17.05.2018 und 03.06.2021
- Beschluss zu Retigabin vom 03.07.2014

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cannabidiol N03AX2 Epidylex®	„Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.“
Zulassung für Dravet-Syndrom	
Stiripentol N03AX17 Diacomit®	Diacomit ist indiziert als Zusatztherapie für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam und Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können.
Kaliumbromid N03AX31 Kaliumbromid DESITIN	<p>Primär und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei frühkindlicher Grandmal-Epilepsie und schwere myoklonische Syndrome im Kindesalter (z.B. Dravet-Syndrom). Kaliumbromid DESITIN850 mg Tabletten ist insbesondere dann indiziert, wenn andere Antiepileptika nicht oder alleine nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>Hinweis: Wegen der engen therapeutischen Breite wird empfohlen, Kaliumbromid DESITIN850 mg Tabletten nur unter Kontrolle eines in der Epilepsie-Behandlung und der Bromtherapie erfahrenen Facharztes einzusetzen. Kaliumbromid DESITIN850 mg Tabletten ist nicht wirksam bei Absencen, myoklonischen oder tonischen Anfällen; eine Anfallsprovokation ist in diesen Fällen möglich. Für den Einsatz als Monotherapeutikum liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die klinische Wirksamkeit vor.</p>
Fenfluramin N03AX26 Fintepla	Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.
Zulassung für die Behandlung epileptischer Anfälle	
Perampanel	Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>N03AX22 Fycompa®</p>	<p>– fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren. – primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).</p>
<p>Brivaracetam N03AX23 Briviact</p>	<p>Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.</p>
<p>Oxcarbazepin N03AF02</p>	<p>Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.</p>
<p>Eslicarbazepin N03AF04 Zebinix®</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie. – Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.
<p>Carbamazepin N03AF01</p>	<p>Epilepsie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle) – Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle) – Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal) – gemischte Epilepsieformen <p>Aus FI 4.2: Carbamazepin sollte zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein (Monotherapie) angewendet werden.</p>
<p>Valproinsäure N03AG01</p>	<p>Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen – fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen <p>und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.</p>
<p>Vigabatrin N03AG04</p>	<p>In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sabril®	
Tiagabin ¹ N03AG06 Gabitril®	Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind. Dieses Arzneimittel darf nur bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren angewendet werden.
Lamotrigin N03AX09	<p>Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle <p>Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie [...] – Monotherapie typischer Absencen.
Topiramamat N03AX11	<ul style="list-style-type: none"> – Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. – Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und [...]
Gabapentin N03AX12	<ul style="list-style-type: none"> – Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung – Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.
Levetiracetam N03AX14 Keppra®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zur Monotherapie <ul style="list-style-type: none"> – partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. 2. Zusatzbehandlung <ul style="list-style-type: none"> – partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. – primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie
Zonisamid N03AX15	<ul style="list-style-type: none"> – Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie

¹ Derzeit in Deutschland nicht in Verkehr (Stand: März 2020)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zonegran®	– Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.
Pregabalin N03AX16 Lyrica®	Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter..
Lacosamid N03AX18 Vimpat®	Indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
Clobazam N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 6 Jahren)
Clonazepam N03AE01 Clonazepam- neuraxpharm® oder Antelespin®	- Zur Behandlung von Epilepsien - besonders fokalen Anfällen - des Erwachsenen. - Zur Behandlung der Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie des Säuglings und des Kindes, insbesondere typischen und atypischen Petit-mal-Epilepsien, primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Krisen. [Aus FI 5.3: Clonazepam-neuraxpharm kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Arzneimitteln angewendet werden.] oder Generalisierte Epilepsien vom Typ des Petit Mal, insbesondere bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (z. B. West Syndrom, Lennox-Gastaut Syndrom) sowie bei Absence-Epilepsien und anderen myoklonischen Syndromen, wenn andere Antiepileptika nicht anwendbar sind oder alleine nicht ausreichen.
Primidon N03AA03 Liskantin®	- 1. Epileptische Anfälle, besonders Grandmal-Anfälle, fokale Anfälle (Jackson-Anfälle, Adversivkrämpfe, psychomotorische Anfälle u.a.), myoklonische Anfälle des Jugendalters (Impulsiv-Petit-mal). - 2. Bei Absencen und anderen kindlichen Petit-mal-Epilepsien ist Primidon bei entsprechenden EEG-Anzeichen als Grand-mal-Prophylaxe indiziert.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>[...]</p> <p><i>[Aus FI 5.3.: Wenn die Behandlung mit einem anderen Antikonvulsivum allein nicht ausreicht [...], erhalten die Patienten [...]]</i></p>
<p>Phenytoin N03AB02 z.B. Phenhydan®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1. Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson-Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle). - 2. Prophylaxe von Krampfanfällen, z.B. bei neurochirurgischen Eingriffen. [...]
<p>Phenobarbital N03AA02 Luminal®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand mal, Impulsiv-Petit-mal); Grand mal-Schutz bei Petit mal-Anfällen im Kindesalter.
<p>Ethosuximid N03AD01 Ethosuximid- neuraxpharm</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pyknoleptische Absenzen sowie komplexe und atypische Absenzen. - Myoklonisch-astatisches Petit mal und myoklonische Anfälle des Jugendlichen (Impulsiv-Petit-mal), wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren und/oder nicht vertragen wurden.
<p>Mesuximid N03AD03 Petinutin®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Petit Mal im Rahmen gemischter Epilepsien - Bei Absenzen, deren Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.
<p>Cenobamat N03AX25 Ontozry Tabletten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ontozry wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Quellen: AMice-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-351 (Cannabidiol)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FBMed
Datum: 22. August 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen.....	19

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CBD	Cannabidiol
CLB	Clobazam
DDI	Drug-Drug-Interaction
DS	Dravet Syndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaux-Syndrom
LoE	Level of Evidence
MCSF	monthly convulsive seizure frequency
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VPA	Valproinsäure
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Therapie zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Dravet-Syndrom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.07.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 272 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten Cochrane-Reviews vor.

3.2 Systematische Reviews

Lattanzi S et al., 2020 [2]

Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety

Siehe auch:

Lattanzi S et al., 2020 [3]. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis.

Lattanzi S et al., 2018 [1]. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

The aim of this systematic review and meta-analysis was to assess the efficacy and safety of adjunctive CBD for the treatment of seizures in patients with DS.

Methodik

Population:

- patients with DS and seizures uncontrolled by concomitant AEDs

Intervention:

- CBD (in addition to an existing AED treatment)

Komparator:

- Placebo (in addition to an existing AED treatment)

Endpunkte:

- proportion of patients who achieved $\geq 50\%$ reduction from baseline in convulsive seizure frequency during the treatment period; percentage change in convulsive seizure frequency during the treatment period compared with baseline; proportion of patients who achieved 100% reduction in baseline convulsive seizure frequency.
- Safety outcomes were the proportions of patients withdrawing from the treatment for any reason; withdrawing from the treatment for adverse events (AEs); experiencing any AE; experiencing any serious adverse event (SAE); and experiencing any of the AEs found to be commonly related to CBD on the basis of previous evidence [18] (i.e., somnolence, decreased appetite, diarrhea, pyrexia, vomiting, fatigue, upper respiratory infections,

increase of serum aminotransferases concentrations by threefold or greater the upper limit of the normal range).

- Changes from baseline to the end of treatment in measures of global functioning, including Patient or Caregiver Global Impression of Change (P/CGIC), sleep disruption, daytime sleepiness, quality of life, and behavioral adaptation, as assessed by validated scales, were also reviewed.

Recherche/Suchzeitraum:

- We systematically searched (October week 3, 2019) MEDLINE (accessed by PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and the US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=3

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

Study	Study design	Main inclusion criteria	Treatment arms
GWPCARE1 Part A [26]	Phase III Multicenter (US and UK) Parallel-group, randomized, placebo-controlled trial 4-week observational baseline 3-week double-blind treatment period (starting at 2.5 mg/kg/day and increasing by 2.5–5.0 mg/kg every other day to randomized dose) ≤ 10 days tapering-off 4-week safety follow-up	Aged 4–10 years Documented history of Dravet syndrome not completely controlled by current AEDs < 4 convulsive seizures during the 4-week baseline period Current treatment with ≥ 1 AEDs at a stable dose for at least 4 weeks prior to screening	Oral placebo, BID Oral CBD: 5, 10, 20 mg/kg, BID
GWPCARE1 Part B [27]	Phase III Multicenter (US and UK) Parallel-group, randomized, placebo-controlled trial 4-week observational baseline ≤ 10 days tapering-off 4-week safety follow-up	Aged 2–18 years Documented history of Dravet syndrome not completely controlled by current AEDs ≥ 4 convulsive seizures during the 4-week baseline period Current treatment with ≥ 1 AEDs at a stable dose for at least 4 weeks prior to screening	Oral placebo, BID Oral CBD: 20 mg/kg, BID
GWPCARE2 [28]	Phase III Multicenter (US, Europe, Australia, Israel) Parallel-group, randomized, placebo-controlled trial 4-week observational baseline 14-week double-blind treatment period (2-week titration, 12-week stable dosing maintenance) ≤ 10 days tapering-off 4-week safety follow-up	Aged 2–18 years Documented history of Dravet syndrome not completely controlled by current AEDs ≥ 4 convulsive seizures during the 4-week baseline period Current treatment with ≥ 1 AEDs at a stable dose for at least 4 weeks prior to screening	Oral placebo, BID Oral CBD: 10 and 20 mg/kg, BID

AED antiepileptic drug, *BID* bis in die (twice daily), *CBD* cannabidiol

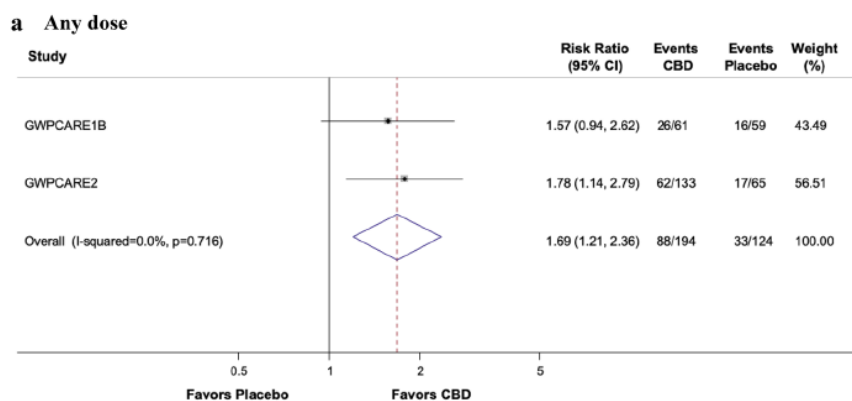
Qualität der Studien:

- All trials used adequate methods of sequence generation and allocation concealment. We judged the included trials at low risk of performance and detection bias since blinding was ensured by matching placebo, and neither the investigators nor the patients knew the identity of the treatment being administered. The risks of attrition and selective reporting bias were rated to be low since all patients lost to follow-up and withdrawals were documented, and there was no suspicion of selective outcome reporting. All trials were sponsored by the manufacturer of CBD (GW Pharmaceuticals).

Studienergebnisse:

- Fifty Percent or Greater Reduction in Convulsive Seizure Frequency

Fig. 2 Fifty percent or greater reduction in monthly seizure convulsive frequency from baseline during the treatment period. Risk ratios from fixed-effects model are shown. *CBD* cannabidiol, *CI* confidence interval



- The percentages of patients who had at least 50% reduction in convulsive seizure frequency during the treatment period were 45.4% with add-on CBD and 26.6% with placebo, respectively. The overall pooled RR for 50% response across the trials was 1.69 (95% CI 1.21–2.36; $p = 0.002$) (Chi squared = 0.13, $df = 1$, $p = 0.716$; $I^2 = 0.0\%$). During the treatment period, the estimated RRs for $\geq 50\%$ convulsive seizure frequency reduction were 1.68 (95% CI 1.03–2.75; $p = 0.038$) for adjunctive CBD at the dose of 10 mg/kg/day and 1.73 (95% CI 1.22–2.45; $p = 0.002$) (Chi squared = 0.26, $df = 1$, $p = 0.611$; $I^2 = 0.0\%$) at the dose of 20 mg/kg/day in comparison with placebo.
- Across the trials, the responder rates in convulsive seizure frequency were 27.5% in the add-on CBD arm and 20.0% in the placebo group among patients not taking CBL and the estimated RR was 1.34 (95% CI 0.65–2.79; $p = 0.431$) (Chi squared = 1.70, $df = 1$, $p = 0.193$; $I^2 = 41.1\%$); among CBL-On patients, the $\geq 50\%$ reduction in convulsive seizure frequency was achieved by 55.2% and 30.4% in the adjunctive CBD and placebo groups, respectively, and the corresponding RR was 1.72 (95% CI 1.19–2.48; $p = 0.004$) (Chi squared = 0.30, $df = 1$, $p = 0.584$; $I^2 = 0.0\%$)
- Percentage Change and 100% Reduction in Convulsive Seizure Frequency
 - The overall MD in convulsive seizure frequency during the treatment period between adjunctive CBD and placebo was 20.3 (95% CI 8.2–32.4; $p = 0.001$) (Chi squared = 0.06, $df = 1$, $p = 0.808$; $I^2 = 0.0\%$) in favor of CBD. The MD in the reduction of convulsive seizure frequency resulted in 21.8 (95% CI 4.9–38.7; $p = 0.012$) percentage

points between the 10-mg CBD and placebo groups and 18.8 (95% CI 1.5–36.1; $p = 0.033$) percentage points between the 20-mg CBD and placebo arms in favor of add-on CBD. Freedom from convulsive seizures was achieved by 4.9% of the patients assigned to adjunctive CBD and none of the participants receiving placebo [RR 6.77 (95% CI 0.36–128.38); $p = 0.202$].

- Treatment Withdrawal and Adverse Events
 - Across the trials, treatment was discontinued in 20 (9.0%) and 3 (2.3%) cases in the add-on CBD and placebo groups, respectively; the overall RR for withdrawal for any reason was 3.12 (95% CI 1.07–9.10; $p = 0.037$) (Chi squared = 0.86, $df = 2$, $p = 0.649$; $I^2 = 0.0\%$). The RRs for treatment withdrawal were 4.37 (95% CI 0.52–36.36; $p = 0.173$) (Chi squared = 0.19, $df = 1$, $p = 0.661$; $I^2 = 0.0\%$) for adjunctive CBD at the dose of 10 mg/kg/day [26, 28] and 3.49 (95% CI 1.19–10.25; $p = 0.023$) (Chi squared = 0.92, $df = 2$, $p = 0.632$; $I^2 = 0.0\%$) for CBD at the dose of 20 mg/kg/day, in comparison with placebo. Drug discontinuation due to AEs occurred in 15 (6.8%) and 1 (0.8%) participants in the active and control groups, respectively [RR 4.68 (95% CI 1.10–19.95); $p = 0.037$] (Chi squared = 0.87, $df = 2$, $p = 0.647$; $I^2 = 0.0\%$) [26–28]. The RRs for treatment discontinuation due to AEs were 2.67 (95% CI 0.13–56.63; $p = 0.529$) for adjunctive CBD at the 10-mg/kg daily dose and 6.44 (95% CI 1.49–27.85; $p = 0.013$) (Chi squared = 0.55, $df = 2$, $p = 0.760$; $I^2 = 0.0\%$) for adjunctive CBD at the 20-mg/kg daily dose [26–28].
 - AEs were reported by 195 (88.2%) and 108 (82.4%) patients treated with adjunctive CBD and placebo, respectively [RR 1.06 (95% CI 0.87–1.28); $p = 0.561$] (Chi squared = 6.59, $df = 2$, $p = 0.037$; $I^2 = 69.7\%$); SAEs were reported by 44 (19.9%) and 14 (10.7%) patients treated with adjunctive CBD and placebo [RR 1.67 (95% CI 0.96–2.91); $p = 0.069$] (Chi squared = 1.45, $df = 2$, $p = 0.485$; $I^2 = 0.0\%$). The incidence rates of the selected AEs in the add-on CBD-versus placebo-treated participants were as follows: somnolence 26.7% versus 12.2%, decreased appetite 24.0% versus 10.7%, diarrhea 21.7% versus 11.5%, pyrexia 20.4% versus 12.2%, vomiting 12.2% versus 5.3%, fatigue 14.9% versus 8.4%, upper respiratory tract infection 6.8% versus 6.1%, increased alanine or aspartate aminotransferases more than 3 times the upper normal limit 15.4% versus 0.8%.
- Global Functioning Measures
 - An improvement from baseline in overall condition (slightly improved, much improved, or very much improved) according to the CGIC at the last visit was reported in 122 out of 192 patients (63.5%) in the adjunctive CBD group and in 47 out of 123 patients (38.2%) in the placebo arm [RR 1.64 (95% CI 1.28–2.10); $p < 0.001$] (Chi squared = 0.30, $df = 1$, $p = 0.586$; $I^2 = 0.0\%$). The RRs for improvement at the CGIC were 1.64 (95% CI 1.18–2.29; $p = 0.003$) for CBD at the dose of 10 mg/kg/day and 1.59 (95% CI 1.22–2.07; $p = 0.001$) (Chi squared = 0.56, $df = 1$, $p = 0.456$; $I^2 = 0.0\%$)

for CBD at the dose of 20 mg/kg/day in comparison with placebo. One trial provided data on changes from baseline to the end of treatment in scores evaluating sleep disruption, daytime sleepiness, quality of life, and behavioral adaptation; no significant differences emerged between the treatments.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Cannabidiol was more effective than placebo in reducing the frequency of convulsive seizures when added to existing AEDs at both the daily doses of 10 and 20 mg/kg in children and adolescents with DS. The higher perception of improvement from baseline in overall condition held by caregivers in the active group than in the placebo arm supported the favorable effect of therapy with CBD. Remarkably, the improvement in seizure control was achieved by patients with severe epilepsy who had previously failed a median of four AEDs, were taking an average of three anti-epileptic treatments, and had a high frequency of seizures at baseline.

A larger magnitude of treatment effect was found in patients taking CLB compared with patients not on CLB, with the confidence intervals for the CLB-Off subgroups overlapping unity. This finding may be, at least partly, ascribed to the bi-directional pharmacokinetic interaction between CBD and CLB. CBD can inhibit the catalytic activity of the cytochrome P450 (CYP) 2C19 and determine a 2- to 4-fold increase in plasma concentrations of N-desmethylclobazam (N-CLB), the biologically active metabolite of CLB [26, 29]. In parallel, CLB leads to an approximate 1.5-fold increase in 7-hydroxy-CBD, the CBD active metabolite, likely via inhibition of CYP2D6 and glucuronidation.

Across the phase III trials, there were more treatment withdrawals for any reason and for AEs in the add-on CBD group than in the placebo arm. The overall rates of CBD discontinuation were similar to those associated with other AEDs in DS, and a statistically meaningful difference with placebo was observed with the highest CBD daily dose. The most frequently reported AEs were somnolence, decreased appetite, diarrhea, and elevation in transaminases.

Overall, adjunctive CBD was shown to be efficacious in reducing the burden of convulsive seizures in patients with DS and was associated with a higher rate of AEs than placebo, with most events being mild to moderate in intensity. Importantly, interactions with other antiseizure drugs, mainly CLB and VPA, can significantly influence the efficacy and safety profiles of CBD and should be carefully considered in everyday clinical practice. Future efforts are warranted to clarify the effect size and clinical relevance of CBD treatment independent from CLB, estimate the effectiveness of CBD in comparison with other AEDs licensed for DS, and explore whether genetic background can influence the response to therapy.

Aus Lattanzi S et al., 2020 [#173]. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis:

CBD was associated with a higher rate of seizure response in comparison to placebo when added to existing ASMs at the daily doses of both 10 and 20 mg/kg in patients with DS and LGS independent of the concomitant use of CLB. This analysis suggests CBD to have independent anti-seizure activity and efficacy irrespective of CLB administration and cannot support the current prescription restriction. Interestingly, concomitant CLB has been already shown to affect the safety profile of CBD and increase the incidence of adverse events, mainly somnolence, sedation, and pneumonia. DDIs represent a major

issue in clinical practice, and knowledge of their potential consequences is critically important for optimization of clinical decisions.

Sharawat IK et al., 2021 [5]

Efficacy and tolerability of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A systematic review and meta-analysis

Siehe auch:

Zhang L et al. (2020) [6]: Efficacy and safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis.

Fragestellung

Evidence-based data on the efficacy and tolerability of fenfluramine in children with Dravet syndrome is restricted to two high-quality randomized controlled trials and a few observational studies. To date, no systematic review has been performed to ascertain a pooled estimate of its efficacy.

Methodik

Population:

- Patientinnen und Patienten mit DS

Intervention:

- Fenfluramin

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- The primary efficacy outcome was the difference in Monthly Convulsive Seizure Frequency (MCSF)

Recherche/Suchzeitraum:

We searched the MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, Google Scholar, and Web of Science from inception till 31 st July 2020, using the keywords: “Fenfluramine”, “Dravet syndrome”, “children”, “adults”, “child”, “childhood”, “SCN1A”, and “severe myoclonic epilepsy of infancy”.

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCT (und 4 unkontrollierte Studien sowie eine Fallserie)

Charakteristika der Population:

- RCT 1 (Nabbout et al. 2020): 87 Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren (mittleres Alter 9,1 Jahre, 50% männlich)

- RCT 2 (Lagae et al. 2019): 119 Kinder und Jugendliche (mittleres Alter 9 Jahre, 54% männlich)

TABLE 1 Demographic characteristics of included trials

Study	Country	Publication year	Age (Mean ± SD)	Gender (M/F)	Number (Fenfluramine/placebo)
Lagae	USA and Canada (NCT02682927) Europe and Australia (NCT02826863)	2019	0.7 mg: 8.8 ± 4.4 0.2 mg: 9.0 ± 4.5 Placebo: 9.2 ± 5.1	64/55	40/39/40 ^a
Nabbout	Multicenter (NCT02926898)	2019	0.4 mg: 8.8 ± 4.6 Placebo: 9.4 ± 5.1	23/20 27/17	43/44 ^b

Abbreviations: AED, antiepileptic drug; NA, not available; SD, standard deviation.

^aIncluding 31 patients <6 years.

^bIncluding 24 patients <6 years.

*Convulsive seizures were defined as hemiclonic, tonic, clonic, tonic-atonic, generalized tonic-clonic, and focal with clearly observable motor signs.

Qualität der Studien:

- The two RCTs were of good quality, with low risk of bias, and provided a high certainty rating for the level of evidence. The risk of bias in all studies was moderate. No significant publication bias was noted.

Studienergebnisse:

- RCT 1: Children in the treatment arm demonstrated 54.0 % (95 % CI, 35.6 %–67.2 %) greater reduction in MCSF as compared to control arm ($p < 0.001$). The longest seizure-free interval was 22 (3–105) days with fenfluramine and 13 (1–40) days with placebo ($p = 0.004$). Fenfluramine was well-tolerated with minimal adverse events: anorexia (44 %), fatigue (26 %), diarrhea (23 %), and fever (26 %). None of the participants developed pulmonary arterial hypertension or valvular heart disease. The reduction in days of rescue medication use was numerically greater in the fenfluramine group than controls, although statistically insignificant. As rated by both caregivers and investigators, fenfluramine performed better than placebo (26/43 vs 16/44 and 31/43 vs 14/44), but there were no significant changes in quality of life, behavioral, cognitive, or executive function parameters as compared to the placebo group
- RCT 2: The median reduction in MCSF frequency was 74.9 %, 42.3 %, and 19.2 % in the fenfluramine high and low dose groups and the placebo group respectively. The high and low dose fenfluramine groups reported a 62.3 % or 32.4 % greater reduction in mean MCSF than the placebo group ($p < 0.0001$ and $p = 0.209$). Around 68 %, 38 % and 12 % participants achieved at least 50 % reduction in MCSF in the three groups ($p < 0.0001$ and $p = 0.009$ respectively). Participants with at least 25 %, 75 % reduction in MCSF and complete seizure freedom were higher in both fenfluramine arms (90 % vs 67 % vs 35 %, 50 % vs 23 % vs 2 %, 8 % vs 8 % vs 0 %). The mean proportion of days of rescue medication use per 28 days was lower during the treatment phase in both fenfluramine arms (0.9 vs 1.7 vs 3.1). The reduction in total seizure frequency was greater in the fenfluramine arms (68 % vs 41 % vs 17 %).
- Ergebnisse der Metaanalyse: Based on the meta-analyses of the two RCTs, Fenfluramine was found to be more efficacious than placebo, in terms of mean convulsive (–45.3 %

(95 % CI: -48.1 %, -42.4 %), $p < 0.0000$) and total seizure frequency reduction (-39.7 % (95 % CI: -46.7 %, -32.7 %), $p < 0.00001$), regardless of stiripentol usage.

- Similarly, the number of patients achieving an at least 25 %, 50 %, 75 % and 100 % (complete or near-complete seizure freedom) reduction in seizure frequency was higher in the fenfluramine group (odds ratio, 6.5 (95 % CI: 3.7, 11.5), $p < 0.00001$), 10.6 (95 % CI: 5.3, 21.3, $p < 0.00001$), 22.7 (95 % CI: 6.9, 75.3, $p < 0.00001$) and 9.3 (95 % CI: 1.7, 51.4, $p = 0.01$) respectively.
- The longest seizure-free interval was also greater in the fenfluramine group than the placebo group (mean difference: 18.2 days (95 % CI: 13.0, 23.4, $p < 0.00001$). Similarly, the number of patients with Clinical Global Impression of Improvement rated by both parent/caregiver and investigator was higher in the fenfluramine group (odds ratio, 4.5 (95 % CI: 2.5, 8.5, $p < 0.00001$) and 6.9 (95 % CI: 3.6, 13.2, $p < 0.00001$) respectively).
- A greater number of patients in the fenfluramine group were found to have at least one adverse effect (117/122 vs 94/124, OR: 7.91 (95 % CI: 2.95, 21.25, $p < 0.00001$), but the difference between the incidence of SAE in the fenfluramine group and placebo groups was not significant (15/122 vs 15/124, OR: 1.0 (95 % CI: 0.5, 2.2, $p = 0.96$). Common treatment-emergent adverse effects included decreased appetite (42, 34.4 %), diarrhea (29, 23.7 %), pyrexia (20, 16.3 %), lethargy (17, 13.9 %), nasopharyngitis (18, 14.7 %), weight loss (7, 5.7 %), somnolence (10, 8.19 %), fatigue (19, 15.5 %) and vomiting (7, 5.7 %). The true incidence of nasopharyngitis and pyrexia remains conjectural as these reported side effects might be incidental and not causally related to fenfluramine. The most common SAE reported was hospital admission for status epilepticus (4 patients). None of the patients in either RCTs developed any cardiovascular adverse effects. In long term follow up, only two out of 21 patients (9%) had developed mild cardiac valve thickening, which was clinically not significant. No deaths were reported in children on fenfluramine.

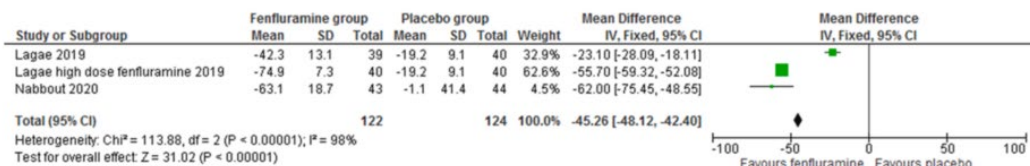


Fig. 2. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in reducing monthly convulsive seizure frequency (in percentage) as compared to baseline.

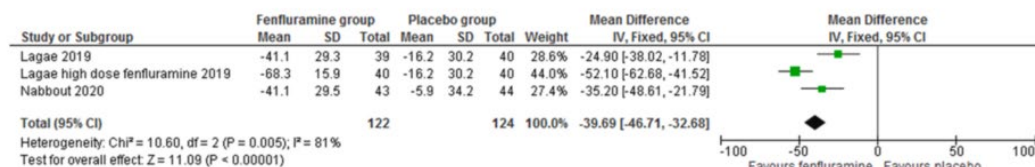


Fig. 3. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in reducing total monthly seizure frequency (in percentage) as compared to baseline.

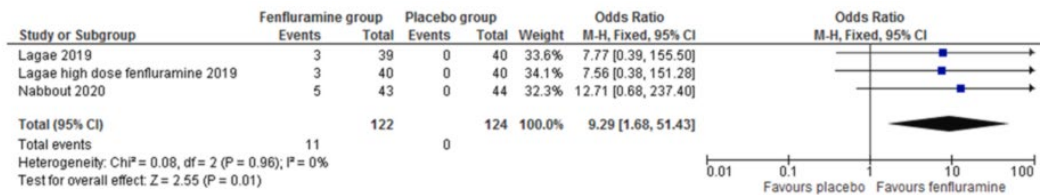


Fig. 4. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in terms of number of patients with complete/near complete seizure freedom.

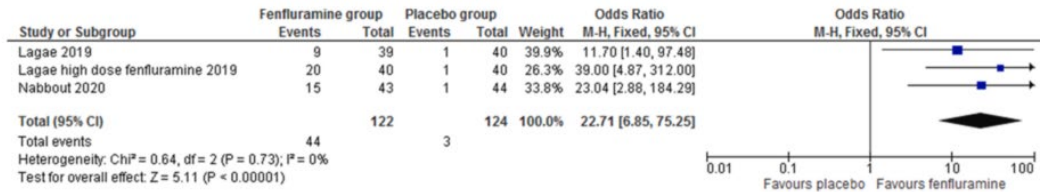


Fig. 5. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of in terms of number of patients with at least 75 % reduction in seizure frequency.

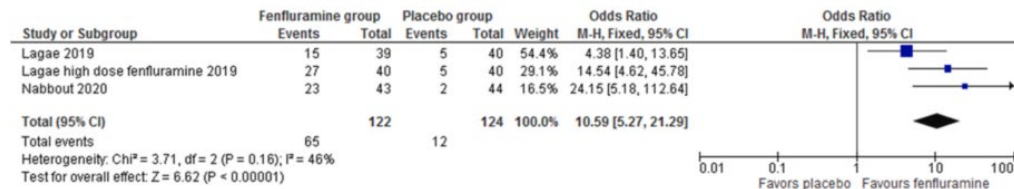


Fig. 6. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in terms of number of patients with at least 50 % reduction in seizure frequency.

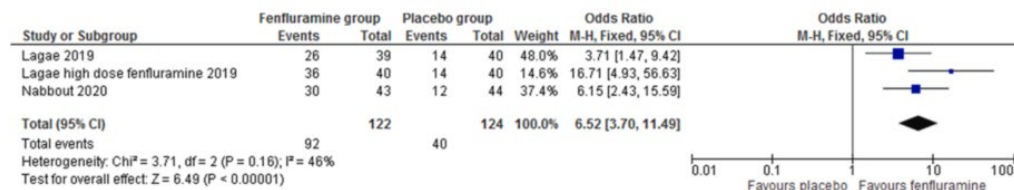


Fig. 7. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in terms of number of patients with at least 25 % reduction in seizure frequency.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Fenfluramine has statistically significant and clinically meaningful efficacy in patients with Dravet Syndrome, irrespective of stiripentol usage. The dose of fenfluramine prescribed for seizure control is not associated with a high cardiovascular risk. Fenfluramine may represent an important, effective new treatment option for patients with DS and disabling seizures.

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [4]

Epilepsies in children, young people and adults

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing epilepsy in children, young people and adults in primary and secondary care. It aims to improve diagnosis and treatment for different seizure types and epilepsy syndromes, and reduce the risks for people with epilepsy.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were searched using subject headings, free-text terms and, where appropriate, study type filters. Where possible, searches were limited to retrieve studies published in English. All the searches were conducted in the following databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and MEDLINE-in-Process, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) and Health Technology Assessments (HTA). For intervention questions related to nursing, EMCare and the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) were also searched.

- All searches were updated on April 2021

LoE/GoR

- Keine Angaben
- Anmerkung FBMed: NICE verzichtet in der Regel auf die Auszeichnung der Stärke der Empfehlung, sondern realisiert das über die Formulierung (Wording):
 - must/must not
 - should/should not
 - could/could not
 - For recommendations on interventions that should be used (strong) use direct instructions rather than using the word „should“. Use verbs such as „offer“, „refer“, „advise“, and „discuss“

Empfehlungen

First-line treatment

If sodium valproate alone is unsuccessful as first-line monotherapy for Dravet syndrome, consider triple therapy with stiripentol and clobazam **as first-line add-on therapy**. Carefully titrate the additional drugs and review treatment frequently, including monitoring for adverse effects such as sedation.

Second-line treatment

If triple therapy is unsuccessful for Dravet syndrome and the child is over 2 years, consider cannabidiol in combination with clobazam as a **second-line add-on** treatment option in line with NICE's technology appraisal guidance on cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome.

Further treatment options

If triple therapy is unsuccessful for Dravet syndrome in a child aged under 2 years or second-line treatment is unsuccessful in a child aged over 2 years, consider 1 of the following add-on options under the supervision of a ketogenic diet team or a neurologist with expertise in epilepsy, as appropriate:

- ketogenic diet
- levetiracetam
- topiramate.

If the first choice is unsuccessful, consider the other add-on options.

Other treatment considerations

Be aware that the following medications may exacerbate seizures in people with Dravet syndrome:

- carbamazepine
- gabapentin
- lacosamide
- lamotrigine
- oxcarbazepine
- phenobarbital
- pregabalin
- tiagabine
- vigabatrin.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2022) am 26.07.2022

#	Suchfrage
1	[mh "epilepsies, myoclonic"]
2	(epilep* OR seizure* OR convulsion* OR encephalopath*):ti,ab,kw
3	SCN1A:ti,ab,kw OR myoclon*:ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	(epilep* AND encephalopath*):ti,ab,kw
6	(dravet* OR SMEI OR SMEIB OR IRGMS):ti,ab,kw
7	#4 OR #5 OR #6
8	#1 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Jul 2017 to Jul 2022

Systematic Reviews in PubMed am 27.07.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	epilepsies, myoclonic[mh]
2	epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR encephalopath*[tiab]
3	SCN1A[tw] OR myoclon*[tiab]
4	#2 AND #3
5	epilep*[tiab] AND encephalopath*[tiab]
6	dravet*[tw] OR SMEI[tiab] OR SMEIB[tiab] OR IRGMS[tiab]
7	#4 OR #5 OR #6
8	#1 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation

#	Suchfrage
	study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2017/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 28.07.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	epilepsies, myoclonic[mh]
2	epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR encephalopath*[tiab]
3	SCN1A[tw] OR myoclon*[tiab]
4	#2 AND #3
5	epilep*[tiab] AND encephalopath*[tiab]
6	dravet*[tw] OR SMEI[tiab] OR SMEIB[tiab] OR IRGMS[tiab]
7	#4 OR #5 OR #6
8	#1 OR #7

#	Suchfrage
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
10	((#9) AND ("2017/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 28.07.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al.** Efficacy and safety of adjunctive cannabidiol in patients with lennox-gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2018;78(17):1791-1804.
2. **Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, et al.** Adjunctive cannabidiol in patients with dravet syndrome: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *CNS Drugs* 2020;34(3):229-241.
3. **Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, et al.** Cannabidiol efficacy and clobazam status: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2020;61(6):1090-1098.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies in children, young people and adults [online]. Published: 27 April 2022. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 28.07.2022]. (NICE guideline; Band NG217). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>.
5. **Sharawat IK, Panda PK, Kasinathan A, Panda P, Dawman L, Joshi K.** Efficacy and tolerability of fenfluramine in patients with dravet syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2021;85:119-126.
6. **Zhang L, Li W, Wang C.** Efficacy and safety of fenfluramine in patients with dravet syndrome: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2021;143(4):339-348.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2022-B-351

Verfasser	
Name der Institution	Universitätsklinikum Frankfurt Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main Klinik für Neurologie und Klinik für Kinder und Jugendmedizin (Neuropädiatrie)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	6. Februar 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Das Dravet-Syndrom ist eine seltene entwicklungsbedingte und epileptische Encephalopathie (<i>engl.</i> developmental and epileptic Encephalopathy, kurz DEE), die sich bei vorher gesunden Kindern in der Regel bis zum Alter von 6 bis 12 Monaten manifestiert^{1,2}. Nach Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) müssen die Anfälle bis zum 20. Lebensmonat aufgetreten sein³.</p> <p>Hieraus ergibt sich, dass Kinder mit Dravet-Syndrom bis zum Erreichen des 2. Lebensjahres in der Regel mit Valproat und meistens auch mit Clobazam sowie Levetiracetam (dieses wird in der Regel in Unkenntnis des Syndroms eingesetzt und ist erwartungsgemäß unwirksam) behandelt wurden, ohne dass eine Anfallsfreiheit erreicht wurde⁴.</p> <p>Auf Grund der Anfallsschwere und Therapierefraktärität wird im Verlauf, meist ab dem 2. Lebensjahr eine Zusatztherapie notwendig. Diese erfolgt in der Regel mit zur Behandlung von epileptischen Anfällen (Krampfanfällen) im Zusammenhang mit Dravet Syndrom spezifischen und unspezifische Antikonvulsiva in Kombination⁵. Keine dieser Therapien ist für jeden Patienten mit Dravet-Syndrom gleichermaßen zweckmäßig.</p>

Zu den spezifisch zugelassenen Medikamenten für das Dravet-Syndrom gehören Stiripentol, Cannabidiol und Fenfluramin ². Fenfluramin wurde erst kürzlich zugelassen und hierfür liegen bislang nur wenige Daten vor, so dass uns als Gutachter eine Einschätzung als Vergleichstherapie aktuell nicht möglich ist.

Zu den unspezifischen, und nicht speziell für das Dravet Syndrom zugelassenen Medikamenten, die klinisch eingesetzt werden, gehören u.a. Topiramat, Zonisamid, Ethosuximid, Brivaracetam und Perampanel (letzte publizierte Erhebung aus Deutschland von 2017) ⁵. Für diese Medikamente liegen keine RCTs beim Dravet-Syndrom vor.

Kaliumbromid ist das älteste zugelassene Antikonvulsivum in Deutschland (seit 1850er Jahren), dieses wird beim Dravet-Syndrom in Deutschland (Japan, Israel sowie Vereinigtes Königreich) eingesetzt. Studiendaten fehlen auf Grund der Geschichte dieses Medikamentes sowie der mittlerweile nur auf einzelne Länder beschränkten Verfügbarkeit, es liegen nur Fallserien beim Dravet-Syndrom vor ^{5,6}.

Beim Dravet-Syndrom sind einige Antikonvulsiva kontraindiziert, da sie den Verlauf ungünstig beeinflussen, dazu gehören Natriumkanalblocker und GABAerge Substanzen. Hierzu gehören Carbamazepin, Eslicarbazepin acetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin und Vigabatrin. Auf Grund des Wirkungsmechanismus ist Cenobamat wahrscheinlich ebenfalls kontraindiziert - Cenobamat wurde aber erst kürzlich zugelassen und hierfür liegen bislang nur wenige Daten vor, so dass uns als Gutachter eine valide Einschätzung nicht möglich ist. Die als kontraindiziert anzunehmenden Medikamente (Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin acetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabine, Vigabatrin) sollte nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden.

Zusammenfassend sehen wir eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als geeignete Vergleichstherapie beim Dravet-Syndrom in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren an.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Bis zum Erreichen des 2. Lebensjahres sind in der Regel Valproat und meistens auch Clobazam sowie Levetiracetam erfolglos eingesetzt worden, Beschreibung siehe oben, eine Anfallsfreiheit wird damit nie erreicht [4].

Ab dem 2. Lebensjahr erfolgen weitere Zusatztherapien, eine Behandlung mit 3 oder 4 parallel eingesetzten Antikonvulsiva ist eher die Regel ⁵. Häufig eingesetzt werden spezifisch zugelassene Medikamente für das Dravet-Syndrom wie Stiripentol, Cannabidiol und Fenfluramin, für letzteres liegen noch wenige Erfahrungen vor, zudem besteht für Fenfluramin aufgrund kardialer Risiken in der Indikation Dravet-Syndrom ein Programm für den kontrollierten Zugang (Anmeldung für Verordner beim BfArM notwendig). Weitere unspezifische, und nicht speziell für das Dravet Syndrom zugelassene Medikamenten, die klinisch eingesetzt werden, sind Kaliumbromid, Topiramat, Zonisamid,

Ethosuximid, Brivaracetam und Perampanel (letzte publizierte Erhebung aus Deutschland von 2017) [5].

Die als kontraindiziert anzunehmenden Medikamente (Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin acetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabine, Vigabatrin) werden in der Regel in der Therapie des Dravet Syndroms vermieden.

Die Möglichkeiten der Kombinationstherapien sind sehr vielfältig und individuell auf den Patienten und seine Präferenzen und Bedürfnisse abzustimmen (insbesondere sind psychiatrische Nebenwirkungen und Komorbiditäten zu beachten ⁷), insgesamt sehen wir eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als geeignete Vergleichstherapie beim Dravet-Syndrom an. Zu bedenken ist außerdem, dass für die o.g. Antikonvulsiva altersbedingte Zulassungsbeschränkungen, sowie Beschränkungen zum Einsatz in Mono- bzw. Kombinationstherapie oder in Kombination mit anderen Antikonvulsiva bestehen, eine gute Übersicht der Zulassungsdaten für fokale Epilepsien (auf Dravet Syndrom nur bedingt übertragbar) findet sich bei Bast T. 2019 (Abbildung 2) ^{2,8}.

Referenzliste:

1. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmschurst J, Sullivan J. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022;63:1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274
2. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 2022;36:217-237. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1
3. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, Pressler R, Auvin S, Samia P, Hirsch E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239
4. Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L, Kieslich M, Kluger G, Kurlemann G, Mayer T, et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23:392-403. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.014
5. Schubert-Bast S, Wolff M, Wiemer-Kruel A, von Spiczak S, Trollmann R, Reif PS, Pritchard C, Polster T, Neubauer BA, Mayer T, et al. Seizure management and prescription patterns of anticonvulsants in Dravet syndrome: A multicenter cohort study from Germany and review of literature. *Epilepsy Behav*. 2019;98:88-95. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.021
6. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics*. 2012;43:17-21. doi: 10.1055/s-0032-1307454
7. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs*. 2022;36:1079-1111. doi: 10.1007/s40263-022-00955-9
8. Bast T. Medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2019;32:126-134. doi: 10.1007/s10309-018-0233-7