

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Cannabidiol (Epidyolex[®])

GW Pharmaceuticals plc

Modul 3 A

*Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für
die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im
Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Definition des Dravet-Syndroms	16
Tabelle 3-2: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2024.....	24
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-4: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1)	30
Tabelle 3-5: Zielpopulation für Dravet-Syndrom ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1).....	32
Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1)	33
Tabelle 3-7: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten.....	34
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation	39
Tabelle 3-10: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-15: Kosten der Epilepsiechirurgie bzw. Vagusnervstimulation.....	71
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	74
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	75
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“	25
Abbildung 2: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ – Kinder Altersgruppen	26
Abbildung 3: Altersverteilung im Jahr 2017 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“	27
Abbildung 4: Altersverteilung im Jahr 2016 in Deutschland mit Diagnose Dravet-Syndrom (Krankenkassendaten)	27
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antikonvulsivum (<i>Antiepileptic Drug</i>)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CBD	Epidyolex
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
DS	Dravet-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LGS	Lennox Gastaut Syndrom
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
MRT	Magnetresonanztomogramm
NGC	<i>National Guidelines Clearinghouse</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
sog.	sogenannt
SUDEP	<i>sudden unexpected death in epilepsy</i>
VerfO	Verfahrensordnung
vs	versus
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WINEG	Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Dravet-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“[1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß G-BA[2]:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Auf Grund des Orphan Status von Epidyolex ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Epidyolex erfolgt in Modul 4 jedoch anhand der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“.

Hinweis: Im Dossier wird durchgängig der Handelsname Epidyolex[®] verwendet: Die hoch gereinigte pharmazeutische Formulierung enthält als aktiven Inhaltsstoff >98 % Cannabidiol, 1,5 % andere Cannabinoide und weniger als 0,1 % Delta-9-Tetrahydrocannabinol.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 26.06.2017 stattgefunden.[2] Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigelegt (Vorgangsnummer: 2017-B-064).

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [2]:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wird von GW Pharmaceuticals gefolgt. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass aktuell ein anderer Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse vorliegt, der eine abweichende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie veranlassen würde.

Konkretisierung und Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die gewählte Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ beinhaltet verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze, die im Rahmen der GKV erbringbar sind. Sie stellen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die üblicherweise im klinischen Alltag in Deutschland sowie international eingesetzten zweckmäßigen Therapien für behandlungsresistente Anfallsformen dar. [3, 4]

Medikamentöse Ansätze

Es existieren einige wenige Leitlinien für die Behandlung von Dravet-Syndrom [5-7], wobei nur wenig Evidenz für spezifische Therapieempfehlungen besteht.[4] Es besteht für eine Vielzahl von Arzneimitteln eine Zulassung in der Indikation „Epilepsie“, die entsprechend Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein können, soweit sie für Dravet-Syndrom nicht kontraindiziert sind.[2] Eine Liste möglicher Arzneimittel gemäß derzeitiger Zulassung ist in Modul 2 aufgeführt. Dies beinhaltet auch Arzneimittel, die für spezifische Anfallsformen zugelassen sind (z.B. tonische, myoklonische, etc.), die bei Dravet-Syndrom vorkommen können.

Aus der Vielzahl von Therapieoptionen ist Stiripentol das einzige Arzneimittel, für das hochwertige Evidenz für einen Behandlungseffekt in Kombination mit Valproat und Clobazam vorliegt.[3, 4, 8] In Deutschland wird als Antiepileptikum der ersten Wahl Valproinsäure empfohlen, als Antiepileptika der zweiten Wahl werden Topiramate, Brom, Stiripentol und Clobazam genannt. Ferner kommen in Frage: Ethosuximid, Mesuximid, Levetiracetam, Phenobarbital, Primidon, Zonisamid sowie als nicht-medikamentöser Ansatz ketogene Diät.[9] Eine rasche Polytherapie wird bei Dravet-Syndrom als unumgänglich angesehen.[9]

In Untersuchungen zur Behandlungspraxis international [4], u. a. auch in Europa [10], sowie in Deutschland [11] bestätigt sich die Umsetzung dieser Empfehlungen. Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigt dies für Deutschland ebenfalls: Valproat als Monotherapie sowie in Kombinationen wird sehr häufig eingesetzt und als Zweitlinientherapie wird Stiripentol und auch Clobazam häufig verwendet.[12]

Sowohl die Leitlinien als auch Untersuchungen zur Behandlungspraxis zeigen auch, dass viele verschiedene Behandlungskombinationen bei Dravet-Syndrom in der klinischen Praxis eingesetzt werden, einschließlich Topiramate, Zonisamid, Valproat und Bromid.[4-7] Bei Dravet-Syndrom explizit nicht empfohlen werden Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin.[9] Eine kurze Zusammenfassung der Therapieoptionen wird auch in Abschnitt 3.2.1 dargestellt.

Nicht-medikamentöse Ansätze

Als nicht-medikamentöse Optionen werden vom G-BA explizit die ggf. stationär durchgeführten Verfahren der Vagusnerv-Stimulation und Epilepsiechirurgie, sowie eine sog. ketogene Diät genannt.[2]

Die Möglichkeit von Epilepsiechirurgie bzw. Vagusnerv-Stimulation wird in den Leitlinien explizit zur Prüfung empfohlen.[4, 9, 13] Bei Dravet-Syndrom kommen diese Verfahren jedoch nur selten zum Einsatz.[5, 14] Epilepsiechirurgische Verfahren betreffen dann aber Einzelfälle und stets nur palliative Verfahren wie die Kallosotomie.[14]

Eine ketogene Diät scheint hingegen bei vielen Patienten zu einer Verbesserung beizutragen [15, 16] und wird daher trotz insgesamt schwacher Evidenzlage in zweiter Therapielinie empfohlen.[4, 5, 9]

Weiterführung der bestehenden Therapie

Gegenwärtig besteht die Behandlung von Dravet-Syndrom aus Monotherapie und Kombinationen traditioneller antikonvulsiv wirksamer Arzneimittel, vor allem Valproat und Clobazam, sowie der Verwendung von Stiripentol als neuerem, bei Dravet-Syndrom zugelassenem Wirkstoff.[3-5] Die Empfehlungen der International League Against Epilepsy (ILAE) definieren Arzneimittelresistenz als fehlende dauerhafte Anfallsfreiheit trotz zwei oder mehr geeignet ausgewählten und ausreichend getesteten Antikonvulsiva, die als Monotherapie oder in Kombination verwendet werden [17], was für Dravet-Syndrom charakteristisch ist. Die Anfälle bleiben dennoch refraktär, nicht ausreichend kontrolliert und trotz vorheriger Behandlung bei den meisten Patienten sehr häufig auftretend.[4, 5, 8] Eine Behandlungspriorität ist deshalb, dass lange Anfälle vermieden werden, die zu Morbidität und zur Beeinträchtigung der Entwicklung betroffener Kinder beitragen.[5] Bei den für Epidyolex untersuchten Populationen erlitten die Betroffenen zu Studienbeginn im Median 12 bis 15 Anfälle pro Monat, obwohl sie median fast 3 Antikonvulsiva erhielten und zuvor mit einem Median von 4 behandelt worden waren (Quelle: Studienbericht der Studie GWEP1424).

Von daher ist bei Patienten mit Dravet-Syndrom bereits eine individuelle Therapieoptimierung insoweit erfolgt, dass keine anderen Möglichkeiten sinnvoll sind und Anfallkontrolle erreichen. In dieser Therapiesituation umfasst die „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ die

Weiterführung der bestehenden antikonvulsiven Arzneimittel, Rescue-Therapie bei Anfällen und das Management von Komorbiditäten. Dies ist insbesondere bei Patienten bedeutsam, die multiple Therapien erhalten oder erhalten haben. Diese Patientenpopulation entspricht der in den Phase III Studien von Epidyolex untersuchten Patienten und dem Kontrollarm (siehe Modul 4A). In seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA explizit die Weiterführung der bestehenden Therapie als beinhaltet dargestellt.[2]

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entfällt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation entnommen.[1] Zum Orphan-Drug-Status von Epidyolex wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[18]

Die Wahl der Vergleichstherapie folgt dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA.[2] Da im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zVT für das Anwendungsgebiet erfolgt, war zusätzlich zur Niederschrift des Beratungsgesprächs keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich. Für die Beratungsanfrage erfolgten zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet eine systematische Leitlinienrecherche sowie eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten, deren Ergebnisse bei der Darstellung berücksichtigt wurden. In einer orientierenden Update-Recherche in der bibliographischen Datenbank PubMed nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien ergab sich kein Anhaltspunkt für einen abweichenden Stand der

wissenschaftlichen Erkenntnisse. Letzter Suchzeitpunkt war der 31.01.2019. Es wurden jedoch zusätzliche Leitlinien identifiziert, die im Dossier berücksichtigt wurden: [5-7]

Zur beschreibenden Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte eine nicht-systematische Handsuche in der bibliographischen Datenbank PubMed unter besonderer Berücksichtigung der systematisch identifizierten Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2019. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-064. 2017.
3. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 18;5:CD010483.
4. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia. 2015 Aug;56(8):1185-97.
5. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. Pediatr Neurol. 2017 Mar;68:18-34 e3.
6. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Epilepsy currents. 2018 Jul-Aug;18(4):260-8.Epub 2018/09/27.

7. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy currents*. 2018 Jul-Aug;18(4):269-78. Epub 2018/09/27.
8. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:72-5.
9. Steinhoff B, Bast T. *Vademecum Antiepilepticum 2019/2020*: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.; [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.desitin.de/fileadmin/user_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum_2019-2020.pdf.
10. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015 Mar;44:104-9.
11. Strzelczyk A, Kalsik M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L, 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*. 2018 (online first).
12. Vilua Healthcare. *Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS*. 2019.
13. Morris GL, 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013 Oct 15;81(16):1453-9.
14. Dlouhy BJ, Miller B, Jeong A, Bertrand ME, Limbrick DD, Jr., Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Dravet syndrome-case series and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2016 Sep;32(9):1703-8.
15. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Muhlebner A, Groppe G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*. 2015 Jan;109:81-9.
16. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 9;2:CD001903.
17. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77.
18. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Epidyolex EMEA/H/C/004675/0000 [online]. 2019. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Dravet-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“ angewendet.[1]

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung: Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom ist ein schweres und medikamentenresistentes Epilepsie-Syndrom, das erstmals im Jahr 1978 in einer französischsprachigen Zeitschrift an einer kleinen Gruppe von Patienten mit schwerer Epilepsie und Myoklonien („Severe myoclonic epilepsy in infancy“, SMEI) beschrieben wurde, deren Erkrankungsverlauf charakteristische Gemeinsamkeiten aufwies. Es beschreibt eine schwere und behandlungsresistente Epilepsie mit verschiedenen Anfallsarten, pathologischem Elektroenzephalogramm (EEG), Entwicklungsverzögerung und häufig orthopädischen Problemen und Hyperaktivität. Das Dravet-Syndrom tritt mit Anfällen im ersten Lebensjahr von bis dahin normal entwickelten Kindern auf.[2]

Erste Anfälle treten beim Dravet-Syndrom meist im Alter zwischen einem Monat und 18 Monaten auf.[3] Zumeist beginnt die Erkrankung im frühen Kindesalter, oft schon (laut Literatur bei 39 % bis 72 %) im ersten Lebensjahr mit bilateral oder unilateral tonisch-klonischen Anfällen bei bis dahin weitgehend normal entwickelten Kindern.[2] Die Anfälle treten oft bei erhöhter Körpertemperatur auf. Im Laufe der Zeit entwickeln sich Anfälle verschiedener Arten, einschließlich generalisierter tonisch-klonischer und klonischer Anfälle, sowie myoklonische, atypische Absencen und fokale Anfälle.[2] [3, 4] Eine kognitive und psychomotorische Retardierung entwickelt sich schnell im Kindesalter [5] und die Erkrankung ist mit hohen Raten von „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) assoziiert.[3]

Wie bereits erwähnt, entwickeln sich die Kinder vor dem Beginn der Anfälle typischerweise normal.[3] Bis zum Alter von 2 Jahren entsteht jedoch eine kognitive und psychomotorische Retardierung, oft mit Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität sowie fehlenden Sprachfähigkeiten.[5] Die Kinder zeigen motorische Auffälligkeiten, z.B. Hypotonie und Hockgang, mit feinen motorischen Defiziten wie Koordinationsstörungen und eingeschränkter Geschicklichkeit.[3] Häufig auftretende orthopädische Probleme sind Skoliosen, bei denen Patienten operiert werden müssen.[6]

Definition des Dravet-Syndroms und Klassifikationen

Seit 1989 wird die „schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters (SMEI)“ von der internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) in ihrer Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndromen aufgeführt.[7] Die ursprünglichen Kriterien wurden im Verlauf nur wenig modifiziert und ergänzt. Der derzeitige Konsensus der klinischen Definition von Dravet-Syndrom ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst.[3] Die Bezeichnung Dravet-Syndrom (DS) und die ältere Bezeichnung „Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy“ (SMEI) wird teilweise auch heute noch synonym verwendet.

Tabelle 3-1: Klinische Definition des Dravet-Syndroms

Präsentation bei jungen Kindern:
Typischer Beginn zwischen 1 und 18 Monaten Lebensalter (stark)
Wiederkehrende generalisierte tonisch-klonische oder hemikonvulsive Anfälle, die für die Diagnose obligatorisch sind. Diese sind oft verlängert, können aber auch kürzer sein. (stark)
Myoklonische Anfälle werden typischerweise bis zum Alter von 2 Jahren beobachtet. (stark) Obtundation (Sopor), fokale dyskognitive Anfälle und atypische Absencen sind ebenfalls typisch, treten aber in der Regel nach dem Alter von 2 Jahren auf. (stark) Typische Absencen und epileptische Spasmen sind atypisch. (stark)
Hyperthermie, die mit einer Impfung verbunden sein kann, löst bei den meisten Patienten Anfälle aus (stark); andere Auslöser können blinkende Lichter sein, visuelle Muster, Baden, Essen und Überanstrengung
Normale Entwicklung und neurologische Untersuchung bei Beginn (stark)
Normale MRT und unspezifische EEG-Befunde bei Beginn (stark)

Übersetzt aus [3]. In Klammern angegeben ist die Konsensusstärke des Expertenpanels.

Es existieren keine typischen EEG-Veränderungen.[3] Die Patienten stellen sich oft initial mit einem generalisierten Status epilepticus oder hemiklonischen Status vor, oft getriggert durch Fieber oder eine Infektion.[3]

Ursachen

Bei den meisten Patienten mit einem klinisch diagnostizierten Dravet-Syndrom liegt eine Genmutation vor, die den Natriumkanal SCN1A betrifft: Bei ca. 70 bis 85 % der Patienten findet sich eine Genmutation von SCN1A.[3, 8] Es sind dabei mehr als 100 verschiedene SCN1A-Mutationen bekannt, die mit Dravet-Syndrom assoziiert sind.[9] Der überwiegende Anteil (70-95 %) davon tritt de novo auf. Dravet-Syndrom wird als OMIM #607208 gelistet (<http://www.omim.org/entry/607208>; Link überprüft 05.08.2019).

Natürlicher Krankheitsverlauf

Patienten mit Dravet-Syndrom zeigen typische und spezifische Komorbiditäten, die die Lebenszeit-Prognose und das Risiko für Komplikationen bestimmen.[10]

Beim Dravet-Syndrom kommt es im Verlauf der Erkrankung zu häufigen Anfällen verschiedener Arten, einschließlich generalisierter tonisch-klonischer und klonischer Anfälle, sowie myoklonischen, atypischen Absencen und fokalen Anfällen.[2] Vor dem Beginn der Anfälle im ersten Lebensjahr entwickeln sich die Kinder typischerweise normal.[3] Bis zum Alter von 2 Jahren entsteht jedoch eine kognitive, intellektuelle und psychomotorische Retardierung mit Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität sowie fehlende Sprachfähigkeiten.[5] Es bestehen verschiedene weitere Auffälligkeiten, wie in der Motorik [3] oder orthopädische Probleme wie Skoliose, für die eine chirurgische Behandlung notwendig werden kann.[6] Es bestehen auch häufig verschiedene mit der Erkrankung assoziierte kardiale Auffälligkeiten, einschließlich Arrhythmien und kardialen strukturellen Abnormalitäten, die potentiell Implikationen für die Behandlung haben.[10]

Mortalität

Dravet-Syndrom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung.[11] Die Mortalitätsraten liegen zwischen 7 % und 18 % unter dem Alter von 18 Jahren [10] und etwa 16 % der Patienten sterben innerhalb von 11 Jahren nach Diagnosestellung.[2] Eine besonders herausragende Todesursache nimmt hierbei der „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) und Status epilepticus ein [11], die für etwa die Hälfte bzw. ein Drittel der Todesfälle bei Dravet-Syndrom verantwortlich sind. In einer Studie war SUDEP für 61 % der Todesfälle verantwortlich.[10]

Bei chronischen, medikamenten-resistenten Anfallsformen ist insgesamt eine hohe Anfallshäufigkeit ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor eines frühen Todes [12], wobei andauernde Anfälle stark mit der erhöhten Mortalität verbunden sind.[13, 14] Das Todesfallrisiko ist besonders hoch in jungem Lebensalter und den Jahren nach Beginn epileptischer Anfälle.[14, 15] Bei Patienten mit konvulsiven Anfällen ist die standardisierte Mortalitätsrate besonders hoch.[13] Von erheblicher Bedeutung ist dabei, dass

Hauptrisikofaktoren für SUDEP eine hohe Anfallsfrequenz und Anfallsschwere sind, die beide für das Dravet-Syndrom typisch sind.[11]

Angesichts der frühen erhöhten Mortalität von Patienten mit Dravet-Syndrom besteht eine dringende effektive Behandlungsnotwendigkeit.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Es sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Auftreten von Dravet-Syndrom bekannt.[10]

Wie dargestellt, tritt die Erkrankung im frühen Kindesalter mit typischem Beginn zwischen 1 und 18 Monaten Lebensalter auf. Das Bild der behandlungsresistenten Anfälle ändert sich im Verlauf, die Beeinträchtigungen und Komorbiditäten erfordern meist eine pflegerische Betreuung der Patienten.[16] Ein nicht unerheblicher Teil der Patienten erreicht das Erwachsenenalter nicht.[2, 11]

Lebensqualität (für Patienten und Angehörige)

Dravet-Syndrom beeinträchtigt deutlich die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien, wobei es zu einer größeren Beeinträchtigung kommt als bei anderen Formen der Epilepsie. Mit zunehmendem Lebensalter verschlechtert sich die Lebensqualität.

Die kognitive und psychomotorische Dysfunktion der Erkrankung bedingt die Notwendigkeit einer lebenslangen Betreuung und Hilfe bei den meisten täglichen Aktivitäten, sowie medizinische Hilfsgeräte.[16] In einer Befragung von Eltern in Deutschland (n=93) waren etwa 80 % der Patienten mit Dravet-Syndrom mit einem Pflegegrad I-III eingestuft.[17] Dies führt zu einer erheblichen psychologischen und finanziellen Belastung der primären Pflegenden, da die Familien häufig Schwierigkeiten haben, sich die notwendigen Sachleistungen zu leisten, wie Medikamente, Versorgung, zusätzliche Pflege oder Änderungen im Lebensstil und des häuslichen Umfeldes, um die Lebensqualität ihres Kindes zu verbessern.[16] In einer Studie berichteten 77 % der Betreuungspersonen, dass sie weniger als 1 Stunde pro Tag Zeit für sich hatten, um sich zu entspannen oder eine persönliche Tätigkeit auszuüben.[18] In einer anderen Befragung berichtete ein hoher Anteil von Eltern einen negativen Einfluss auf ihr Verhältnis zu Geschwisterkindern, dem Kind mit Dravet-Syndrom und ihrem Partner.[19]

Der Einfluss von Dravet-Syndrom auf die Lebensqualität wurde in verschiedenen Studien untersucht. Im Vergleich zu breiteren pädiatrischen Epilepsien und zur Allgemeinbevölkerung wurden wesentlich schlechtere Werte für den Eltern-ausgefüllten PedsQL-Fragebogen, den Pädiatrischen Epilepsie Score (IPES) und den Stärken- und Schwierigkeitsfragebogen (SDQ) beobachtet.[20] Auch die nicht krankheitsspezifische Lebensqualität leidet darunter: Bei pädiatrischen deutschen Dravet-Syndrom-Patienten (n=93) lagen die Kiddy/Kid-KINDL-Werte um 21 % bis 29 % unter den Populationsnormen.[17] In einer großen, überwiegend europäischen Umfrage unter Bezugspersonen von Patienten mit Dravet-Syndrom (n=584) lag der durchschnittliche EQ-5D-5L-Indexwert von Patienten, die älter als 2 Jahre waren, um 0,46 Punkte unter einer durchschnittlichen Bevölkerung [21, 22] und 0,38 Punkte niedriger als bei Patienten mit Epilepsie [23, 24], mit einem mittleren Indexwert von 0,42 (Standardabweichung 0,29). Die Nutzwerte waren mit der Anfallshäufigkeit assoziiert.[18] Die Belastung durch Anfälle ist eine wichtige Determinante der Lebensqualität für Menschen mit Epilepsie.[25, 26] Depressionen wurden auch bei Pflegepersonen in deutschen Bevölkerungen mittels des Instruments Beck Depression Inventory (BDI-II) beobachtet (moderate bis schwere Scores bei 23 % der Betreuer).[17]

Medikamentöse Therapie

Von den grundsätzlich zur Verfügung stehenden antikonvulsiv wirksamen Medikamenten wurden seit längerem bei Dravet-Syndrom Valproat, Topiramat und Brom sowie Benzodiazepine verwendet.[27] Aus der Vielzahl von Therapieoptionen ist Stiripentol das einzige Arzneimittel, für das hochwertige Evidenz für einen Behandlungseffekt in Kombination mit Valproat und Clobazam vorliegt.[28-30] In Deutschland wird als Antiepileptikum der ersten Wahl Valproinsäure empfohlen, als Antiepileptika der zweiten Wahl werden Topiramat, Brom, Stiripentol und Clobazam genannt. Ferner kommen in Frage Ethosuximid, Mesuximid, Levetiracetam, Phenobarbital, Primidon, Zonisamid sowie als nicht-medikamentöser Ansatz ketogene Diät.[31] Eine rasche Polytherapie wird bei Dravet-Syndrom als unumgänglich angesehen.[31]

Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin wirken potentiell provozierend und werden nicht empfohlen.[3, 27, 31] Aktuell wird international primär als erste Therapie Valproat oder Clobazam empfohlen, in zweiter Linie dann Stiripentol oder Topiramat sowie ketogene Diät.[3] In Deutschland wird Clobazam eher als zweite Therapielinie nach Valproat (erste Wahl) gesehen, zusammen mit Topiramat, Brom, Stiripentol.[31] Die weiteren Antikonvulsiva sowie Vagusnervstimulation sind spätere Therapieoptionen.[3]

Sowohl die Leitlinien als auch Untersuchungen zur Behandlungspraxis zeigen die heterogenen Behandlungskombinationen bei Dravet-Syndrom in der klinischen Praxis.[3, 28,

31-34] Neue Arzneimittel werden dabei meist zu bestehenden Therapien hinzugefügt. Es werden verschiedene Therapiekombinationen eingesetzt, um Dravet-Syndrom zu behandeln. Dabei bestätigen Untersuchungen zur Behandlungspraxis international [28], u. a. auch in Europa [35], sowie in Deutschland [17] die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen und verschiedene Kombinationstherapien, besonders unter Verwendung von Valproat und Clobazam, aber auch von Stiripentol.[35] Eine Analyse deutscher Krankenkassendaten zeigt dies für Deutschland ebenfalls: Valproat als Monotherapie sowie in Kombinationen wird sehr häufig eingesetzt und als Zweitlinientherapie wird Stiripentol und auch Clobazam häufig verwendet.[34]

Zielpopulation

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“ angewendet.[1]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1 dargelegt, ist das Dravet-Syndrom eine schwerwiegende, chronische Erkrankung: Es bestehen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit behandlungsresistente Anfälle.[3, 28] Die meisten Patienten haben deutliche kognitive Beeinträchtigungen und Kommunikationsschwierigkeiten, sie benötigen Unterstützung bei Alltagstätigkeiten und Hilfsmittel wie etwa einen Rollstuhl.[3, 22] Es besteht eine erhöhte Mortalität.[11]

Es besteht eine Vielzahl von bei Epilepsie allgemein zugelassenen, vor allem medikamentösen Therapiemöglichkeiten, siehe Abschnitt 3.1.2. Trotz der Verfügbarkeit und Verwendung einer breiten Anzahl von Antikonvulsiva, nicht-pharmakologischen Interventionen und chirurgischen Maßnahmen kommt es bei Patienten zu

behandlungsresistenten Anfällen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit und/oder die Antikonvulsiva werden nicht vertragen.[3, 22, 35]

Hier liegt deshalb ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf, die Häufigkeit, die Schwere und Länge der Anfälle zu reduzieren und so die Entwicklungs- und kognitive Beeinträchtigung sowie weitere Schäden, die Mortalität und das SUDEP-Risiko positiv zu beeinflussen.[36]

Therapeutische Option Epidyolex

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Dravet-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“ angewendet.[1]

Epidyolex zeigt einen Wirkmechanismus, der eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanälen beeinflussen kann, ohne die für andere Antiepileptika typischen Wirkungen auf Natriumkanäle zu zeigen.[37] Spezifisch bei Dravet-Syndrom ist dies relevant, da viele der existierenden Antiepileptika (einschließlich Lamotrigin, Topiramid, Rufinamid, Lacosamid, Zonisamid) zumindest teilweise über eine Natriumkanal-Inhibition wirken [3, 27] und deshalb vermieden werden sollten, weil sie Anfälle exacerbieren können.[2-4] Die Wirkung von Epidyolex auf die bei Dravet-Syndrom bestehenden verschiedenartigen Veränderungen erfolgt über andere Mechanismen: In Labormodellen reduziert Epidyolex die neuronale Erregbarkeit sowie Entzündungsprozesse durch die Modulation intrazellulären Kalziums über den GPR55 Rezeptor, Aktivierung und rasche Desensibilisierung von TRPV1 Ionenkanälen und Modulierung des Adenosin-Signalwegs durch die Inhibition des ENT-1 Transporters.[1, 38, 39] Klinisch zeigt sich das in einer deutlichen antikonvulsiven Wirkung von Epidyolex (siehe Modul 4A).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel

Der ungedeckte medizinische Bedarf bei Dravet-Syndrom liegt primär darin, die Häufigkeit und Länge der Anfälle zu reduzieren. Das wiederum, um Entwicklungs- und kognitive Beeinträchtigung und weitere Schäden sowie Mortalität (insbesondere SUDEP) der Patienten zu reduzieren. Diese Therapieziele werden trotz Kombinationstherapien mit den heute verfügbaren Antikonvulsiva nicht ausreichend erreicht.

Dieser therapeutische Bedarf bei Dravet-Syndrom kann durch Epidyolex als Therapieoption gedeckt werden, das eine deutliche antikonvulsive Wirkung bei Patienten zeigt, die mit anderen Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreichen konnten (siehe Daten Modul 4A).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz von Dravet-Syndrom ist für Deutschland wie auch weltweit beschränkt. So gibt es im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO keinen spezifischen Verschlüsselungscode, wodurch die Nutzbarkeit vieler offizieller Datenquellen eingeschränkt ist. Erschwerend kommt hinzu, dass im 3-stelligen ICD-10 Katalog auch hinsichtlich der Epilepsien sehr verschiedenartige Anfallsarten unter dem einschlägigen Kode „G40.4 Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ einzugruppiert sind.[40] Eine Nutzung von Diagnosedaten auf ICD-Basis hat daher vor allem ein Risiko einer Überschätzung der Fallzahl.

Um trotz der eingeschränkten Datenlage eine möglichst repräsentative und verlässliche Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz von Dravet-Syndrom in Deutschland zu ermöglichen, werden daher nachfolgend mehrere mögliche Berechnungsansätze verfolgt.

Grundsätzlich handelt es sich bei Dravet-Syndrom um eine chronische Erkrankung, so dass die Prävalenz für die Zielpopulation eine besondere Relevanz hat. Die Inzidenz wird ergänzend dargestellt.

Zur Abschätzung der Patientenzahl in Deutschland werden die folgenden zwei Ansätze verfolgt und gegenübergestellt:

1) Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie von Dravet-Syndrom

Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen. Dementsprechend wurde für diesen Ansatz besonderes Gewicht darauf gelegt, ausschließlich epidemiologische Untersuchungen mit Aussagekraft für die deutsche Bevölkerung zugrunde zu legen.

2) Ansatz basierend auf Krankenkassendaten

Es erfolgte eine Analyse von deutschen Krankenkassendaten, um möglichst spezifisch und repräsentativ die Datenlage für Deutschland abzubilden. Primäres Ziel der Untersuchung war die Erfassung der Prävalenz, wobei aufgrund des unspezifischen

ICD-Codes verschiedene Annahmen nötig waren, was die Ergebnissicherheit limitiert. Im Rahmen der Limitationen ergänzt die Analyse die Literaturdaten aus Ansatz 1.

Anhand dieser zwei Ansätze konnte auf der Basis der damit vorliegenden Evidenz eine obere und untere Grenze für die Zielpopulation ermittelt werden. In einem letzten Schritt wird daraus die Zielpopulation basierend auf dem Anteil der Patienten, die Clobazam erhalten, abgeleitet. Die genaue Methodik der jeweiligen Ansätze, eine Beurteilung der jeweiligen Ansätze hinsichtlich Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen sowie ihre Ergebnisse zur Ermittlung der Gesamt-Patientenpopulation werden weiter unten im Detail dargestellt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Erkrankung Dravet-Syndrom tritt überwiegend im Kindesalter auf und ist weit überwiegend mit einer Genmutation assoziiert, die den Natriumkanal SCN1A betrifft.[3] Es handelt sich überwiegend um de novo Mutationen. Es sind keine spezifischen weiteren Ursachen bekannt, weshalb eine Zu- oder Abnahme der Inzidenz erfolgen sollte. Für die absoluten inzidenten Patientenzahlen in Deutschland und die Prävalenz spielt entsprechend die Bevölkerungsentwicklung sowie die Mortalität der Patienten eine bedeutende Rolle.

Bevölkerungsentwicklung und Mortalität

Derzeit geht das Statistische Bundesamt von folgender demographischer Entwicklung für die nächsten Jahre aus (Variante: „Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung“):

Tabelle 3-2: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2024

Jahr	Einwohnerzahl <18 Jahre in Millionen (Anteil %)	Einwohnerzahl insgesamt in Millionen
2014	13,0 (16 %)	81,1
2015	13,0 (16 %)	81,3
2016	12,9 (16 %)	81,5
2017	12,9 (16 %)	81,6
2018	12,8 (16 %)	81,6
2019	12,8 (16 %)	81,5
2020	12,8 (16 %)	81,4
2021	12,8 (16 %)	81,3
2022	12,7 (16 %)	81,1
2023	12,7 (16 %)	80,9
2024	12,7 (16 %)	80,7

Quelle: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> (Link überprüft 05.08.2019)

Aus der Demographie ist somit insgesamt kaum eine Änderung zu erwarten: weder aus der Einwohnerzahl insgesamt noch aus der Verteilung Kinder versus Erwachsene.

Eine verlässliche Aussage zur Entwicklung der Mortalität von Patienten mit Dravet-Syndrom im Zeitverlauf lässt sich nicht treffen. Insbesondere ist derzeit ein möglicher Effekt einer besseren Anfallstherapie im Kindesalter auf die heute erhöhte Sterblichkeit von rund 18 % bis zum Erwachsenenalter [11] und im weiteren Verlauf noch nicht quantifizierbar.

Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf als Anhaltspunkt

Trotz der beschriebenen Unschärfe werden in der folgenden Abbildung die Patienten mit der Diagnose G40.4 der stationären Fälle in Deutschland im Zeitverlauf dargestellt. Die stationäre Diagnosequalität ist seit vielen Jahren hoch qualitätsgesichert, so dass diese Darstellung eine gewisse Aussagekraft besitzt. Allerdings besteht neben der Unschärfe des ICD-Kodes ein mögliches Verzerrungspotential durch ein geändertes Behandlungsverhalten ambulant versus stationär.

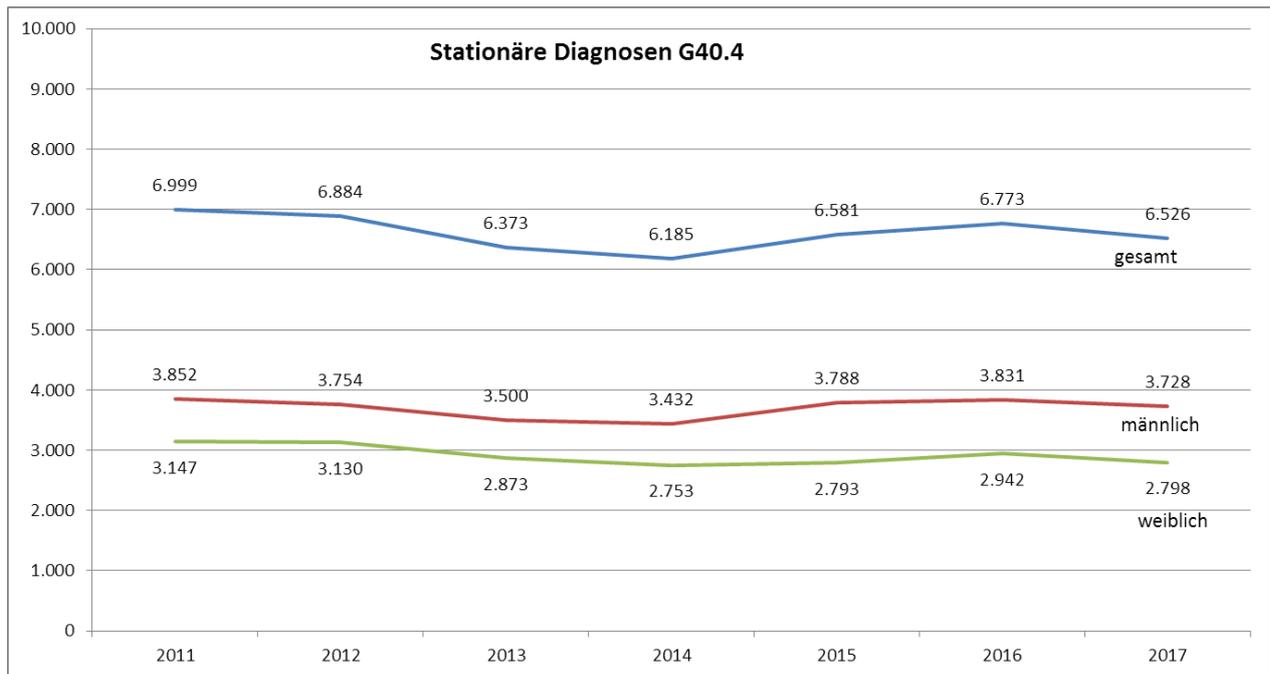


Abbildung 1: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>; Link überprüft 05.08.2019)

Es zeigt sich kein Anstieg der stationären Diagnosenzahl für den berücksichtigten ICD-Code über die Jahre. In der Detailauswertung nach Altersgruppen zeigt sich jedoch für die Altersgruppe <10 Jahre ein leichter Anstieg ab dem Jahr 2015, was mit Demographiebedingten Effekten gut vereinbar ist:

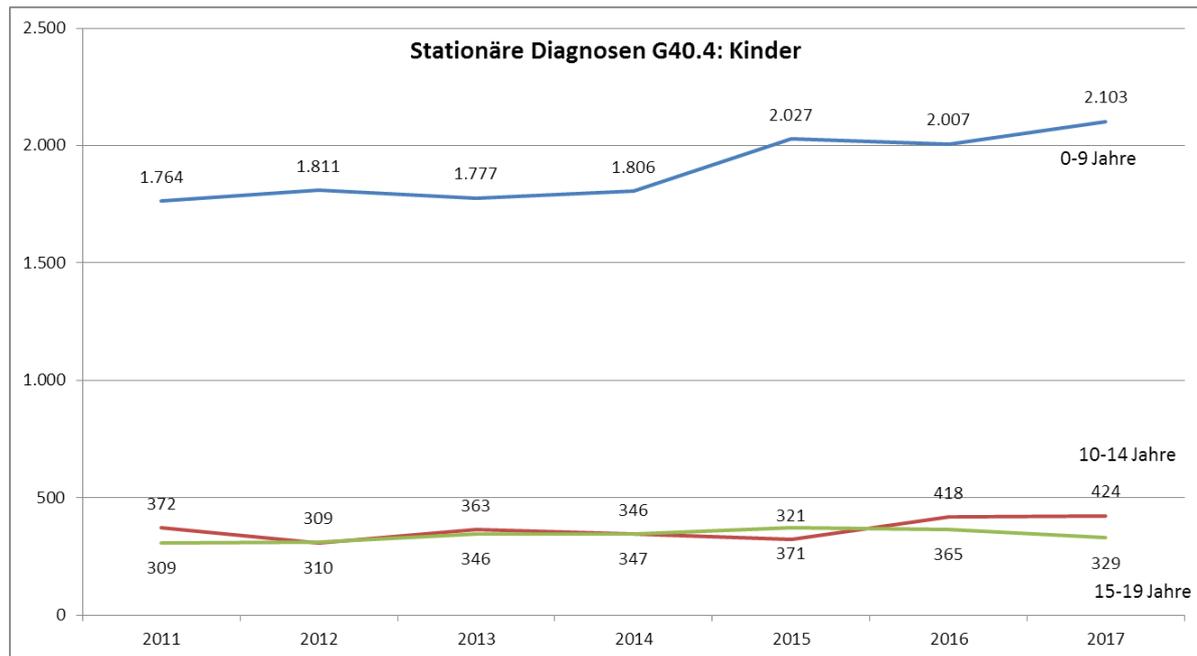


Abbildung 2: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ – Kinder Altersgruppen

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>; Link überprüft 05.08.2019)

Betrachtet man die Altersverteilung aller Krankenhausfälle mit der Diagnose G40.4 im Jahr 2017, so zeigt sich, dass Kinder hier besonders prominent vertreten sind:

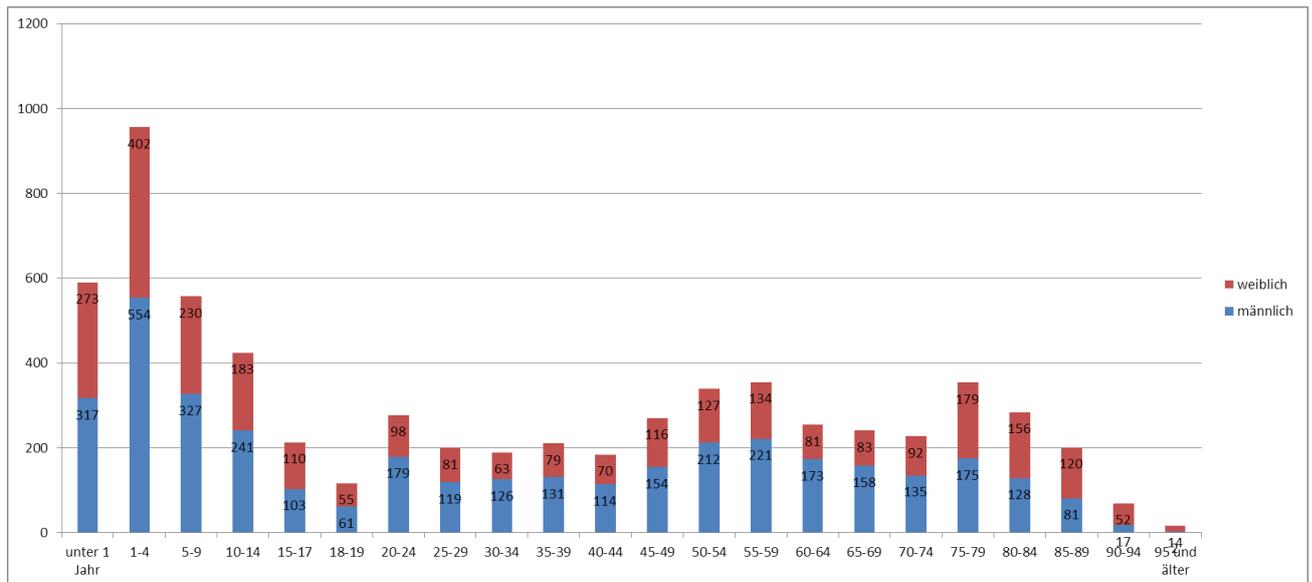


Abbildung 3: Altersverteilung im Jahr 2017 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>; Link überprüft 05.08.2019)

Eine Analyse von deutschen Krankenkassendaten zeigt - im Rahmen der Limitationen des Ansatzes - spezifisch für Dravet-Syndrom das folgende Bild der Alters- und Geschlechtsverteilung für das Jahr 2016 [34]:

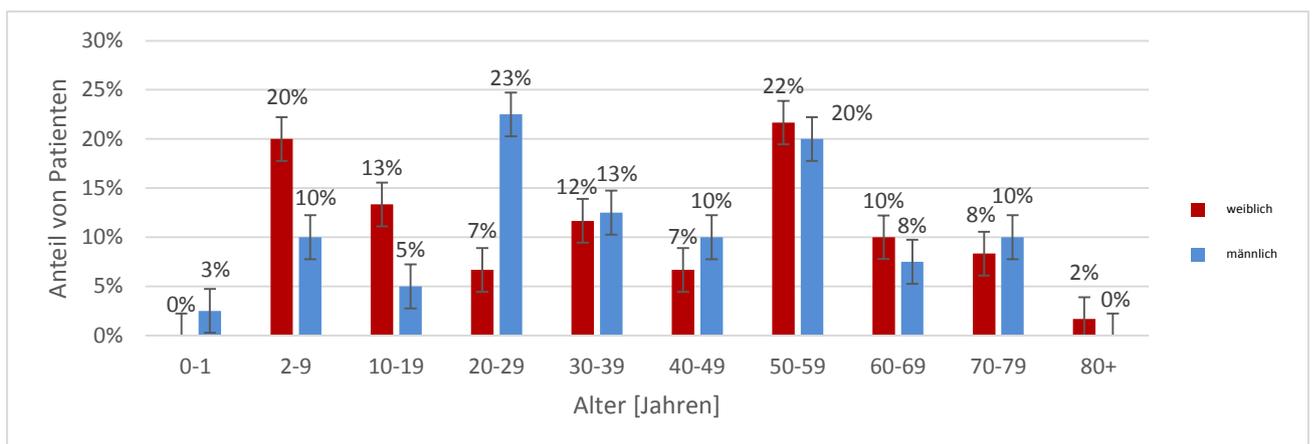


Abbildung 4: Altersverteilung im Jahr 2016 in Deutschland mit Diagnose Dravet-Syndrom (Krankenkassendaten)

Quelle: Analyse von Krankenkassendaten [34]

Erwartete Entwicklung der Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz)

Insgesamt und auf der Grundlage der erwarteten weiteren Bevölkerungsentwicklung (Tabelle 3-2) sowie der in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellten Überblicksdaten zu Diagnosezahlen ist nicht von einer relevanten Änderung der Patientenzahlen mit Dravet-Syndrom auszugehen. Für eine detaillierte Schätzung für die nächsten Jahre liegen keine ausreichenden Daten vor, weshalb hierzu keine Darstellung erfolgt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS)	2.406 Patienten (1.311 bis 3.500)	2.101 Patienten (1.145 bis 3.056)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben in Tabelle 3-3 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Wie in Abschnitt 3.2.3 bereits kurz dargestellt, wurden zur besseren Abschätzung der Zielpopulation in Deutschland zwei Ansätze verfolgt und einander gegenübergestellt. Es wurden erstens ein epidemiologischer Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche und zweitens ein Ansatz basierend auf Krankenkassendaten durchgeführt.

Die Methodik und Ergebnisse dieser Ansätze werden im Folgenden dargestellt:

Ansatz 1: Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie von Dravet-Syndrom

Es wurde eine systematische Literatursuche nach relevanten Publikationen durchgeführt (Suchdatum 19.10.2018), um Inzidenz und Prävalenz von Dravet-Syndrom zu ermitteln. Eingeschlossen wurden Studien, die eine repräsentative Aussage auf die Bevölkerung zulassen, d.h. möglichst bevölkerungsbasierte Studien. Details zur Suche in Medline und Embase, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, finden sich in Abschnitt 3.2.6. Aus den Inzidenz- und Prävalenzraten der eingeschlossenen 5 relevanten Einzelstudien wurden Spannen für Inzidenz und Prävalenz ermittelt. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen epidemiologischen Studien zusammen (Sortierung nach Erstautor).

Tabelle 3-4: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1)

N r	Studie	Design	Land	Population, Alter	Methoden	berichtete Prävalenz	berichtete Inzidenz
Dravet-Syndrom (DS)							
1	Bayat et al., 2015 [41]	Retrospektive Studie an Patienten des Danish Epilepsy Center Filadelfia in Dianalund mit DS aufgrund einer SCN1A Mutation. Alle SCN1A positiven Kinder in Dänemark wurden in die Studie miteinbezogen.	Dänemark	Basierend auf einer 6-Jahres Geburtskohorte von 2004 bis 2009 (3,5-13 Jahren); bei 388.207 Geburten traten 17 Fälle von DS mit SCN1A Begleitmutation und 3 negative Patienten auf.	Sanger Sequenzierung für SCN1A Mutationen; Dänische Registerdaten	1 von 22.000	1 von 19.410
2	Brun-klaus et al., 2012 [42]	Prospektiv gesammelte Daten einer UK Kohorte mit Dravet-Syndrom während eines 5-Jahreszeitraumes.	United Kingdom	355 Patienten mit Dravet-Syndrom von insgesamt 1.023 Individuen, die auf SCN1A Mutationen untersucht wurden zwischen November 2005 und Februar 2010.	Sanger Sequenzierung für SCN1A Mutationen	1 von 40.900 Geburten in UK mit SCN1A positivem DS und 1 von 28.600 für alle DS Fälle.	1 von 28.600 (unter der Annahme von 30 % der Fälle ohne SCN1A Mutation)
3	Rosander et al., 2015 [43]	Alle Neuropädiater an Universitäts- und Regionalkliniken wurden nach Informationen zu Patienten befragt, die das elektro-klinische Profil des Dravet-Syndroms erfüllen. Die Krankheit musste vor dem 1. Januar 2012	Schweden	1.386.000 schwedische Neugeborene; 42 erhielten die Diagnose Dravet-Syndrom	Schwedische Registerdaten	1 von 45.700	1 von 33.000

		festgestellt worden sein.					
4	Symonds et al., 2019 [44]	Prospektive epidemiologische Kohortenstudie	Schottland	Alle Kinder mit Epilepsie <36 Monate Lebensalter, gesammelt über einen Zeitraum von 3 Jahren. Angabe der Inzidenz pro Geburten.	Sequenzierung für SCN1A Mutationen		1 von 12.200
5	Wu et al., 2015 [45]	Retrospektive Kohortenstudie zu allen Kindern, die bei Kaiser Permanente Northern California zwischen 2007-2010 geboren wurden. Es wurden alle Patienten identifiziert, die >2 Anfallsbehandlungen im Alter unter 12 Monaten erhielten und die mit 24 Monaten antiepileptische Mittel verschrieben bekamen. Dieselben Daten wurden verwendet in: Krueger J, Berg AT. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. <i>Pediatr Neurol Briefs</i> . 2015 Dec;29(12):92.	USA	125.547 Neugeborene, von denen 8 die Diagnose Dravet-Syndrom erhielten.	Ein Kinderneurologe untersuchte alle Akteneinträge, um Kinder zu ermitteln, die 4 von 5 Diagnosekriterien für Dravet-Syndrom erfüllten.		1 von 15.700
1-5	Alle Studien	-	-	-	-	1 von 22.000 bis 1 von 45.700	1 von 12.200 bis 1 von 33.000

Quelle: [46], [44] aus Update-Suche 22.07.2019

Um aus diesen internationalen epidemiologischen Zahlen eine Schätzung für die Zielpopulation in Deutschland zu ermöglichen, muss noch berücksichtigt werden, dass die Inzidenz- und Prävalenzdaten sich auf pädiatrische Populationen beziehen. Entsprechend muss für die Prävalenz für die Gesamtpopulation in Deutschland die erhöhte Mortalität berücksichtigt werden.[14] Diese wurde mit 18 % basierend auf einer systematischen Übersichtsarbeit zur Mortalität bei Dravet-Syndrom angenommen.[11]

Für die Prävalenz ist neben der Mortalität von ca. 18 % im Kindesalter zu berücksichtigen, dass Epidyolex nur für Patienten ab 2 Jahren zugelassen ist: deshalb ergibt sich eine Patientenzahl von 81,211128 Millionen ohne Patienten unter 1-Jahr und 1-Jährige.[47] In einem weiteren Schritt wird berücksichtigt, dass von 82,7409 Millionen Bundesbürgern [48], etwa 72,229 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind [49], d.h. 87,30 %.

Für die Inzidenz beziehen sich die o.g. Zahlen auf die Neugeborenen, d.h. für Deutschland im Jahr 2017 insgesamt 784.901 Lebendgeborene (<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html>, Link überprüft 05.08.2019).

Tabelle 3-5: Zielpopulation für Dravet-Syndrom ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1)

Erkrankung	Patientenzahl Deutschland insgesamt	GKV-Patienten (87,30 % der Patienten)
Prävalenz * (1:22.000 bis 1:45.700))	1.457 - 3.027 *	1.958 [1.272 - 2.643]
Inzidenz # (1:12.200 bis 1:33.000)	24 - 64	39 [21 - 56]
* errechnet aus den gewichteten Werten in Tabelle 3-4. Prävalenz kalkuliert auf Gesamtpopulation Deutschland von 81,21 Mio ab 2 Jahren, reduziert um 18 % Anteil von Patienten mit frühen Todesfällen.[11] # Bezogen auf 784.901 Geburten in Deutschland GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Aufgrund der auch im Erwachsenenalter erhöhten Mortalität von Patienten mit Dravet-Syndrom ist dabei von einer Überschätzung auszugehen.[50-52] Eine verlässliche Quantifizierung der Reduktion an Lebenserwartung der Patienten im Erwachsenenalter ist jedoch nicht verlässlich möglich, weshalb keine Adjustierung erfolgt.

Zusammenfassend ergibt sich damit aus dem Literaturansatz für Deutschland eine Zielpopulation von 1.958 (Spannweite 1.272 bis 2.643) GKV-Patienten insgesamt.

Aus Gründen der Vollständigkeit werden die epidemiologischen Rahmencahlen hier tabellarisch kurz anhand von Literaturansatz 1 in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1)

	Prävalenz	Inzidenz
Dravet-Syndrom	1.457 - 3.027 Patienten	24 - 64 Patienten/Jahr
Alter / Mortalität	Etwa 18 % bis zum 18. Lebensjahr verstorben [11] Mindestens 5-6 Jahre Lebenszeitverlust [50-52]	
Geschlecht	Etwa balanciert	
Angegeben sind jeweils die bevölkerungsbasierten Schätzer.		

Ansatz 2: Ansatz basierend auf Krankenkassendaten

Es wurden Kassendaten der Jahre 2007 bis 2016 analysiert (rund 3 Millionen Versicherte). Für den primären Endpunkt Prävalenzschätzung erfolgte eine Alters- und Geschlechtsadjustierung, um möglichst hohe Repräsentativität für die deutsche GKV zu erreichen. Aufgrund eines fehlenden spezifischen ICD-10-Kodes für Dravet-Syndrom wurden Patienten identifiziert basierend auf folgenden Eigenschaften:

- Mindestens eine ICD-10 GM Diagnose G40.*
- Zusätzlich im selben Jahr oder später dokumentiert:
 - Therapie mit Stiripentol (überwiegend bei Dravet-Syndrom eingesetzt [53]) oder Dibro-Be mono
 - Therapie als Kombination von Valproinsäure und Clobazam mit weiteren Antiepileptika, wobei Patienten ausgeschlossen wurden, für die Natrium-Kanalblocker, spezifische Hirnpathologien oder andere Erkrankungsursachen per ICD dokumentiert waren.

Durch die Kombination von unspezifischer Diagnose und weitgehend spezifischer Medikation bzw. Medikationskombination werden wahrscheinliche Dravet-Patienten erfasst. Es wurden 160 solche Patienten identifiziert, für die 1.261 Beobachtungsjahre verfügbar waren.

Prävalenzschätzung

Es ergab sich eine standardisierte Prävalenzrate für das Jahr 2016 von 4,7 Patienten pro 100.000 Versicherte. Bei 72,229 Millionen Versicherten in der gesetzlichen

Krankenversicherung entspricht das 3.395 Patienten in Deutschland. Für alle Patienten in Deutschland entspricht das bei 82,7409 Millionen Bundesbürgern 3.889 Patienten.

Hierbei gibt es Faktoren, die für eine Überschätzung sprechen wie die verbleibende Unspezifität von ICD und auch der Anwendung von Kombinationstherapien. Eine Unterschätzung erscheint uns aufgrund der verwendeten breiten Einschlusskriterien weniger wahrscheinlich, kann aber auch nicht komplett ausgeschlossen werden. Die Angabe eines Intervalls zur quantitativen Abschätzung der Unsicherheit erscheint uns für diesen Ansatz als nicht sinnvoll möglich, so dass nur der ermittelte Punktschätzer angegeben wird.

Synthese der Ansätze 1 und 2

Die zwei verschiedenen Ansätze zur Ermittlung von Patientenzahlen in Deutschland führen im Überblick zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 3-7: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten

Methode	Literaturansatz (Ansatz 1)	Kassendaten-Ansatz (Ansatz 2)
Unterer Schätzer	1.272	-
Oberer Schätzer	2.643	3.395
Mittelwert	1.958	3.395

Basierend auf den beobachteten Spannweiten der verschiedenen Ansätze wird insgesamt eine Spannweite von 1.272 bis 3.395 als Schätzer für die GKV-Population mit Dravet-Syndrom verwendet (Mittel: 2.334).

In einem 2018 veröffentlichten Artikel wird unter differenzierter Berücksichtigung von Veränderungen der Diagnostik sowie Mortalität analog Ansatz 1 die Prävalenz von Dravet-Syndrom geschätzt. Dabei wird von der Inzidenz ausgegangen.[54] Im Ergebnis werden 13.721 Patienten für Europa bei einer Bevölkerung von 515.596.077 geschätzt.[54] Für Deutschland würde dies bei 82,7409 Millionen einer Prävalenz von 2.202 Patienten mit Dravet-Syndrom entsprechen. Bei hiervon 87,30 % GKV-Versicherten ergeben sich 1.922 Patienten für die Zielpopulation der GKV. Dieses Ergebnis stimmt sehr gut mit der hier ermittelten Spanne von 1.272 bis 3.395 Patienten überein.

Kombinationstherapie mit Clobazam

Das Anwendungsgebiet von Epidyolex ist gemäß Fachinformation „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“.[1] Entsprechend muss für die Zielpopulation die Kombination mit Clobazam geeignet berücksichtigt werden. Eine Verwendung der gesamten ermittelten Population mit Dravet-Syndrom als Zielpopulation wäre nicht sachgerecht, da zum einen Clobazam gemäß Fachinformation Abschnitt 4.3 verschiedene Gegenanzeigen hat [55] und zum anderen wird Clobazam als Benzodiazepin heute unter anderem wegen möglicher Enzephalopathie, Insensitivität der Patienten und Hypotonie zunehmend kritisch bei Dravet-Syndrom gesehen.[56]

Eine verlässliche Quantifizierung des Anteils von Patienten, die Epidyolex in Kombination mit Clobazam erhalten können, erscheint schwierig. Es ist bekannt:

- In der in Modul 4A für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie GWEP1424 war eine Vortherapie mit Clobazam kein Einschlusskriterium gewesen. Die meisten der eingeschlossenen Patienten hatten gemäß Studienbericht (Abschnitt 9.5.4. konkomitante Medikation im Sicherheitsanalyse-Set) jedoch Clobazam als eine Therapie erhalten: 68,8 % in der 10 mg/kg/Tag Behandlungsgruppe und 63,1 % in der Kontrollgruppe.
- In der durchgeführten Analyse deutscher Kassendaten fand sich bei nur 39 % der Patienten (62/160) eine medikamentöse Therapie unter Beteiligung von Clobazam.[34]

Es sollen jedoch alle potentiell für eine Therapie mit Clobazam in Frage kommenden Patienten für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen werden. Auf der Basis der nur bedingt in dieser Patientenpopulation relevanten Kontraindikationen von Clobazam wird für die Zielpopulation von Epidyolex in Kombinationstherapie mit Clobazam 90 % der Patienten mit Dravet-Syndrom als in Frage kommend herangezogen. Diese Annahme kann basierend auf den beobachteten Patientenzahlen eine Überschätzung darstellen.

Die für Dravet-Syndrom alleine ermittelten Spannweiten ergeben für die Zielpopulation damit für alle Patienten in Deutschland 1.311 bis 3.500 Patienten (0,9x1.457 bis 0,9x3.889), im Mittel 2.406 Patienten. Für die GKV ergeben sich für die Zielpopulation 1.145 bis 3.056 Patienten (0,9x1.272 bis 0,9x3.395 Patienten), im Mittel 2.101 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS)	Alle Patienten der Zielpopulation	Gering	2.101 Patienten [1.145 bis 3.056]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.5 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A (4.4.2 und 4.4.3) wurde der Zusatznutzen von Epidyolex für die in Tabelle 3-8 genannte Patientengruppe bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die Auswahl der Information erfolgte nach jeweils best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Therapieleitlinien wurden, wie in Abschnitt 3.1.3 dargestellt, basierend auf der systematischen Leitlinienrecherche der G-BA Beratung sowie Update-Suchen identifiziert. Es wurden insbesondere auch die Veröffentlichungen der deutschen Fachgesellschaften durchsucht: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (www.dgfe.org), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (www.dgn.org) (Suchdatum 13.12.2018). Als Suchwörter wurden jeweils Epilepsie oder Dravet oder Anfall/Anfälle verwendet. Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG (www.iqwig.de) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (www.g-ba.de) sowie des DIMDI (www.dimdi.de) nach diesen Suchworten (Suchdatum jeweils 13.12.2018) durchsucht.

Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen weitere Literaturquellen identifiziert. Zitierte Primärliteratur in den Leitlinien bzw. gefundene Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und herangezogen.

Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung basiert auf den bereits in der Suche zu Abschnitt 3.2.1 identifizierten Quellen.

Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Ein Überblick der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz wird – unter Zuhilfenahme des ICD-Katalogs und OPS-Katalogs des DIMDI (www.dimdi.de, Stand 12.10.2018) – basierend auf den Informationen des Statistischen Bundesamtes gegeben (www.destatis.de, Stand 12.10.2018).

Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Zunächst erfolgte eine systematische Literatursuche nach international relevanten Publikationen mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zu erhalten (Suchdatum 19.10.2018). Eingeschlossen wurden Studien, die eine repräsentative Aussage auf die Bevölkerung zulassen, d. h. möglichst bevölkerungsbasierte Studien. Details zur Suche, die in der Datenbank Medline durchgeführt wurde, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, sind im Folgenden dargestellt, sowie auch in Modul 5 abgelegt.[46] Am 22.07.2019 erfolgte eine Update-Suche, aus der für DS eine zusätzliche Quelle identifiziert wurde.[44]

Systematische Literatursuche zur Zielpopulation

Für die Ermittlung der Zielpopulation wurde nach Inzidenz und Prävalenz in der Datenbank PubMed systematisch gesucht. Es wurde kein Zeitfilter verwendet. Die Suchstrategie sowie Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation

Datenbankname: Medline		
Suchoberfläche: Pubmed		
Datum der Suche: 19.10.2018		
Zeitsegment: 1947-2018		
Suchfilter: Suchfilter für Epidemiologie analog Orpha.net http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf		
#	Suchterm	Trefferzahl
#1	epilepsy, myoclonic [MeSH Terms]	4354
#2	dravet syndrom* [Title/Abstract]	711
#3	myoclon*[Title/Abstract]	12761
#4	((epilep*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]) OR encephalopath*[Title/Abstract]	218240
#5	#3and#4	7392
#6	#1 or #2 or #5	9176
#7	lennox gastaut syndrome [MeSH Terms]	270
#8	spasms, infantile [MeSH Terms]	3282
#9	lennox syndrome*[Title/Abstract]	80
#10	lennox gastaut syndrome*[Title/Abstract]	1176
#11	(LGS[Title/Abstract]) OR SMEI[Title/Abstract]	1299
#12	infantile spasm*[Title/Abstract]	2258
#13	childhood onset epileps*[Title/Abstract]	197
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	6286
#15	#6 OR #14	14594
#16	(epidemiology or incidence or prevalence) [all fields]	2868206
#17	#16 AND #15	1568

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-10: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	I1: Patienten mit Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	E1: Keine Patienten mit Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
Indikation	I2: Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	E2: Kein Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
Endpunkte	I3: Epidemiologische Kenngrößen Inzidenz Prävalenz	E3: Keine epidemiologischen Kenngrößen berichtet
Publikationstyp	I4: Volltextpublikation	E4: Publikation, für die kein Volltext verfügbar ist (z.B. Konferenz-Abstracts, Letters)
Studiendesign	I5: epidemiologische Studie	E5: Einzelfälle, kleine Fallserien oder Studien, die nicht für die jeweilige Bevölkerung repräsentativ sind
Sprache	I6: Deutsch oder Englisch	E6: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	I7: Publikation mit Zusatz-information	E7: Publikation ohne Zusatzinformation

Im Folgenden ist das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt:

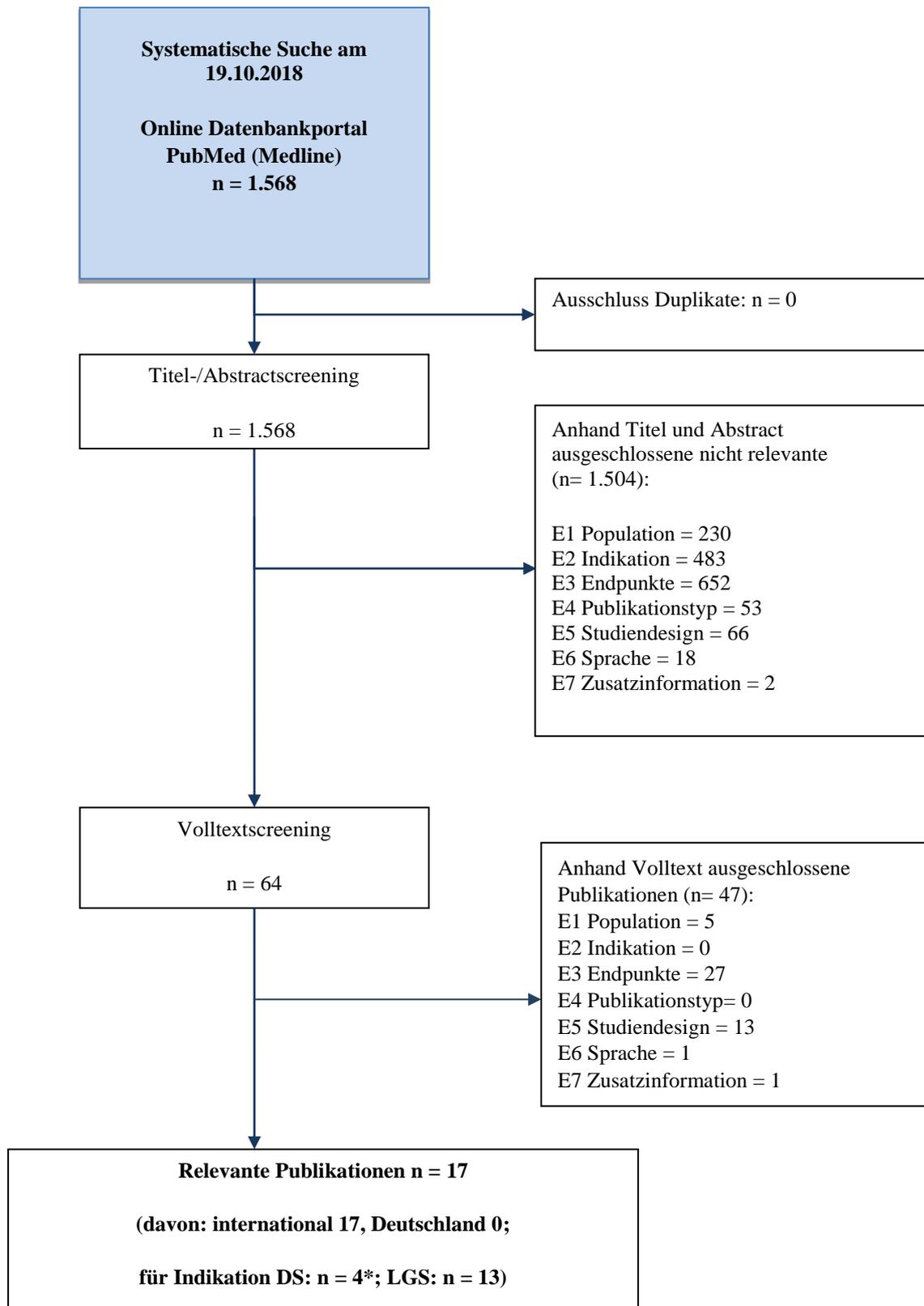


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation

* DS: n = 5 nach Update-Suche am 22.07.2019

Weiterhin wurden Deutschland-spezifische Daten auf der Basis von Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) von der Website des InEK (www.g-drg.de, Stand 25.03.2019) entnommen. Diese Daten erfassen nahezu vollständig alle stationären Krankenhaufälle in Deutschland. Angaben zur Verweildauer, Gewichtung und Diagnosen stammen ebenfalls von der Internetpräsenz des InEK. Als zugrundeliegende Kodierkataloge wurden der offizielle ICD-Katalog und OPS-Katalog des DIMDI verwendet (www.dimdi.de, Stand 10.07.2019).

Zusätzlich erfolgte eine Analyse von Kassendaten der Jahre 2007 bis 2016 (rund 3 Millionen Versicherte).[34] Für den primären Endpunkt Prävalenzschätzung erfolgte eine Alters- und Geschlechtsadjustierung, um möglichst hohe Repräsentativität für die deutsche GKV zu erreichen. Aufgrund eines fehlenden spezifischen ICD-10-Kodes für Dravet-Syndrom wurden Patienten auf der Basis von ICD und zusätzlich Therapie identifiziert.

Weitere Informationen zu Epidyolex wurden Modul 4A und den dort identifizierten Studien entnommen.

Zu Abschnitt 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Informationen dieses Abschnitts basieren auf den in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Daten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2019. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.
2. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:3-9.
3. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:18-34 e3.

4. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jun;43 Suppl 3:S13-8.
5. Guzzetta F. Cognitive and behavioral characteristics of children with Dravet syndrome: an overview. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:35-8.
6. Granata T. Comprehensive care of children with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:90-4.
7. ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
8. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome--from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia.* 2014 Jul;55(7):979-84.
9. Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology.* 2017 Mar 14;88(11):1037-44.
10. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:95-101.
11. Shmuelly S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav.* 2016 Nov;64(Pt A):69-74.
12. Novy J, Belluzzo M, Caboclo LO, Catarino CB, Yogarajah M, Martinian L, et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain.* 2013 Oct;136(Pt 10):3187-99.
13. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2017 Jan;58(1):17-26.
14. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):495-501.
15. Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2017 May;70:7-15.
16. Nabbout R, Auvin S, Chiron C, Irwin J, Mistry A, Bonner N, et al. Development and content validation of a preliminary core set of patient- and caregiver-relevant outcomes for

inclusion in a potential composite endpoint for Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Jan;78:232-42.

17. Strzelczyk A, Kalsik M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L, 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.* 2018 (online first).

18. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. DISCUSS Dravet - Key socioeconomic findings from a large multinational survey of Dravet syndrome caregivers [online]. 2017. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(17\)31033-4/fulltext](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(17)31033-4/fulltext).

19. Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, VanderVeen GR, Knupp KG, Gammaitoni A. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav.* 2018 Mar;80:152-6.

20. Brunklaus A, Dorris L, Zuberi SM. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Aug;52(8):1476-82.

21. Hoeymans N, van Lindert H, Westert GP. The health status of the Dutch population as assessed by the EQ-6D. *Qual Life Res.* 2005 Apr;14(3):655-63.

22. 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 Jan;60(1):63-72.

23. Stavem K, Bjornaes H, Lossius MI. Properties of the 15D and EQ-5D utility measures in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001 May;44(2-3):179-89.

24. Westerhuis W, Zijlmans M, Fischer K, van Andel J, Leijten FS. Coping style and quality of life in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *J Neurol.* 2011 Jan;258(1):37-43.

25. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia.* 1997 Mar;38(3):353-62.

26. Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, Bleasel AF, Bye AM. The health-related quality of life of children with refractory epilepsy: a comparison of those with and without intellectual disability. *Epilepsia.* 2001 May;42(5):621-8.

27. Neubauer BA, Gross S, Hahn A. Epilepsy in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Apr;105(17):319-27; quiz 27-8.

28. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015 Aug;56(8):1185-97.

29. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 18;5:CD010483.
30. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:72-5.
31. Steinhoff B, Bast T. *Vademecum Antiepilepticum 2019/2020: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.*; [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.desitin.de/fileadmin/user_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum_2019-2020.pdf.
32. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy currents.* 2018 Jul-Aug;18(4):260-8.Epub 2018/09/27.
33. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy currents.* 2018 Jul-Aug;18(4):269-78.Epub 2018/09/27.
34. Vilua Healthcare. *Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS.* 2019.
35. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015 Mar;44:104-9.
36. Geerlings RP, Aldenkamp AP, Gottmer-Welschen LM, de With PH, Zinger S, van Staa AL, et al. Developing from child to adult: Risk factors for poor psychosocial outcome in adolescents and young adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Oct;51:182-90.
37. Gray RA, Stott CG, Jones NA, Wright S. The Effect of Cannabidiol on Human CNS-Expressed Voltage-Gated Sodium Channels *Neurology*, vol. 88, no. 16 Supplement, p. P1.228[online]. 2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: http://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P1.228.
38. Whalley BJ, Bazetot M, Rosenberg E, Tsien R. A role of GPR55 in the antiepileptic properties of cannabidiol (CBD) (P2.277). *Neurology.* 2018;90(15 Supplement).
39. Whalley BJ, Gray RA, Stott CG, Jones NA. Antiseizure properties of cannabidiol (CBD) are attenuated in the absence of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors (S53.004). *Neurology.* 2018;90(15 Supplement).

40. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM 2019 Systematik Referenzfassung [online]. 2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/icd-10-gm/version2019/icd10gm2019syst-pdf.zip>.
41. Bayat A, Hjalgrim H, Moller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*. 2015 Apr;56(4):e36-9.
42. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2329-36.
43. Rosander C, Hallbook T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jul;57(7):628-33.
44. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019 Jul 13.
45. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics*. 2015 Nov;136(5):e1310-5.
46. o. A. Systematic Literature Search: Epidemiologic data on patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) from 2 years of age and older. 2018.
47. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre - Stichtag 31.12.2017 [online]. 2018. [Aufgerufen am 4.10.2019]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*.
48. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2018. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
49. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2019 - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
50. Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain*. 2004 Nov;127(Pt 11):2427-32.
51. Glover G, Williams R, Heslop P, Oyinlola J, Grey J. Mortality in people with intellectual disabilities in England. *J Intellect Disabil Res*. 2017 Jan;61(1):62-74.

52. Jennum P, Pickering L, Christensen J, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality of childhood- and adolescent-onset epilepsy: A controlled national study. *Epilepsy Behav.* 2017 Jan;66:80-5.
53. Desitin. Diacomit (Stiripentol) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010664>.
54. Auvin S, Irwin J, Abi-Aad P, Battersby A. The Problem of Rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease. *Value Health.* 2018 May;21(5):501-7.
55. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 3.2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.
56. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure.* 2017 Jan;44:58-64.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
Bestehende Therapien für „Epilepsie“				
Brivaracetam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
Carbamazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-3x täglich	kontinuierlich	365
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-4x täglich	kontinuierlich	365
Clonazepam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 3-4x täglich	kontinuierlich	365
Eslicarbazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365
Ethosuximid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1x bis mehrfach täglich	kontinuierlich	365
Felbamat	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-4x täglich	kontinuierlich	365
Gabapentin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 3x täglich	kontinuierlich	365
Kaliumbromid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-3x täglich	kontinuierlich	365
Lacosamid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
Lamotrigin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2x täglich	kontinuierlich	365
Levetiracetam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365

Mesuximid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich, verteilt auf mehrere Gaben am Tag	kontinuierlich	365
Oxcarbazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
Perampanel	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365
Phenobarbital	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
Phenytoin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2x täglich	kontinuierlich	365
Pregabalin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-3x täglich	kontinuierlich	365
Primidon	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-3x täglich	kontinuierlich	365
Rufinamid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
Stiripentol	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-3x täglich	kontinuierlich	365
Sultiam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 3x täglich	kontinuierlich	365
Topiramat	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
Valproinsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich mindestens 2x täglich	kontinuierlich	365
Vigabatin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2x täglich	kontinuierlich	365
Zonisamid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2x täglich	kontinuierlich	365
Ketogene Diät	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich	kontinuierlich	365
Epilepsiechirurgie	Alle Patienten der Zielpopulation	Einmalig	1 pro Patient insgesamt	einmalig stationär

Vagusnerv-Stimulation	Alle Patienten der Zielpopulation	Einmalig	1 pro Patient insgesamt	einmalig stationär
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlung mit Epidyolex

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“ angewendet.[1] Die Einnahme erfolgt zweimal täglich.[1]

Bestehende Therapien für „Epilepsie“

Brivaracetam wird gemäß Fachinformation zweimal täglich angewendet: „Die Dosis sollte auf zwei gleich große Dosen – eine am Morgen und eine am Abend – aufgeteilt werden.“[2]

Carbamazepin wird zwischen ein- und dreimal täglich angewendet.[3]

Bei Clobazam kann die Dosis gemäß Fachinformation ungeteilt oder in bis zu vier Einzeldosen aufgeteilt genommen werden: „Frisium 20 mg Tabs können in gleiche Dosen zu je 5 mg geviertelt werden. [...] Wird die Dosis über den Tag verteilt, sollte der höhere Dosisanteil am Abend eingenommen werden. Dosierungen bis zu 30 mg Clobazam können auch als abendliche Einmalgabe verordnet werden.“[4]

Clonazepam ist in der Erhaltungstherapie auf 3 bis 4 Einnahmen zu verteilen: „Die Tagesdosen sind auf 3 bis 4 Einzelgaben über den Tag zu verteilen.“[5]

Eslicarbazepin wird einmal täglich eingenommen.[6]

Ethosuximid wird einmal oder „verteilt auf mehrere Einzeldosen“ täglich eingenommen.[7]

Felbamat wird auf 2 bis 4 Einzelgaben täglich verteilt.[8]

Bei Gabapentin wird die Tagesgesamtdosis in der Epilepsiebehandlung in der Regel auf 3 Einzelgaben verteilt.[9]

Kaliumbromid wird in 2 bis 3 über den Tag verteilten Einzelgaben eingenommen.[10]

Lacosamid muss zweimal täglich (normalerweise einmal morgens und einmal abends) eingenommen werden.[11]

Lamotrigin wird einmal oder zweimal täglich verabreicht.[12]

Levetiracetam wird in der Regel 2-mal täglich eingenommen.[13]

Mesuximid: „Die Tagesdosis sollte auf mehrere Gaben am Tag verteilt werden und jeweils während einer Mahlzeit eingenommen werden.“[14]

Oxcarbazepin wird verteilt auf 2 Einzeldosen eingenommen.[15]

Perampanel wird als „orale Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen“.[16]

Phenobarbital ist aufgeteilt in 2 Tagesdosen einzunehmen.[17]

Phenytoin: die Erhaltungsdosis wird verteilt auf 1-2 Einzelgaben gegeben.[18]

Pregabalin wird „verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen“.[19]

Primidon: „Die Gabe der durchschnittlichen Erhaltungsdosis erfolgt üblicherweise in 2–3 Einzeldosen.“[20]

Rufinamid: „Die Einnahme soll zweimal täglich am Morgen und am Abend mit Wasser erfolgen und zwar aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen.“[21]

Stiripentol wird zweimal bis dreimal täglich eingenommen: „Die tägliche Dosis kann in 2 oder 3 Teildosen eingenommen werden.“[22]

Sultiam: „Die Tagesdosis sollte aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Sultiam möglichst auf drei Einzelgaben verteilt werden.“[23]

Bei Topiramamat wird die Gesamttagesdosis auf zwei Dosen verteilt.[24]

Valproinsäure: „Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden.“[25]

Vigabatrin wird ein- oder zweimal täglich eingenommen.[26]

Zonisamid wird ein- oder zweimal täglich eingenommen.[27]

Hinweis: Der Vertrieb von Retigabin wurde weltweit eingestellt, die Substanz wird deshalb nicht mehr aufgeführt.

Eine ketogene Diät wird in der Regel dauerhaft durchgeführt.[28-30]

Eine chirurgische Intervention bei Epilepsie ist in der Regel ein einmaliger chirurgischer Eingriff.[29, 31]

Für eine Vagusnerv-Stimulation erfolgt in der Regel ein einmaliger chirurgischer Eingriff.[32, 33]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Bestehende Therapien für „Epilepsie“			
Brivaracetam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Carbamazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-3x täglich	365
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-4x täglich	365
Clonazepam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 3-4x täglich	365
Eslicarbazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1x täglich	365
Ethosuximid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1x bis mehrfach täglich	365
Felbamat	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-4x täglich	365
Gabapentin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 3x täglich	365
Kaliumbromid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-3x täglich	365
Lacosamid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Lamotrigin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2x täglich	365
Levetiracetam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Mesuximid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich, verteilt auf mehrere Gaben am Tag	365
Oxcarbazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Perampanel	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1x täglich	365
Phenobarbital	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Phenytoin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2x täglich	365
Pregabalin	Alle Patienten der	Kontinuierlich 2-3x	365

	Zielpopulation	täglich	
Primidon	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-3x täglich	365
Rufinamid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Stiripentol	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2-3x täglich	365
Sultiam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 3x täglich	365
Topiramate	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Valproinsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich mindestens 2x täglich	365
Vigabatrin	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2x täglich	365
Zonisamid	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2x täglich	365
Ketogene Diät	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich	365
Epilepsiechirurgie	Alle Patienten der Zielpopulation	Einmalig	einmaliger stationärer Aufenthalt
Vagusnerv-Stimulation	Alle Patienten der Zielpopulation	Einmalig	einmaliger stationärer Aufenthalt
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	365	5 mg/kg [10 mg/kg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 6,5 Flaschen bis 24,46 Flaschen (141 mg bis 670 mg/Tag, max. Haltbarkeit 8 Wochen) DDD = noch nicht festgelegt
Bestehende Therapien für „Epilepsie“				
Brivaracetam	Alle Patienten der Zielpopulation	365	50mg [100 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (730 Tabletten a 50 mg) DDD=0,1 g =100 mg
Carbamazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	365	200-400 mg* [400-1.200 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 73-438 DDD (365 Tabletten a 200 mg bis 1.095 Tabletten a 400 mg) DDD=1 g =1.000 mg
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	365	5-40 mg* [4,23-80 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91,5-1.460 DDD (183 Tabletten a 10 mg – geteilt- bis 1.460 Tabletten a 20 mg) DDD=20 mg
Clonazepam	Alle Patienten der Zielpopulation	365	1 bis 2 Topfen – 2 mg [5 bis 10 Topfen=0,5-1mg; 8 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 22,8-365 DDD (7,3 Tropfflaschen bis 1.460 Tabletten a 2 mg) DDD=8 mg, 3 mg Kinder
Eslicarbazepin	Alle Patienten der	365	800-1.200 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91,3-365 DDD

	Zielpopulation			(365 Tabletten a 200 mg bis 365 Tabletten a 800 mg) DDD=0,8 g =800 mg
Ethosuximid	Alle Patienten der Zielpopulation	365	282-1.500 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 82,3-438 DDD (12,9 Tropfflaschen a 50 ml bis 2.190 Tabletten a 250 mg) DDD=1,25 g =1.250 mg
Felbamat	Alle Patienten der Zielpopulation	365	317,25-1.200 mg [634,5- 3.600 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 48,2-547,5 DDD (8,4 Flaschen a 230 ml bis 2.190 Tabletten a 600 mg) DDD=2,4 g =2.400 mg
Gabapentin	Alle Patienten der Zielpopulation	365	100-1.200 mg [352,5-3.600 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 71,5-730 DDD (1.460 Kapseln a 100 mg bis 2.190 Tabletten a 600 mg) DDD=1,8 g =1.800 mg
Kaliumbromid	Alle Patienten der Zielpopulation	365	282-2.000 mg* [564-4.000 mg]	(365 Tabletten a 850 mg bis 1.825 Tabletten a 850 mg) Keine DDD festgelegt
Lacosamid	Alle Patienten der Zielpopulation	365	100-200 mg [200-400 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 243,3-486,7 DDD (730 Tabletten a 100 mg bis 730 Tabletten a 200 mg) DDD=0,3 g =300 mg
Lamotrigin	Alle Patienten der Zielpopulation	365	25-400 mg [25-400 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 30,4-486,7 DDD (365 Tabletten a 25 mg bis 730 Tabletten a 200 mg) DDD=0,3 g =300 mg
Levetiracetam	Alle Patienten der Zielpopulation	365	423-1.500 mg [846-3.000 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 243,3-730 DDD (10,3 Durchstechflaschen a

				300 ml bis 1.460 Tabletten a 750 mg) DDD=1,5 g =1.500 mg
Mesuximid	Alle Patienten der Zielpopulation	365	133,95 [1x]-600* mg [133,95-1.200 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 60,8-486,7 DDD (365 Tabletten a 150 mg bis 1460 Tabletten a 300 mg) DDD=0,9 g =900 mg
Oxcarbazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	365	212-1.200 mg [423-2.400 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 164,3-876 DDD (365 Tabletten a 150 mg+365 Tabletten a 300mg bis 1460 Tabletten a 600 mg) DDD=1 g =1.000 mg
Perampanel	Alle Patienten der Zielpopulation	365	4-12 mg [4-12 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 182,5-547,5 DDD (365 Tabletten a 4 mg bis 365 Tabletten a 8 mg+365 Tabletten a 4mg) DDD=8 mg
Phenobarbital	Alle Patienten der Zielpopulation	365	14,1-268,0 mg [14,1-268,0 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 54,8-1.095 DDD (365 Tabletten a 15 mg bis 1095 Tabletten a 100 mg) DDD=0,1 g =100 mg
Phenytoin	Alle Patienten der Zielpopulation	365	28,2-300 mg [28,2-300 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 61-365 DDD (183 Tabletten a 100 mg bis 1095 Tabletten a 100 mg) DDD=0,3 g =300 mg
Pregabalin	Alle Patienten der Zielpopulation	365	75-300 mg* [150-600 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91,3-365 DDD (730 Tabletten a 75 mg bis 730 Tabletten a 300 mg) DDD=0,3 g =300 mg

Primidon	Alle Patienten der Zielpopulation	365	250-750 mg [500-1.500 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 146-438 DDD (730 Tabletten a 250 mg bis 2.190 Tabletten a 250 mg) DDD=1,25 g =1.250 mg
Rufinamid	Alle Patienten der Zielpopulation	365	300-1.200 mg [600-2.400 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 156,4-625,7 DDD 365 Tabletten a 400 mg + 365 Tabletten a 200 mg bis 2.190 Tabletten a 400 mg) DDD=1,4 g =1.400 mg
Stiripentol	Alle Patienten der Zielpopulation	365	705-3.350 mg [705-3.350 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 273,8-1.186,3 DDD (730 Hartkapseln a 500 mg + 365 Kapseln/Pulver a 250 mg bis 2.190 Hartkapseln/Pulver a 500 mg+365 Kapseln a 250 mg) DDD=1 g =1.000 mg
Sultiam	Alle Patienten der Zielpopulation	365	25-212,5 mg [70,5-670 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 68,4-581,7 DDD (547,5 Tabletten a 50 mg bis 1.095 Tabletten a 200 mg+547,5 Tabletten a 50 mg) DDD=0,4 g =400 mg
Topiramate	Alle Patienten der Zielpopulation	365	35,25-200 mg [70,5-400]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 121,7-486,7 DDD (730 Tabletten a 50 mg bis 730 Tabletten a 200 mg) DDD=0,3 g =300 mg
Valproinsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	365	150 [3x]-1050 mg* [423-2.100 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 109,5-511 DDD (9,125 Flaschen a 60 ml bis 2.190 Tabletten a 300 mg+730 Tabletten a 150 mg) DDD=1,5 g =1.500 mg
Vigabatrin	Alle Patienten	365	0,5-3 g	Jahresdurchschnittsverbrauch:

	der Zielpopulation		[0,5-3 g]	60,8-547,5 DDD (365 Beutel a 500 mg bis 2.190 Tabletten a 500 mg) DDD=2 g =2.000 mg
Zonisamid	Alle Patienten der Zielpopulation	365	84,6-500 mg [84,6-500 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91,3-456,3 DDD (730 Hartkapseln a 50 mg bis 1.825 Hartkapseln a 100 mg) DDD=0,4 g =400 mg
Ketogene Diät	Alle Patienten der Zielpopulation	365	kontinuierlich	Täglich kontinuierlich, Kosten patientenindividuell unterschiedlich
Epilepsiechirurgie	Alle Patienten der Zielpopulation	einmaliger stationärer Aufenthalt	1 (stationäre Operation)	ein Krankenhausaufenthalt (vergütet nach DRG B20D, ggf. B20B und B20A) einmalige Behandlung
Vagusnerv-Stimulation	Alle Patienten der Zielpopulation	einmaliger stationärer Aufenthalt	1 (stationäre Operation)	ein Krankenhausaufenthalt (vergütet nach DRG B19B) einmalige Behandlung
<p>DDD = Daily defined Dose, DRG = Diagnosis Related Groups [] = In eckigen Klammern werden ergänzend die Tagesdosen angegeben. Bei Intervallen zur Gabehäufigkeit wird die jeweils niedrigste Gabehäufigkeit angegeben. *Es wurden zur besseren Vergleichbarkeit 2 Gaben pro Tag angegeben.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die DDD-Angaben wurden jeweils dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen.[34]

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Dosierungen für Kinder und Jugendliche werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweichen bzw. von der Spanne nicht umfasst ist. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wird

verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt. Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Wo gemäß Fachinformation möglich und sinnvoll, wurden auch teilbare Tabletten herangezogen. Das geschilderte Vorgehen ist analog zu dem des G-BA in den Entscheidungen zu Perampnol [35] und Brivaracetam [36].

Körpergewicht bei Dravet Syndrom

Für das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten mit Dravet-Syndrom ist zu berücksichtigen, dass viele Patienten als Kinder behandelt werden, von denen etwa 18 % das Erwachsenenalter nicht erreichen. Die meisten Patienten (73 %) versterben hierbei vor dem Alter von 10 Jahren.[37] Wenn keine formale Einschränkung des Behandlungsalters besteht, wird dennoch für die Berechnung von gewichtsabhängigen Dosierungen sowohl die Dosierung für Kinder als auch für angehende Erwachsene für die Darstellung der Spanne verwendet:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt.[38] Im Fall von gewichtsabhängigen Maßen wurde für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten einerseits das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern mit 2 Jahren (14,1 kg) und andererseits das der 17 bis < 18 Jährigen (67,0 kg) zugrunde gelegt (zitiert aus gestaltbarer Tabelle „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“: http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=13007388&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=4&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=N&p_janein=J; Link überprüft 05.08.2019).

Behandlung mit Epidyolex

Gemäß Fachinformation ist für Epidyolex die empfohlene Startdosis 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) für 1 Woche. Danach soll die Dosis auf eine therapeutische Dosierung von 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg) erhöht werden. Basierend auf dem individuellen Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosierung bis zu einer maximalen Dosierung von 10 mg/kg zweimal täglich (20 mg/kg/Tag) gesteigert werden.[1]

Die Untergrenze der Dosisspanne für Epidyolex pro Behandlungstag mit 141 mg ergibt sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern mit 2 Jahren (14,1 kg), wohingegen die Obergrenze der Dosisspanne mit 670 mg sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht

der 17 bis < 18 Jährigen (67 kg) ableitet. Es wurde dabei jeweils von einer Dosis von 10 mg/kg pro Tag ausgegangen, da dies die in der Fachinformation empfohlene Dosis ist.[1]

Eine Flasche Epidyolex orale Lösung enthält 100ml von 100mg/ml Epidyolex, d.h. 10.000 mg Epidyolex.[1] Aufgrund der maximalen Haltbarkeit einer geöffneten Flasche Epidyolex von 8 Wochen [1] liegt die jährliche Untergrenze bei 6,5 Flaschen.

Eine DDD für Epidyolex oral ist noch nicht festgelegt, jedoch eine DDD von 42 mg für sublinguale Gabe.[34]

Bestehende Therapien für „Epilepsie“

Für Brivaracetam wird eine Erhaltungsdosis von 100 mg/Tag bzw. 2 mg/kg/Tag empfohlen, aufgeteilt in zwei gleiche Dosen. Ab 50kg Körpergewicht kann die Dosis von 50mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden.[2] Es wurde eine mittlere Dosis von 100 mg angenommen.[36]

Die Erhaltungsdosis von Carbamazepin beträgt bei Kindern bis 10 Jahren 200 mg ein- bis dreimal täglich. Bei Erwachsenen 200-400 mg dreimal täglich. [3] Die Dosierung von 10-20 mg Carbamazepin/kg Körpergewicht und Tag für Kinder [3] ist in diesen angegebenen Spannen weitgehend enthalten.

Bei Clobazam wird bei Kindern ab 6 Jahren eine Erhaltungsdosis von 0,3 bis 1,0 mg/kg angegeben, bei Erwachsenen bis 80 mg/Tag. [4] Damit ergibt sich als Untergrenze bei 14,1 kg Körpergewicht eine Erhaltungsdosis von 4,23 mg/Tag: die 10 mg Tabletten können gemäß Fachinformation geteilt werden, so dass sich 5 mg als minimal mögliche Gabe ergibt.

Für Clonazepam liegt die Tagesdosis in Erhaltungstherapie bei Säuglingen bei 5 bis 10 Tropfen (1 Tropfen=0,1mg, 1ml=25 Tropfen), d.h. 0,5 bis 1 mg. Für Erwachsene werden 4 bis 8 mg Tagesdosis angegeben, d.h. bei Verteilung auf 4 Einzelgaben 4x2 mg Tabletten maximal.[5] Eine Tropfflasche enthält 10 ml, d. h. 250 Tropfen.

Die Erhaltungsdosis für Eslicarbazepin liegt bei Erwachsenen bei 800 bis 1.200 mg täglich. Für Kinder werden eine Titration von 10 mg/kg und Tag auf bis 30 mg/kg pro Tag empfohlen.[6] Damit ergibt sich bei 14,1 kg Körpergewicht eine minimale Erhaltungsdosis von 141 mg/Tag. Dies liegt unter der minimalen Dosierung von 200 mg Tabletten bzw. über den verfügbaren 100 mg bei Teilung. Es wird deshalb eine minimale Dosis von 200 mg angenommen. Gemäß Fachinformation sind die Tabletten in gleiche Dosen teilbar.[6]

Für Ethosuximid wird für Kinder bis 6 Jahren Lösung zum Einnehmen empfohlen: 20mg/kg pro Tag (ca. 5 Tropfen pro 5 kg; 1 g Lösung=ca. 32 Tropfen=ca. 500 mg Ethosuximid; Tropfflasche: 50 ml). Bei Erwachsenen und Kinder über 6 Jahren ist die Erhaltungsdosis 1.000-1.500 mg pro Tag.[7] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergibt sich eine Erhaltungsdosis von 282 mg/Tag, d. h. ca. 18 Tropfen pro Tag.

Felbamat wird bis 14 Jahre maximal als Erhaltungsdosis in 45mg/kg/Tag dosiert. Gemäß Dosiertabelle der Fachinformation sind dies bei 14 kg Körpergewicht 5,3 ml über den Tag verteilt.[8] 5 ml Saft enthalten 600 mg Felbamat, eine Flasche enthält 230 ml. Für Erwachsene und Kinder ab 14 Jahren liegt die maximale Erhaltungsdosis bei 3.600 mg/Tag, aufgeteilt auf 3 bis 4 Einzelgaben.[8]

Bei Gabapentin liegt bei Kindern ab 6 Jahren die wirksame Dosis pro Tag bei 25 bis 35 mg/kg. Bei Erwachsenen liegt die wirksame Dosis zwischen 900 und 3.600 mg/Tag.[9] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergibt sich damit eine Tagesdosis von minimal 352,5 mg.[9] Aufgrund der Aufteilung in 3 Einzeldosen pro Tag werden 100 mg Hartkapseln herangezogen.

Die Erhaltungsdosis von Kaliumbromid liegt für Kinder bei 40-70 mg/kg, d. h. ½ bis 4 Tabletten a 850 mg pro Tag.[10] Für Erwachsene gibt die Fachinformation 30-50 mg/kg und bis 4.000 mg täglich als Erhaltungsdosis an (bis 4½ Tabletten). Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich bei 40 mg/kg minimal 564 mg pro Tag. Kaliumbromidtabletten sind teilbar und können gemäß Fachinformation auch aufgelöst werden, so dass variable Dosierungen möglich sind.[10]

Für Lacosamid liegt die maximal empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten <40kg bei 12 mg/kg und Tag, bis 50 kg bei 10 mg/kg. Für Erwachsene werden pro Tag als Maximaldosis 400 mg als Zusatztherapie und 600 mg in Monotherapie angegeben.[11] Aufgrund der Therapiesituation bei Dravet-Syndrom wird von einer Kombinationstherapie ausgegangen. Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich bei 12 mg/kg minimal 169,2 mg pro Tag.

Für Lamotrigin wird für Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren pro Tag eine Erhaltungsdosis in Kombinationstherapie mit Valproat von 1-5mg/kg und ohne Valproat von 5-15 mg/kg (mit Induktoren der Glucuronidierung) bzw. 1-10 mg/kg (ohne Induktoren der Glucuronidierung) angegeben. Für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren werden 100-200 bzw. 200-400 mg maximale Erhaltungstherapie verwendet.[12] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich bei 1 mg/kg minimal 14,1 mg pro Tag. Gemäß Fachinformation können die Tabletten suspendiert werden, so dass variable Dosierungen zur Einnahme möglich sind.

Für Levetiracetam beträgt die Erhaltungsdosis als Zusatzbehandlung für Kinder im Alter von 4-11 Jahren bis zu 30 mg/kg zweimal täglich. Für Kinder unter 4 Jahren liegen keine ausreichenden Daten für eine Angabe in der Fachinformation vor. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bzw. ab 50 kg Körpergewicht erhalten bis zu 1.500 mg zweimal täglich.[13] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich – unter Annahme der gewichtsabhängigen Dosierung wie bei älteren Kindern von 30 mg/kg zweimal täglich – minimal 423 mg zweimal am Tag. Eine Flasche Lösung zum Einnehmen 100 mg/ml mit 300 ml enthält 30.000 mg Levetiracetam zur oralen Verwendung.[13, 39]

Mesuximid: es wird eine Erhaltungsdosis von 9,5 bis 11 mg/kg und Tag „im Allgemeinen [...] ausreichend“ angegeben. Des Weiteren werden 1.200 mg Mesuximid (8 Hartkapseln

150mg bzw. 4 Hartkapseln 300mg) in der Fachinformation angegeben.[14] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich bei 9,5 mg/kg minimal 133,95 mg pro Tag.

Für Oxcarbazepin beträgt die Erhaltungsdosis als Zusatzbehandlung für Kinder 30-46 mg/kg und Tag. Die Erhaltungsdosis für Erwachsene liegt zwischen 600 mg und 2.400 mg Oxcarbazepin/Tag.[15] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich rechnerisch bei 30 mg/kg minimal 423 mg pro Tag (eine Gabe wird gemäß Fachinformation bei Kindern bis 6 Jahren nicht empfohlen).

Perampanel wird als Zusatztherapie ab 12 Jahren in einer Erhaltungsdosierung gemäß Fachinformation von je nach Anfallsform bis zu 8mg (generalisierte tonisch-klonische Anfälle) bzw. 4-12 mg (fokale Anfälle) täglich empfohlen.[16]

Phenobarbital wird für Kinder mit 3-4 mg/kg Körpergewicht und Erwachsene mit 1-3 mg/kg Körpergewicht und Tag dosiert. Die maximale Einzeldosis für Erwachsene beträgt 400 mg je Gabe und insgesamt pro Tag 800 mg.[17] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich rechnerisch bei 1 mg/kg minimal 14,1 mg pro Tag. Bei einem Gewicht von 67,0 kg ergeben sich maximal bei 4 mg/kg je Tag 268 mg.

Für Phenytoin liegt für Kinder bis zum 12. Lebensjahr die Erhaltungsdosis bei täglich 2 mg/kg. Für Erwachsene werden in der Fachinformation 300 mg angegeben.[18] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich rechnerisch bei 2 mg/kg minimal 28,2 mg pro Tag. Gemäß Fachinformation darf die 100 mg Tablette in vier gleiche Teile geteilt werden.[18] Entsprechend sind für Kinder 50 mg pro Tag möglich.

Für Pregabalin wird in der Fachinformation angegeben: „Die Höchstdosis von 600 mg täglich kann nach einer weiteren Woche erreicht werden.“[19] Allgemein wird eine Dosis zwischen 150 und 600 mg täglich angegeben. Für Kinder unter 12 Jahren und Jugendliche bis 18 Jahren werden in der Fachinformation explizit keine Dosierungsempfehlungen gegeben.[19]

Für Primidon wird eine durchschnittliche Erhaltungsdosis von 20 mg/kg bei Kindern und Erwachsenen 15 mg/kg und Tag angegeben. In der Fachinformation werden ausführend 500-750 mg für Kinder von 2-5 Jahren bis 750-1.500 mg täglich für Kinder über 9 Jahren und Erwachsene angegeben.[20]

Für Rufinamid wird für Kinder ab 4 Jahren und Körpergewicht unter 30 kg eine maximal empfohlene Dosis von 1.000 mg/Tag angegeben, wenn kein Valproat gleichzeitig eingenommen wird, sonst 600 mg/Tag. Für Patienten mit einem Mindestgewicht von 30 kg werden in der Gewichtsgruppe 50,1-70,0 kg als Höchstdosis 2.400 mg pro Tag angegeben.[21] Gemäß Fachinformation können die Tabletten in gleiche Dosen geteilt werden.

Die empfohlene Dosis von Stiripentol liegt bei 50 mg/kg und Tag (in Verbindung mit Clobazam und Valproat).[22] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich rechnerisch bei 50 mg/kg 705 mg pro Tag. Bei einem Gewicht von 67,0 kg ergeben sich je Tag 3.350 mg.

Für Sultiam wird eine tägliche Erhaltungsdosis von 5 bis 10 mg/kg angegeben, aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Sultiam möglichst auf drei Einzelgaben verteilt.[23] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich rechnerisch bei 5 mg/kg 70,5 mg pro Tag. Bei einem Gewicht von 67,0 kg ergeben sich bei 10 mg/kg je Tag 670 mg. Die Filmtabletten mit 50/100/200 mg können gemäß Fachinformation in 4 gleiche Dosen geteilt werden.[23]

Die Zieldosis von Topiramate bei Kindern (über 6 Jahren) beträgt 2,0 mg/kg und Tag in Monotherapie und in Kombinationstherapie bei Kindern ab 2 Jahren bei 5 bis 9 mg/Tag. Bei Erwachsenen beträgt die Zieldosis 100 mg bis 200 mg/Tag, in Kombinationstherapie 200-400 mg, maximal 500 mg/Tag. Die Gesamttagesdosis wird auf zwei Dosen verteilt.[24] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich rechnerisch bei 5 mg/kg 70,5 mg pro Tag.

Valproinsäure: Die mittlere Tagesdosis in Monotherapie beträgt (während der Langzeitbehandlung) für Erwachsene und ältere Patienten im Allgemeinen 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht, für Jugendliche 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht und für Kinder 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht.[25] Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten gemäß Fachinformation vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung) verwendet werden. Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich rechnerisch bei 30 mg/kg 423 mg pro Tag. Bei einem Gewicht von 67,0 kg ergeben sich bei 20 mg/kg je Tag 1.340 mg. Gemäß Fachinformation werden erläuternd tabelliert für Erwachsene 1.200-2.100 mg/Tag durchschnittliche Dosis angegeben, d. h. 3-4 Tabletten a 500 mg.[25] Die 2.100 mg/Tag werden entsprechend als höchste Erhaltungsdosis dargestellt. Für Kinder wird die gemäß Fachinformation zu bevorzugende 300 mg/ml Lösung (1 ml=300 mg), 1 Flasche=60 ml, herangezogen, wobei minimal 0,5 ml Intervalle möglich sind. Eine 60 ml Flasche enthält 18.000 mg Valproinsäure.

Als Erhaltungsdosis von Vigabatrin werden bei 10-15 kg Körpergewicht 0,5-1 g/Tag empfohlen, bei >50 kg und für Erwachsene 2-3 g/Tag.[26] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht sind entsprechend minimal 0,5 g pro Tag die Erhaltungsdosis. Es stehen Beutel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen für Kinder zur Verfügung, die für die Minimaldosierung (Kinder ab 2 Jahren) angegeben wurden.

Die Erhaltungsdosis von Zonisamid beträgt für Kinder von 20 bis 55 kg Körpergewicht bei 6 bis 8 mg/kg und Tag, für Erwachsene 300-500 mg pro Tag.[27] Für Kinder mit 14,1 kg Körpergewicht ergeben sich rechnerisch bei 6 mg/kg 84,6 mg pro Tag.

Eine ketogene Diät wird in der Regel dauerhaft durchgeführt.[28, 29] Die Kosten hierfür sind patientenindividuell unterschiedlich, auch wenn diese teilweise gemäß § 43 SGB V zulasten der Krankenkassen erfolgen.

Eine chirurgische Intervention bei Epilepsie ist in der Regel ein einmaliger chirurgischer Eingriff.[29, 31] Die für Dravet-Syndrom zutreffende ICD ist die G40.4.[40] Die in der Regel

durchgeführte Callostomie ist über den OPS 5-013.73 verschlüsselbar.[41] Ein entsprechender Eingriff (Callostomie) wird entsprechend (jeweils unabhängig vom Alter) in die DRG B20D eingruppiert.[42] Erfolgt eine stereotaktische Operation, so trifft die OPS 5-014.4 zu.[41] Die Resultierende DRG ist die B20A bzw. B20B, je nach Patientenalter.

Die Vagusnerv-Stimulation wird über die OPS 5-059.84 kodiert [41], die für Dravet-Syndrom zutreffende ICD ist die G40.4.[40] Ein entsprechender Eingriff wird – unabhängig vom Alter – mit der DRG B19B vergütet.[42]

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Epidyolex	Epidyolex 100 mg/ml orale Lösung 100 ml Flasche: 1.431,64 € (PZN 15609907)	1.351,21 € [1,77 €; 78,66 €]
Bestehende Therapien für „Epilepsie“		
Brivacetam	299,86 € (50mg, 168 Stück, PZN 12482553: Briviact®)	275,24 € [1,77 €; 22,85 €]
Carbamazepin	23,51 € (200 mg, 200 Stück, Festbetrag) 40,35 € (400 mg, 200 Stück, Festbetrag)	20,75 € [1,77 €; 0,99 €] 36,26 € [1,77 €; 2,32 €]
Clobazam	18,87 € (10 mg, 50 Stück, PZN 02012935: Frisium®) 23,59 € (20 mg, 50 Stück, PZN 03333593: Frisium®)	16,48 € [1,77 €; 0,62 €] 20,82 € [1,77 €; 1,00 €]
Clonazepam	18,15 € (10 ml, Tropfflasche, PZN 001874439: Rivotril®) 34,96 € (2 mg, 100 Stück, PZN 02353582: Rivotril®)	15,98 € [1,77 €; 0,40 €] 31,29 € [1,77 €; 1,90 €]
Eslicarbazepin	114,64 € (200 mg, 60 Stück, PZN 13333074: Zebinix®) 632,93 € (800 mg, 90 Stück, PZN 06940477: Zebinix®)	107,12 € [1,77 €; 5,74 €] 596,73 € [1,77 €; 34,43 €]
Ethosuximid	25,00 € (50 ml, Tropfflasche, PZN 00251216: Ethosuximid-neuraxpharm®) 82,46 € (250 mg, 200 Stück, PZN 13157022: Ethosuximid-neuraxpharm®)	22,12 € [1,77 €; 1,11 €] 77,30 € [1,77 €; 3,39 €]
Felbammat	179,43 € (230 ml, Suspension zum Einnehmen, PZN 06159227: Taloxa Saft®) 389,24 € (600 mg, 100 Stück, PZN 06159196: Taloxa®)	168,33 € [1,77 €; 9,33 €] 366,53 € [1,77 €; 20,94 €]
Gabapentin	17,48 € (100 mg, 100 Stück, Festbetrag) 107,96 € (600 mg, 200 Stück, Festbetrag)	15,20 € [1,77 €; 0,51 €] 98,52 € [1,77 €; 7,67 €]
Kaliumbromid	32,23 € (850 mg, 60 Stück, PZN 04648235: Dibro-BE mono®)	29,28 € [1,77 €; 1,18 €]

Lacosamid	462,60 € (100 mg, 168 Stück, PZN 03688072: Vimpat®) 759,71 € (200 mg, 168 Stück, PZN 01174185: Vimpat®)	425,11 € [1,77 €; 35,72 €] 716,49 € [1,77 €; 41,45 €]
Lamotrigin	22,78 € (25 mg, 200 Stück, Festbetrag) 126,47 € (200 mg, 200 Stück, Festbetrag)	20,08 € [1,77 €; 0,93 €] 115,57 € [1,77 €; 9,13 €]
Levetiracetam	94,43 € (300 ml, 100 mg/ml Saft zum Einnehmen, Festbetrag) 89,37 € (750 mg, 200 Stück, Festbetrag)	86,06 € [1,77 €; 6,60 €] 81,40 € [1,77 €; 6,20 €]
Mesuximid	64,02 € (150 mg, 100 Stück, PZN 02498197: Petinutin®) 88,71 € (300 mg, 100 Stück, PZN 00796588: Petinutin®)	59,31 € [1,77 €; 2,94 €] 82,64 € [1,77 €; 4,30 €]
Oxcarbazepin	52,09 € (150 mg, 200 Stück, Oxcarbazepin-neuraxpharm: PZN 09519465) 91,80 € (300 mg, 200 Stück, Oxcarbazepin-neuraxpharm: PZN 09519502) 171,53 € (600 mg, 200 Stück, Oxcarbazepin-neuraxpharm: PZN 09519548)	47,07 € [1,77 €; 3,25 €] 83,64 € [1,77 €; 6,39 €] 157,06 € [1,77 €; 12,70 €]
Perampanel	365,56 € (4 mg, 98 Stück, PZN 10709633: Fycompa®) 365,56 € (8 mg, 98 Stück, PZN 10709685: Fycompa®)	344,15 € [1,77 €; 19,64 €] 344,15 € [1,77 €; 19,64 €]

Phenobarbital	31,44 € (15 mg, 100 Stück, Phenobarbital-neuraxpharm: PZN 06707290) 36,50 € (100 mg, 100 Stück, Phenobarbital-neuraxpharm: PZN 06707321)	28,70 € [1,77 €; 0,97 €] 33,31 € [1,77 €; 1,42 €]
Phenytoin	15,22 € (100 mg, 100 Stück, Festbetrag)	13,12 € [1,77 €; 0,33 €]
Pregabalin	52,44 € (75 mg, 100 Stück, Festbetrag) 116,83 € (300 mg, 100 Stück, Festbetrag)	47,39 € [1,77 €; 3,28 €] 106,69 € [1,77 €; 8,37 €]
Primidon	16,93 € (250 mg, 50 Stück, Festbetrag)	14,69 € [1,77 €; 0,47 €]
Rufinamid	78,33 € (200 mg, 50 Stück, Inovelon®: PZN 00361471) 549,85 € (400 mg, 200 Stück, Inovelon®: PZN 00553087)	72,83 € [1,77 €; 3,73 €] 518,25 € [1,77 €; 29,83 €]
Stiripentol	259,38 € (250 mg, 60 Stück, Diacomit®: PZN 00724962) 478,19 € (500 mg, 60 Stück, Diacomit®: PZN 00724979)	243,86 € [1,77 €; 13,75 €] 450,55 € [1,77 €; 25,87 €]
Sultiam	75,60 € (50 mg, 200 Stück, Sultiam-neuraxpharm®: PZN 12547407) 209,00 € (200 mg, 4,50 Stück, Sultiam-neuraxpharm®: PZN 12547459)	70,76 € [1,77 €; 3,07 €] 191,57 € [1,77 €; 15,66 €]
Topiramot	83,34 € (50 mg, 200 Stück, Festbetrag) 267,50 € (200 mg, 200 Stück, Festbetrag)	75,85 € [1,77 €; 5,72 €] 245,44 € [1,77 €; 20,29 €]
Valproinsäure	21,63 € (60 ml, Lösung zum Einnehmen, Festbetrag) 24,55 € (150 mg, 200 Stück, Festbetrag) 33,86 € (300 mg, 200 Stück, Festbetrag)	19,02 € [1,77 €; 0,84 €] 21,71 € [1,77 €; 1,07 €] 30,28 € [1,77 €; 1,81 €]
Vigabatrin	132,05 € (500 mg Beutel Granulat, 100 Stück, Sabril®: PZN 07382909) 227,09 € (500 mg, 200 Stück, Sabril®: PZN 06983676)	123,58 € [1,77 €; 6,70 €] 213,35 € [1,77 €; 11,97 €]
Zonisamid	121,83 € (50 mg, 98 Stück, Festbetrag) 315,21 € (100 mg, 200 Stück, Festbetrag)	111,29 € [1,77 €; 8,77 €] 289,38 € [1,77 €; 24,06 €]
Ketogene Diät	Patientenindividuell	Patientenindividuell

Epilepsiechirurgie	Stationäre Behandlung: DRG B20D bis B20B	8.437,03 € - 11.202,11 €
Vagusnerv-Stimulation	Stationäre Behandlung: DRG B19B	5.799,57 €
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

In Klammern angegeben sind [Apothekenabschlag; verpflichtender Herstellerrabatt]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Epidyolex auf Basis der im Jahr 2019 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt worden. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7 % des Herstellerabgabepreises (netto). Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a SGB V wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt.

Die Kosten für Epidyolex betragen als Apothekenabgabepreis für eine 100 ml Flasche mit 100 mg/ml Epidyolex 1.431,64 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>). Zu berücksichtigen sind nach § 130a Abs. 1 SGB V der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises (netto) und nach § 130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 1,77 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Somit ergeben sich für Epidyolex Kosten für die GKV in Höhe von $1.431,64 \text{ €} - 78,66 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 1351,21 \text{ €}$.

Analog wurden die Kosten für die GKV für die anderen Arzneimittel berechnet. Patientenzuzahlungen wurden dabei durchgängig nicht berücksichtigt. Festbeträge wurden – wo verfügbar – entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet.[43] Die verbindlichen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge – und nicht der Abgabepreis eines eventuell günstigeren Fertigarzneimittels – angegeben.

Die Kosten für die GKV wurden für Substanzen mit Festbetrag analog wie für Epidyolex und nicht festbetragsgeregelte Substanzen berechnet, wobei neben dem Apothekenrabatt von 1,77 € jedoch 10 % Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V anfallen.

Die Kosten der ketogenen Diät sind patientenindividuell unterschiedlich und lassen sich nicht verlässlich quantifizieren (Kassenleistung teilweise; § 43 SGB V).

Die Kosten der Epilepsiechirurgie und Vagusnervstimulation wurden aus den relevanten Fallpauschalen aus dem Fallpauschalenkatalog des InEK errechnet.[42] Der

Bundesbasisfallwert für 2019 liegt bei 3.544,97 €.[44] In der folgenden Tabelle sind die Vergütungshöhen der DRGs dargestellt:

Tabelle 3-15: Kosten der Epilepsiechirurgie bzw. Vagusnervstimulation

DRG-Gruppe 2019 (Datenjahr 2017)	Beschreibung	InEK Bewertungsrelation (für 2019)	DRG Vergütung 2019 (bei Bundesbasisfallwert 3.544,97 €)
Epilepsiechirurgie			
B20D	Kraniotomie oder große WS-OP mit komplexer Prozedur oder ohne komplexe Prozedur, Alter > 2 Jahre, mit komplexer Diagnose oder bestimmtem Eingriff bei Trigemminusneuralgie	2,380	8.437,03 €
bei stereotaktischem Eingriff			
B20A	Kraniotomie oder große Wirbelsäulen-Operation mit bestimmter komplexer Prozedur, Alter < 18 Jahre	3,075	10.900,78 €
B20B	Kraniotomie oder große WS-Operation mit komplexer Prozedur, Alter > 17 Jahre oder ohne best. komplexe Prozedur, mit intraop. neurophysiol. Monitoring oder komplexer Diagnose oder best. Gefäßinterventionen oder Bohrlochtrepantation mit äußerst schweren CC	3,160	11.202,11 €
Vagusnerv-Stimulation			
B19B	Implantation, Revision und Entfernung von Neurostimulatoren und Neurostimulationselektroden bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems mit Implantation oder Wechsel eines permanenten oder temporären Elektrodensystems	1,636	5.799,57 €

Quelle: Fallpauschalenkatalog mit Bewertungsrelationen für 2019 [42]

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
Bestehende Therapien für „Epilepsie“				
Zugelassene Substanzen siehe Liste in Tabelle 3-14	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Rahmen des Dravet-Syndroms erfolgen regelhaft Laborkontrollen.[29] In verschiedenen Fachinformationen von antikonvulsiven Therapien finden sich entsprechende Hinweise auf regelmäßige Kontrollen, insbesondere von Blutbild und Leberwerten, beispielsweise bei Valproinsäure [25] oder Stiripentol [22]. Für Epidyolex legt die Fachinformation ähnlich fest, dass Bilirubin und Serum Transaminasen zu kontrollieren sind, siehe Abschnitt 4.4 von [1]. Da jedoch keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.[35]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	n.a.
n.a.=nicht anwendbar	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
Bestehende Therapien für „Epilepsie“				
Zugelassene Substanzen siehe Liste in Tabelle 3-14	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	8.782,87 € bis 33.050,60 € (6,5 bis 24,46 Flaschen)	18.452.810 bis 69.439.311 (Population 2.101)
Bestehende Therapien für „Epilepsie“			
Brivaracetam	Alle Patienten der Zielpopulation	1.195,98 € (730 Tbl x 275,24 € / 168 Tbl)	2.512.754 (Population 2.101)
Carbamazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	37,87 € - 198,52 € (365 Tbl x 20,75 € / 200 Tbl bis 1.095 Tbl x 36,26 € / 200 Tbl)	79.565 bis 417.091 (Population 2.101)
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	60,32 € - 607,94 € (183 Tbl x 16,48 € / 50 Tbl bis 1.460 Tbl x 20,82 € / 50 Tbl)	126.732 bis 1.277.282 (Population 2.101)
Clonazepam	Alle Patienten der Zielpopulation	116,65 € - 456,83 € (7,3 Fl x 15,98 € bis 1.460 Tbl x 31,29 € / 100 Tbl)	245.082 bis 959.800 (Population 2.101)
Eslicarbazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	651,65 € - 2.420,07 € (365 Tbl x 107,12 € / 60 Tbl bis 365 Tbl x 596,73 € / 90 Tbl)	1.369.117 bis 5.084.567 (Population 2.101)
Ethosuximid	Alle Patienten der Zielpopulation	285,35 € - 846,44 € (12,9 Fl x 22,12 € bis 2.190 Tbl x 77,30 € / 200 Tbl)	599.520 bis 1.778.370 (Population 2.101)
Felbammat	Alle Patienten der	1.413,97 € -	2.970.751 bis

	Zielpopulation	8.027,01 € (8,4 Fl x 168,33 € bis 2.190 Tbl x 366,53 € / 100 Tbl)	16.864.748 (Population 2.101)
Gabapentin	Alle Patienten der Zielpopulation	221,92 € - 1.078,79 € (1.460 Tbl x 15,20 € / 100 Tbl bis 2.190 Tbl x 98,52 € / 200 Tbl)	466.254 bis 2.266.538 (Population 2.101)
Kaliumbromid	Alle Patienten der Zielpopulation	178,12 € - 890,60 € (365 Tbl x 29,28 € / 60 Tbl bis 1.825 Tbl x 29,28 € / 60 Tbl)	374.230 bis 1.871.151 (Population 2.101)
Lacosamid	Alle Patienten der Zielpopulation	1.847,20 € - 3.113,32 € (730 Tbl x 425,11 € / 168 Tbl bis 730 Tbl x 716,49 € / 168 Tbl)	3.880.967 bis 6.541.085 (Population 2.101)
Lamotrigin	Alle Patienten der Zielpopulation	36,65 € - 421,83 € (365 Tbl x 20,08 € / 200 Tbl bis 730 Tbl x 115,57 € / 200 Tbl)	77.002 bis 886.265 (Population 2.101)
Levetiracetam	Alle Patienten der Zielpopulation	594,22 € - 886,42 € (10,3 Fl x 86,06 € bis 1.460 Tbl x 81,40 € / 200 Tbl)	1.248.456 bis 1.862.368 (Population 2.101)
Mesuximid	Alle Patienten der Zielpopulation	216,48 € - 1.206,54 € (365 Tbl x 59,31 € / 100 Tbl bis 1.460 Tbl x 82,64 € / 100 Tbl)	454.824 bis 2.534.941 (Population 2.101)
Oxcarbazepin	Alle Patienten der Zielpopulation	238,55 € - 1.146,54 € (365 Tbl x 47,07 € / 200 Tbl+365 Tbl x 83,64 € / 200 Tbl bis 1.460 Tbl x	501.194 bis 2.408.881 (Population 2.101)

		157,06 € / 200 Tbl)	
Perampanel	Alle Patienten der Zielpopulation	1281,78 € - 2.563,57 € (365 Tbl x 344,15 € / 98 Tbl bis 365 Tbl x 344,15 € / 98 Tbl+365 Tbl x 344,15 € / 98 Tbl)	2.693.020 bis 5.386.061 (Population 2.101)
Phenobarbital	Alle Patienten der Zielpopulation	104,76 € -364,74 € (365 Tbl x 28,70 € / 100 Tbl bis 1.095 Tbl x 33,31 € / 100 Tbl)	220.101 bis 766.319 (Population 2.101)
Phenytoin	Alle Patienten der Zielpopulation	24,01 € -143,66 € (183 Tbl x 13,12 € / 100 Tbl bis 1.095 Tbl x 13,12 € / 100 Tbl)	50.445 bis 301.830 (Population 2.101)
Pregabalin	Alle Patienten der Zielpopulation	345,95 € -778,84 € (730 Tbl x 47,39 € / 100 Tbl bis 730 Tbl x 106,69 € / 100 Tbl)	726.841 bis 1.636.343 (Population 2.101)
Primidon	Alle Patienten der Zielpopulation	214,47 € -643,42 € (730 Tbl x 14,69 € / 50 Tbl bis 2.190 Tbl x 14,69 € / 50 Tbl)	450.601 bis 1.351.825 (Population 2.101)
Rufinamid	Alle Patienten der Zielpopulation	1.477,47 € - 5.674,84 € (365 Tbl x 518,25 € / 200 Tbl+365 Tbl x 72,83 € / 50 Tbl bis 2.190 Tbl x 518,25 € / 200 Tbl)	3.104.164 bis 11.922.839 (Population 2.101)
Stiripentol	Alle Patienten der Zielpopulation	6.965,17 € - 17.928,56 € (730 Tbl x 450,55 € / 60 Tbl+365 Tbl x 243,86 € / 60 Tbl)	14.633.822 bis 37.667.905 (Population 2.101)

		bis 2.190 Tbl x 450,55 € / 60 Tbl+365 Tbl x 243,86 € / 60 Tbl)	
Sultiam	Alle Patienten der Zielpopulation	193,71 € - 1.242,55 € (547,5 Tbl x 70,76 € / 200 Tbl bis 1.095 Tbl x 191,57 € / 200 Tbl+547,5 Tbl x 70,76 € / 200 Tbl)	406.985 bis 2.610.598 (Population 2.101)
Topiramamat	Alle Patienten der Zielpopulation	276,85 € -895,86 € (730 Tbl x 75,85 € / 200 Tbl bis 730 Tbl x 245,44 € / 200 Tbl)	581.662 bis 1.882.202 (Population 2.101)
Valproinsäure	Alle Patienten der Zielpopulation	173,56 € - 410,81 € (9,125 Fl x 19,02 € bis 2.190 Tbl x 30,28 € / 200 Tbl+730 Tbl x 21,71 € / 200 Tbl)	364.650 bis 863.112 (Population 2.101)
Vigabatrin	Alle Patienten der Zielpopulation	451,07 € - 2.336,18 € (365 Btl x 123,58 € / 100 Btl bis 2.190 Tbl x 213,35 € / 200 Tbl)	947.698 bis 4.908.314 (Population 2.101)
Zonisamid	Alle Patienten der Zielpopulation	829,00 € - 2.640,59 € (730 Tbl x 111,29 € / 98 Tbl bis 1.825 Tbl x 289,38 € / 200 Tbl)	1.741.729 bis 5.547.880 (Population 2.101)
Ketogene Diät	Alle Patienten der Zielpopulation	Patienten- individuell	Patientenindividuell
Epilepsiechirurgie	Alle Patienten der Zielpopulation	8.437,03 € - 11.202,11 €	17.726.200 bis 23.535.633 (Population 2.101)
Vagusnerv-Stimulation	Alle Patienten der Zielpopulation	5.799,57 €	12.184.897 (Population 2.101)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Tbl = Tablette; Fl = Flasche; Btl = Beutel

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-14 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-13 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenanzahl entnommen. Da es sich bei der Therapie um die Dauertherapie einer chronischen Erkrankung handelt, wurde kein Verwurf bei Packungen angesetzt und – im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) – jeweils die größte Packungsgröße zu Grunde gelegt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zulassung von Epidyolex hebt keine Patientengruppe speziell hervor, bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre.[1] Basierend auf dem therapeutischen Bedarf, der sich aus der Zielpopulation und den bisherigen Therapiemöglichkeiten ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), lässt sich kein Versorgungsanteil ableiten. Die Population wurde bereits bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Wie bei allen neu eingeführten Arzneimitteln ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine nicht unerhebliche Spanne aufweist. Aufgrund des Zusatznutzens von Epidyolex für die Patienten (siehe Modul 4A) ist ein gewisser Grad an Patientenpräferenz für Epidyolex anzunehmen. Eine verlässliche quantitative Angabe hierzu ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig, und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor.

Kontraindikationen

Epidyolex muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden. Kontraindikationen betreffen primär Hypersensitivität gegenüber Epidyolex oder einer der Substanzen des Produkts.[1] Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen betreffen Leberveränderungen, Somnolez und Sedation sowie Verhaltensveränderungen einschließlich einem Risiko für Suizidalität. Insgesamt wird hieraus jedoch keine Änderung des Versorgungsanteils mit Epidyolex erwartet.

Therapieabbrüche

In den zur Zulassung führenden Studien bei Dravet-Syndrom brachen unter Epidyolex keine Patienten wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab (siehe Modul 4A). Es kann auf Grund dieser Studiendaten angenommen werden, dass unter Epidyolex nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils wegen eines Therapieabbruchs erfolgen werden. Reale Versorgungsdaten hierzu liegen allerdings noch nicht vor.

Datenbasis

Wie bei der Darstellung der Inzidenz und Prävalenz im Detail dargelegt, ist die Datenbasis zur Epidemiologie beschränkt. Eine besondere Rolle spielt hierbei, dass es im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO keinen spezifischen Verschlüsselungskode für das Dravet-Syndrom gibt, was die Nutzbarkeit vieler offizieller Datenquellen einschränkt. Auch die Schätzung von Versorgungsanteilen ist durch den fehlenden spezifischen ICD-10-Kode eingeschränkt.

Kombinationstherapie mit Clobazam

Das Anwendungsgebiet von Epidyolex ist gemäß Fachinformation: „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“.[1] Entsprechend muss für den Versorgungsanteil die Kombination mit Clobazam geeignet berücksichtigt werden. Zum einen hat Clobazam gemäß Fachinformation Abschnitt 4.3 verschiedene Gegenanzeigen [4] und zum anderen wird Clobazam als Benzodiazepin heute unter anderem wegen möglicher Enzephalopathie, Insensitivität der Patienten und Hypotonie zunehmend kritisch bei Dravet-Syndrom gesehen.[45]

In der in Modul 4A für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie GWEP1424 war eine Vortherapie mit Clobazam kein Einschlusskriterium gewesen. Die meisten der eingeschlossenen Patienten hatten gemäß Studienbericht (Abschnitt 9.5.4. konkomitante Medikation im Sicherheitsanalyse-Set) jedoch Clobazam als eine Therapie erhalten: 68,8 % in der 10 mg/kg/Tag Behandlungsgruppe und 63,1 % in der Kontrollgruppe.

In der durchgeführten Analyse deutscher Kassendaten fand sich bei nur 39 % der Patienten (62/160) eine medikamentöse Therapie unter Beteiligung von Clobazam.[46]

Insgesamt ist daher aufgrund der Kombination von Epidyolex mit Clobazam nur ein reduzierter Versorgungsanteil mit Epidyolex zu erwarten.

Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich einer Therapie mit Epidyolex gemacht werden. Allerdings ist angesichts der ungünstigen Ausgangssituation und Prognose und nur sehr beschränkten Therapiealternativen eine Präferenz zu Gunsten einer Therapie mit Epidyolex zu erwarten. Inwiefern dies den Versorgungsanteil beeinflusst, ist nicht verlässlich quantifizierbar.

Ambulante vs. stationäre Versorgung

Als medikamentöse Therapie bei einer chronischen Erkrankung wird Epidyolex überwiegend ambulant eingesetzt. Allerdings erfolgen bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes auch stationäre Aufenthalte oder weitergehende Versorgung und Betreuung. Dies ist hinsichtlich der Versorgung und ambulanten GKV-Kosten relevant, liefert aber keinen quantifizierbaren Hinweis auf eine Änderung des Versorgungsanteils mit Epidyolex.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet. Begründet ist dies durch den zu erwartenden geringen Versorgungsanteil von Epidyolex, vor allem aufgrund einer nur allmählichen Marktdurchdringung. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die insgesamt eher zu einer Überschätzung der Größe der Zielpopulation führen. Eine exakte Quantifizierung des zu erwartenden Versorgungsanteils mit Epidyolex ist derzeit aber wissenschaftlich fundiert nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern

erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (www.fachinfo.de bzw. Herstellerseite bzw. Seiten der EMA). Da es sich um eine chronische Erkrankung und entsprechend um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Stand 23.07.2019), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2019 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Epidyolex sowie den in Modul 4A dargestellten Studien sowie einer Kassendatenanalyse.[46] Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>) durchgeführt. Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2019. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.
2. UCB Pharma S.A. Briviact (Brivaracetam) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 7.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020965>.
3. Heumann. Carbamazepin 200/400 Heumann [online]. 3.2014. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006667>.
4. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 3.2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.
5. Roche. Fachinformation Rivotril (Clonazepam) [online]. 4.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003091>.
6. Bial. Zebinix (Eslicarbazepin) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 5.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012031>.
7. neuraxpharm. Fachinformation Ethosuximid-neuraxpharm [online]. 3.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021789>.
8. Merck SDM. Fachinformation Taloxa (Felbamat) [online]. 1.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/taloxa.pdf>.
9. Pfizer. Fachinformation Neurontin (Gabapentin) [online]. 5.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011567>.
10. Dibropharm. Fachinformation DIBRO-Be mono (Kaliumbromid) [online]. 2.2015. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007096>.
11. UCB Pharma S.A. Vimpat (Lacosamid) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 8.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_de.pdf.
12. Desitin. Fachinformation Lamotrigin Desitin® 100 mg Tabletten [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010760>.
13. ratiopharm. Fachinformation Levetiracetam [online]. 2.2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013846>.
14. Pfizer. Fachinformation Petinutin (Mesuximid) [online]. 6.2016. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001670>.

15. ratiopharm. Fachinformation Oxcarbazepin [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011414>.
16. Eisai. Fycompa (Perampanel) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 8.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014193>.
17. Desitin. Fachinformation Luminal/Luminaletten (Phenobarbital) [online]. 7.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/006162>.
18. TEVA. Fachinformation Phenytoin [online]. 1.2016. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002869>.
19. Pfizer. Fachinformation Lyrica (Pregabalin) [online]. 5.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008546>.
20. TEVA. Fachinformation Mylepsinum (Primidon) [online]. 11.2014. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001414>.
21. Eisai. Inovelon (Rufinamid) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 8.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010326>.
22. Desitin. Diacomit (Stiripentol) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010664>.
23. neuraxpharm. Fachinformation Sultiam [online]. 2.2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021787>.
24. ratiopharm GmbH. Fachinformation Topiramamat [online]. 11.2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011914>.
25. Sanofi. Fachinformation Ergenyl (Valproinat) [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007061>.
26. Sanofi. Fachinformation Sabril (Vigabatrin) [online]. 5.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004954>.
27. Aliud Pharma. Fachinformation Zonisamid [online]. 4.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/zonisamid25mg-50mg-100mgkartkapseln.pdf>.
28. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Muhlebner A, Groppe G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res.* 2015 Jan;109:81-9.

29. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97.
30. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 9;2:CD001903.
31. Dlouhy BJ, Miller B, Jeong A, Bertrand ME, Limbrick DD, Jr., Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Dravet syndrome-case series and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2016 Sep;32(9):1703-8.
32. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S, Feucht M, Parain D, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1576-84.
33. Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, Petrelli C. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Jan;15(1):8-14.
34. Wido. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_atc_gkv-ai_2019.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Primär generalisierte Epilepsie) [online]. 2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4984/2018-05-17_AM-RL-XII_Perampanel_D-325_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam [online]. 2016. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf.
37. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav*. 2016 Nov;64(Pt A):69-74.
38. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand->

Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html.

39. ratiopharm. Fachinformation Levetiracetam-ratiopharm(R) 100mg/ml [online]. 1.2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013307>.
40. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM 2019 Systematik Referenzfassung [online]. 2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/icd-10-gm/version2019/icd10gm2019syst-pdf.zip>.
41. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). OPS 2019 [online]. 2018. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: www.dimdi.de.
42. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2019 [online]. 2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2019/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2019.
43. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname - Stand: 01.08.2019 [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/festbetrage-und-zuzahlungen/>.
44. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2019 [online]. 2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2019.pdf.
45. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 2017 Jan;44:58-64.
46. Vilua Healthcare. Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS. 2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS) angewendet“.[1] Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Epidyolex [1]:

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Epidyolex sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) erhöht werden bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag).

Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/Tag bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sollte unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Jeder Epidyolex-Karton wird geliefert mit:

- zwei 1-ml-Spritzen, in 0,05 ml Schritten abgestuft (0,05 ml entspricht jeweils 5 mg Cannabidiol)

- zwei 5-ml-Spritzen, in 0,1 ml Schritten abgestuft (0,1 ml entspricht jeweils 10 mg Cannabidiol)

Wenn die berechnete Dosis 100 mg (1 ml) oder weniger beträgt, sollte die kleinere 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

Wenn die berechnete Dosis mehr als 100 mg (1 ml) beträgt, sollte die größere 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

Die berechnete Dosis sollte auf den nächsten Teilstrich aufgerundet werden.

Absetzen

Wenn Cannabidiol abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden. In klinischen Studien wurde das Absetzen von Cannabidiol durch eine Verringerung der Dosis um etwa 10 % pro Tag über 10 Tage durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4). Eine langsamere oder schnellere Titration kann nach Ermessen des behandelnden Arztes klinisch erforderlich sein.

Vergessene Einnahme

Bei einer oder mehreren versäumten Dosen sollten die versäumten Dosen nicht kompensiert werden. Die Dosierung sollte entsprechend des bestehenden Behandlungsplans wieder aufgenommen werden. Wenn die Einnahme über mehr als 7 Tagen versäumt wurde, sollte eine erneute Titration auf die therapeutische Dosis vorgenommen werden.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten (65 Jahre und älter)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen.

Im Allgemeinen sollte bei der Dosiswahl für einen älteren Patienten in Anbetracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.4 unter Hepatozelluläre Schädigung und Abschnitt 5.2) vorsichtig vorgegangen werden, üblicherweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnend.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cannabidiol kann Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob Cannabidiol dialysierbar ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Cannabidiol erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A).

Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen. Die Dositration sollte entsprechend den Angaben in der nachstehenden Tabelle durchgeführt werden.

Tabelle 1: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung

Einschränkung der Leberfunktion	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis	Empfohlene Höchstdosis
Mäßig	Zweimal täglich 1,25 mg/kg (2,5 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag)
Schwer	Zweimal täglich 0,5 mg/kg (1 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 1 mg/kg (2 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 2 mg/kg (4 mg/kg/Tag)*

*Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, bei denen der potenzielle Nutzen die Risiken überwiegt, können höhere Dosen von Cannabidiol in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cannabidiol bei Kindern im Alter bis zu 6 Monaten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dosisanpassungen anderer Arzneimittel, die in Kombination mit Cannabidiol angewendet werden

Ein Arzt, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten hat, die gleichzeitig Antiepileptika erhalten, sollte die Notwendigkeit einer Dosisanpassung von Cannabidiol bzw. des/der begleitenden Arzneimittel(s) prüfen, um mögliche Arzneimittelwechselwirkungen handhaben zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Nahrung, einschließlich ketogene Ernährung, kann zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen. Deshalb sollte die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Sesamöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatozelluläre Schädigung

Cannabidiol verursacht dosisbezogene Erhöhungen der Lebertransaminasen (Alaninaminotransferase [ALT] und/oder Aspartataminotransferase [AST]) (siehe Abschnitt 4.8). Die Erhöhungen treten typischerweise in den ersten zwei Monaten nach Behandlungsbeginn auf; es wurden jedoch bis zu 18 Monate nach Behandlungsbeginn entsprechende Fälle beobachtet, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig Valproat einnahmen.

In klinischen Studien traten die meisten ALT-Erhöhungen bei Patienten auf, die gleichzeitig Valproat einnahmen. Die gleichzeitige Anwendung von Clobazam erhöhte das Vorkommen erhöhter Transaminasewerte ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße als Valproat. Wenn es zu erhöhten Transaminasewerten kommt, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Valproat, oder eine Dosisanpassung von Clobazam in Betracht gezogen werden.

In etwa zwei Drittel der Fälle kam es nach dem Absetzen von Cannabidiol oder einer Verringerung der Cannabidiol- und/oder gleichzeitig eingenommenen Valproat-Dosen zu einem Rückgang der erhöhten Transaminasewerte auf die Ausgangswerte. In etwa einem Drittel der Fälle bildeten sich die erhöhten Transaminasewerte während der fortgesetzten Behandlung mit Cannabidiol ohne Dosisverringering zurück.

Bei Patienten, deren Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt über dem ULN lagen, fielen die Transaminasenanstiege bei der Einnahme von Cannabidiol höher aus. Bei einigen Patienten führte ein Synergieeffekt einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat im Falle von erhöhten Transaminasewerten zum Ausgangszeitpunkt zu einem erhöhten Risiko für erhöhte Transaminasewerte.

In einer unkontrollierten Studie an Patienten mit einer anderen Nichtpilepsie-Indikation traten bei 2 älteren Patienten erhöhte alkalische Phosphatasewerte auf, die in Kombination mit Transaminaseerhöhungen über dem Doppelten des ULN-Werts lagen. Nach dem Absetzen von Cannabidiol normalisierten sich die Werte wieder.

Überwachung

Im Allgemeinen sind erhöhte Transaminasewerte von mehr als dem Dreifachen des ULN bei erhöhten Bilirubinwerten ohne alternative Erklärung ein wichtiger Prädiktor für schwere Leberschäden. Die frühzeitige Erkennung erhöhter Transaminasewerte kann das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses verringern. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die zum Ausgangszeitpunkt über dem Dreifachen des ULN-Werts lagen, oder mit erhöhten Bilirubinwerten, die über dem Doppelten des ULN-Werts lagen, sollten vor Beginn der Behandlung mit Cannabidiol evaluiert werden.

Bevor die Behandlung mit Cannabidiol eingeleitet wird, müssen die Serumtransaminasewerte (ALT und AST) und die Gesamtbilirubinwerte ermittelt werden.

Regelmäßige Überwachung:

Serumtransaminasen und Gesamtbilirubinwerte sollten nach 1 Monat, nach 3 Monaten sowie nach 6 Monaten ab Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und in regelmäßigen Abständen danach oder nach klinischer Notwendigkeit ermittelt werden.

Bei Änderungen der Cannabidiol-Dosis von mehr als 10 mg/kg/Tag oder bei Änderungen der Arzneimittel (Dosisänderungen oder – addition), von denen bekannt ist, dass sie Auswirkungen auf die Leber haben, sollte dieser Überwachungsplan wieder aufgenommen werden.

Intensivierte Überwachung:

Bei Patienten mit bekannten Erhöhungen der ALT- bzw. AST-Werte zum Ausgangszeitpunkt sowie Patienten, die Valproat einnehmen, sollten 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate und 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und danach in regelmäßigen Intervallen oder entsprechend der klinischen Notwendigkeit, die Serumtransaminasewerte sowie die Gesamtbilirubinwerte untersucht werden. Bei Änderungen der Cannabidiol-Dosis von mehr als 10 mg/kg/Tag oder bei Änderungen der Arzneimittel (Dosisänderungen oder – addition), von denen bekannt ist, dass sie Auswirkungen auf die Leber haben, sollte dieser Überwachungsplan wieder aufgenommen werden.

Wenn ein Patient klinische Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Funktionsstörung der Leber hindeuten, sollten die Serumtransaminasen und das Gesamtbilirubin unverzüglich gemessen werden, wobei die Behandlung mit Cannabidiol gegebenenfalls unterbrochen oder beendet werden sollte. Cannabidiol sollte bei allen Patienten abgesetzt werden, bei denen der Transaminasewert das Dreifache des ULN-Werts und der Bilirubinwert das Zweifache des ULN-Werts übersteigt. Bei Patienten mit anhaltend erhöhten Transaminasewerten von mehr als dem 5-Fachen des ULN sollte die Behandlung ebenfalls beendet werden. Patienten mit anhaltend erhöhten Serumtransaminasewerten sollten auf andere mögliche Ursachen untersucht werden. Eine Dosisanpassung eines gleichzeitig angewendeten Arzneimittels, von dem bekannt ist, dass es Auswirkungen auf die Leber hat, sollte in Betracht gezogen werden (z. B. Valproat und Clobazam) (siehe Abschnitt 4.5).

Somnolenz und Sedierung

Cannabidiol kann Schläfrigkeit und Sedierung verursachen, die häufiger zu Beginn der Behandlung auftreten und bei fortgesetzter Behandlung nachlassen können. Das Auftreten war bei Patienten, die gleichzeitig Clobazam erhalten, höher (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Andere ZNS-dämpfende Mittel, einschließlich Alkohol, können die Somnolenz und den Sedierungseffekt verstärken.

Erhöhte Anfallshäufigkeit

Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter der Behandlung mit Cannabidiol zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Anfallshäufigkeit kommen, was möglicherweise eine Dosisanpassung von Cannabidiol und/oder den gleichzeitig angewendeten Antiepileptika oder ein Absetzen von Cannabidiol erforderlich macht, falls das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist. In den klinischen Phase-3-Studien war die beobachtete Häufigkeit des Status epilepticus zwischen der Cannabidiol- und der Placebo-Gruppe ähnlich.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Cannabidiol nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Ethanol in der Formulierung

Jeder ml Epidyolex enthält 79 mg Ethanol. Die Ethanolkonzentration im Körper steigt durch die empfohlene maximale Einzeldosis von Epidyolex (10 mg/kg) um etwa 13 mg/l an. Bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg entspricht dies 14 Milliliter (ml) Bier oder 6 ml Wein pro Dosis.

Zu den Auswirkungen von Alkohol bei Kindern unter 6 Jahren können Schläfrigkeit, Verhaltensänderungen sowie die Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit und Teilnahme an Schulaktivitäten gehören.

Der Alkoholgehalt sollte während der Schwangerschaft und bei Hochrisikogruppen wie Patienten mit Lebererkrankungen berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren

Starke CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Johanniskraut und/oder starke CYP2C19-Induktoren wie Rifampicin, die gleichzeitig mit Cannabidiol angewendet werden, können die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und dessen Wirksamkeit verringern. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

UGT-Inhibitoren

Cannabidiol ist ein Substrat für UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7. Es wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Cannabidiol in Kombination mit UGT-Inhibitoren durchgeführt. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um bekannte Inhibitoren dieser UGT handelt, Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Dosisverringering von Cannabidiol und/oder des Inhibitors erforderlich sein.

Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

Die Pharmakokinetik von Cannabidiol ist komplex und kann beim Patienten zu Wechselwirkungen mit gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika führen. Die Dosis von Cannabidiol und/oder die der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika sollte(n) deshalb im Rahmen der regelmäßigen ärztlichen Überwachung eingestellt und der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Darüber hinaus sollte die Überwachung der Plasmakonzentrationen in Betracht gezogen werden.

Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat und Stiripentol bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht. Obwohl keine formalen Arzneimittelwechselwirkungsstudien für andere Antiepileptika durchgeführt wurden, werden Phenytoin und Lamotrigin auf der Grundlage von in-vitro-Daten abgehandelt.

Clobazam

Wenn Cannabidiol und Clobazam gemeinsam angewendet werden, treten bidirektionale PK-Wechselwirkungen auf. Auf der Grundlage einer Studie an gesunden Probanden können in Kombination mit Cannabidiol erhöhte Konzentrationen (3- bis 4-fach) von N-Desmethylclobazam (einem aktiven Metaboliten von Clobazam) auftreten, die wahrscheinlich durch eine CYP2C19-Hemmung verursacht werden. Darüber hinaus gab es eine erhöhte Exposition von 7-Hydroxycannabidiol (7-OH-CBD; einem aktiven Metaboliten von Cannabidiol), bei dem die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve (AUC) um 47 % zunahm (siehe Abschnitt 5.2). Erhöhte systemische Werte dieser Wirkstoffe können zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Clobazam erhöht das Vorkommen von Somnolenz und Sedierung im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn Clobazam zusammen mit Cannabidiol angewendet wird, sollte eine Verringerung der Clobazam-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn Somnolenz oder Sedierung auftreten.

Valproat

Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Valproat erhöht das Vorkommen erhöhter Transaminasenzymwerte (siehe Abschnitt 4.4). Der Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist unbekannt. Bei einem Auftreten klinisch signifikanter Anstiege der Transaminasen sollten Cannabidiol und/oder Valproat bei allen Patienten gleichzeitig verringert oder abgesetzt werden, bis ein Abklingen der erhöhten Transaminasewerte beobachtet wird (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen nicht genügend Daten vor, anhand derer das Risiko einer gleichzeitigen Anwendung von Cannabidiol mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln beurteilt werden könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Valproat erhöht das Vorkommen von Diarrhö und vermindertem Appetit. Der Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist unbekannt.

Stiripentol

Wenn Cannabidiol mit Stiripentol kombiniert wurde, kam es zu einem geringfügigen Anstieg der Stiripentolwerte von 28 % bei C_{max} und 55 % bei der AUC. Die klinische Relevanz dieses Anstiegs ist zwar unbekannt, der Patient sollte aber engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden.

Phenytoin

Die Phenytoin-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol erhöht sein, da Phenytoin weitgehend über CYP2C9 metabolisiert wird, das in vitro durch Cannabidiol gehemmt wird. Es wurden keine klinischen Studien mit einer formellen Untersuchung dieser Wechselwirkung durchgeführt. Phenytoin hat eine geringe therapeutische Breite. Daher ist bei der Einleitung einer Therapie mit einer Kombination aus Cannabidiol und Phenytoin Vorsicht geboten. Wenn Verträglichkeitsprobleme auftreten, sollte eine Verringerung der Dosis von Phenytoin erwogen werden.

Lamotrigin

Lamotrigin ist ein Substrat für UGT-Enzyme, einschließlich UGT2B7, das in vitro durch Cannabidiol gehemmt wird. Es wurden keine klinischen Studien mit einer formellen Untersuchung dieser Wechselwirkung durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol kann der Lamotriginspiegel erhöht sein.

Potentielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 und UGT2B7-Substrate

In-vitro-Daten prognostizieren Wechselwirkungen mit CYP1A2-Substraten (z.B. Theophyllin, Coffein), CYP2B6-Substraten (z.B. Bupropion, Efavirenz), Uridin-5'-Diphosphoglucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) (z. B. Diflunisal, Propofol, Fenofibrat) und UGT2B7 (z.B. Gemfibrozil, Morphin, Lorazepam) bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol. Es kann prognostiziert werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol auch klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C8- (Repaglinid) - und CYP2C9-Substraten (z.B. Warfarin) verursacht.

In-vitro-Daten haben gezeigt, dass Cannabidiol CYP2C19 hemmt, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führen kann, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, wie Clobazam und Omeprazol. Bei gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, die empfindliche CYP2C19-Substrate sind oder eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der potenziellen Hemmung der Enzymaktivität sollte eine Dosisverringerung der UGT1A9-, UGT2B7-, CYP2C8- und CYP2C9-Substrate als klinisch angemessen betrachtet werden, wenn bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol Nebenwirkungen auftreten. Da sowohl die Induktion als auch die Hemmung der Enzymaktivität möglich sind, sollte die Dosisanpassung der CYP1A2- und CYP2B6-Substrate in Betracht gezogen werden, soweit es klinisch angemessen ist.

In-vitro-Bewertung der Wechselwirkungen mit UGT-Enzymen

In-vitro-Daten legen nahe, dass Cannabidiol in klinisch relevanten Konzentrationen ein reversibler Inhibitor der UGT1A9- und UGT2B7-vermittelten Aktivität ist. Der Metabolit 7-Carboxycannabidiol (7-COOH-CBD) ist in vitro auch ein Inhibitor der UGT1A1-, UGT1A4- und UGT1A6-vermittelten Aktivität. Eine Dosisverringerung der Substrate kann erforderlich sein, wenn Cannabidiol gleichzeitig mit den Substraten dieser UGTs verabreicht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cannabidiol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cannabidiol während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus eindeutig.

Stillzeit

Es gibt keine klinischen Daten zum Vorkommen von Cannabidiol oder seiner Metaboliten in der Muttermilch, zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder den Auswirkungen auf die Milchproduktion.

Tierexperimentelle Studien zeigten toxikologische Veränderungen bei laktierenden Tieren, wenn die Mutter mit Cannabidiol behandelt wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine Humanstudien zur Ausscheidung von Cannabidiol in die Muttermilch vor. Da Cannabidiol stark an Proteine gebunden ist und wahrscheinlich ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, soll das Stillen während der Behandlung vorsichtshalber unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Cannabidiol auf die Fertilität beim Menschen vor.

Bei einer oralen Dosis von bis zu 150 mg Cannabidiol/kg/Tag wurde kein Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen oder weiblichen Ratten festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cannabidiol hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Somnolenz und Sedierung verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichende Erfahrung gesammelt haben, so dass sie abschätzen können, ob dadurch ihre entsprechenden Fähigkeiten beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz, verminderter Appetit, Diarrhö, Fieber, Müdigkeit und Erbrechen.

Die häufigste Ursache für Behandlungsabbrüche war die Erhöhung der Transaminasen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Cannabidiol aus placebokontrollierten klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge dargestellt.

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Nebenwirkungen aus klinischen Studien</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Häufig</i>	<i>Pneumonie^a, Bronchitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion</i>
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Verminderter Appetit</i>
	<i>Häufig</i>	<i>Appetitsteigerung</i>
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	<i>Häufig</i>	<i>Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Aggression, anomales Verhalten, Agitiertheit</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Somnolenz^a</i>
	<i>Häufig</i>	<i>Lethargie, Sabbern, Tremor</i>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Häufig</i>	<i>Husten</i>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Diarrhö, Erbrechen</i>
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	<i>Häufig</i>	<i>AST erhöht, ALT erhöht, GGT erhöht, Leberfunktionstest anomal</i>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Häufig</i>	<i>Hautausschlag</i>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Fieber, Müdigkeit</i>
<i>Untersuchungen</i>	<i>Häufig</i>	<i>vermindertes Gewicht</i>

^a *Gruppierete Begriffe: **Pneumonie:** Pneumonie, Pneumonie RSV, Mykoplasmen-Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, virale Pneumonie, Aspirationspneumonie; **Somnolenz:** Somnolenz, Sedierung.*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatozelluläre Schädigung

Cannabidiol führt zu dosisbezogenen Erhöhungen der ALT- und AST-Werte (siehe Abschnitt 4.4).

In kontrollierten Studien zu LGS und DS lag das Vorkommen von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei Patienten mit Cannabidiol -Behandlung bei 13 %, verglichen mit 1 % bei Placebo-Patienten. Bei weniger als 1 % der mit Cannabidiol behandelten Patienten lagen die ALT- bzw. AST-Werte bei mehr als dem 20-Fachen des ULN. Bei Patienten, die Cannabidiol einnahmen, gab es Fälle von erhöhten Transaminasewerten die zu Krankenhausaufenthalten führten.

Risikofaktoren für hepatozelluläre Schädigung

Gleichzeitige Einnahme von Valproat und Clobazam, Cannabidiol-Dosis und erhöhte Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt

Gleichzeitig eingenommenes Valproat und Clobazam

Bei mit Cannabidiol behandelten Patienten lag das Vorkommen von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei Patienten, die gleichzeitig Valproat und Clobazam erhielten bei 23 %, bei Patienten, die gleichzeitig Valproat (ohne Clobazam) einnahmen, bei 17 %, bei Patienten, die gleichzeitig Clobazam einnahmen (ohne Valproat) bei 3 %, und bei Patienten, die keines der Arzneimittel einnahmen, bei 2 %.

Dosis

ALT-Erhöhungen von über dem Dreifachen des ULN wurden bei 16 % der Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, verglichen mit 3 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, berichtet.

Erhöhte Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt

In kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 5.1) an Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, lag die Häufigkeit von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei 31 % (84 % davon auf Valproat), wenn die ALT zu Studienbeginn über dem ULN lag, im Vergleich zu 12 % (89 % davon auf Valproat), wenn der ALT-Wert zu Studienbeginn im Normbereich lag. Bei fünf Prozent (5 %) (alle auf Valproat) der Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, kam es zu ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN, wenn der ALT-Wert zu Studienbeginn über dem ULN-Wert lag, verglichen mit 3 % der Patienten (alle auf Valproat), bei denen der ALT-Wert zu Studienbeginn im Normbereich lag.

Somnolenz und Sedierung

In kontrollierten Studien zu LGS und DS mit Cannabidiol wurden Somnolenz- und Sedierungsereignisse beobachtet. Die Häufigkeit bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten und Clobazam einnahmen, betrug 36 %. Die Häufigkeit bei Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten und Clobazam einnahmen, betrug 41 %.

Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust führen. Bei Patienten mit LGS bzw. DS erscheint die Gewichtsverminderung dosisbezogen, da bei 19 % der Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, eine Gewichtsverminderung von $\geq 5\%$ auftrat, verglichen mit 8 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten. In einigen Fällen wurde das verminderte Gewicht als unerwünschtes Ereignis berichtet (siehe Tabelle oben). Verminderter Appetit und Gewichtsverlust können zu einem geringfügig verringerten Größenwachstum führen. Bei einem anhaltenden Gewichtsverlust/mangelnder Gewichtszunahme sollte regelmäßig überprüft werden, ob die Behandlung mit Cannabidiol fortgesetzt werden sollte.

Hämatologische Anomalien

Cannabidiol kann zu einer Verringerung der Hämoglobin- und Hämatokritwerte führen. In Patienten mit LGS und DS betrug die mittlere Abnahme des Hämoglobins vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung $-0,37$ g/dl bei Patienten, die mit Cannabidiol behandelt wurden. Eine entsprechende Abnahme des Hämatokrits wurde ebenfalls beobachtet, mit einer mittleren Veränderung von $-1,4\%$ bei Patienten, die mit Cannabidiol behandelt wurden.

Bei siebenundzwanzig Prozent (27 %) der Patienten, die mit Cannabidiol behandelt wurden, trat im Verlauf der Studie eine neue, im Labor bestätigte Anämie auf (als normale Hämoglobinkonzentration zu Beginn der Studie, mit einem Messwert, der zu einem späteren Zeitpunkt unterhalb der unteren Normalgrenze lag, definiert).

Erhöhte Kreatininwerte

Cannabidiol kann zu einer Erhöhung des Serumkreatinins führen. Der Mechanismus wurde nicht bestimmt. In kontrollierten Studien an gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit LGS und DS wurde innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Cannabidiol ein Anstieg des Serumkreatinins um etwa 10 % beobachtet. Bei gesunden Erwachsenen war der Anstieg reversibel. Die Reversibilität wurde in Studien mit LGS und DS nicht bewertet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Erfahrungen mit höheren Dosen als der empfohlenen therapeutischen Dosis sind begrenzt. Bei gesunden erwachsenen Probanden, die eine Einzeldosis von 6.000 mg erhielten, wurde von leichter bis mäßiger Diarrhö und Somnolenz berichtet. Dies entspricht einer Dosis von über 85 mg/kg für einen 70 kg schweren Erwachsenen. Diese Nebenwirkungen bildeten sich nach dem Ende der Studie zurück.

Verhalten bei einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet werden und eine geeignete symptomatische Behandlung, einschließlich der Überwachung der Vitalfunktionen, sollte durchgeführt werden.“

Aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2) ergibt sich für die Qualifikation der behandelnden Ärztinnen und Ärzte die Empfehlung, dass nur mit der Behandlung von Epilepsie erfahrene Ärzte eine Behandlung mit Epidyolex einleiten und überwachen sollten. Es ergeben sich keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, der Infrastruktur oder der Behandlungsdauer. Für Details zu Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Abschnitt 3.4.4.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung (siehe Abschnitt 3.4.1).[1]

Im European Public Assessment Report für Epidyolex wird unter den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt [2]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für Epidyolex[®] wird unter den Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen [2]:

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)

Basierend auf den Anforderungen der EMA wurden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung veranlasst.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Epidyolex zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Der EPAR legt fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt.[2]

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).[2]

Folgende Anforderungen wurden festgelegt als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Epidyolex zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Fach- und Patienten-Gebrauchsinformation und die Routine Pharmakovigilanz hinausgehen.[3] Es erfolgen als Pharmakovigilanzmaßnahmen ein Register zum Produkt in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie eine Kohorten-Registerstudie unter Anwendungsbedingungen in der Praxis.[3] Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben [3], auf die auch im aktuellen Status European Public Assessment Report (EPAR) [2] verwiesen wird:

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
Hepatozelluläre Schädigung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische erhöhte Pharmakovigilanz Nachverfolgung von Nebenwirkungen und Arzt-zu-Arzt Nachverfolgungsprozess für Berichte von signifikanten Transaminasen-Erhöhungen. Interner ärztlicher Begutachtungsausschuss für die beschleunigte Überprüfung wichtiger Fälle. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Somnolenz und Sedierung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Lethargie	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Pneumonie	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung für berichtete Pneumonien Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.

Hautausschlag und Überempfindlichkeitsreaktionen	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung für Hautausschlag und Überempfindlichkeitsreaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Bedeutende potentielle Risiken		
Suizidalität	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Anfalls-Verschlechterung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Aggression	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Euphorie	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.

Einfluss auf die kognitive Entwicklung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Harnverhalt	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Fehlende Information		
Exposition in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Teilnahme an AED Schwangerschafts-Registern einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Europäisches und Internationales Register von Antiepileptischen Medikamenten und Schwangerschaft • Nordamerikanisches Register für Antiepileptische Medikamente in der Schwangerschaft
Langzeit-Sicherheit	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflicht 	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.

Das CHMP war der Meinung, dass folgende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen benötigt werden, um zusätzlich zur Routine Pharmakovigilanz einige der Sicherheitsbedenken weiter zu untersuchen [2, 3]:

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
Teilnahme an AED Schwangerschafts-Registern einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Europäisches und Internationales Register von Antiepileptischen Medikamenten und Schwangerschaft • Nordamerikanisches Register für Antiepileptische Medikamente in der Schwangerschaft 	Im Rahmen der Periodic Safety Update Reports
Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie Zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von Epidyolex und weiteren Charakterisierung der Sicherheitsbedenken unter Anwendungsbedingungen in der Praxis	Jährliche Zwischenauswertung, finaler CSR Juni 2026

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Fachinformation, dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Epidyolex implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und des BfArM (<http://www.bfarm.de/>) auf Informationen zu Epidyolex bzw. Epidiolex durchsucht.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2019. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Epidyolex EMEA/H/C/004675/0000 [online]. 2019. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Summary of Risk Management Plan for Epidyolex [online]. 2019. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.