

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Cannabidiol (Epidyolex<sup>®</sup>)*

GW Pharmaceuticals plc

### **Modul 3 B**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
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 .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
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.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	92

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2024.....	24
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-3: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1).....	31
Tabelle 3-4: Zielpopulation für Lennox-Gastaut-Syndrom ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1).....	37
Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1) .....	38
Tabelle 3-6: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten.....	40
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-8: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation .....	45
Tabelle 3-9: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation.....	46
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	66
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	86
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	91

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Konzeptionelles Behandlungsschema vor und nach Zulassung von Epidyolex® .....	19
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 Lennox-Gastaut-Syndrom (Krankenkassendaten) .....	27
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation .....	47
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation (Update Suche 2020) .....	49

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AED	<i>Antiepileptic Drug</i> (Antikonvulsivum)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische
AUC	<i>Area under the Curve</i> /Fläche unter der (Konzentrations-Zeit)-Kurve
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
FB	Festbetrag
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
MWSt	Mehrwertsteuer
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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; GWP42003-P) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Lennox-Gastaut-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten

ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) [...] 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-Zulassungsstudien im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“.

**Hinweis:** Im Dossier wird durchgängig der Handelsname Epidyolex<sup>®</sup> 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll 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. [3-5]

#### Medikamentöse Ansätze

Es besteht für eine Vielzahl von Arzneimitteln eine Zulassung in der Indikation „Epilepsie“, die entsprechend Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein können, soweit sie für Lennox-Gastaut-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 Lennox-Gastaut-Syndrom vorkommen können.

Aus der Vielzahl von Therapieoptionen heben die Leitlinien für Lennox-Gastaut-Syndrom auf der Basis der vorliegenden Evidenz Valproat hervor.[5] Weitere empfohlene Substanzen beinhalten Lamotrigin oder Rufinamid.[4, 5] Rufinamid ist ausschliesslich als Zusatztherapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen [6] und wird hier als Zweitlinientherapie empfohlen.[7] In Deutschland wird als Antiepileptikum der ersten Wahl Valproinsäure oder Lamotrigin empfohlen, als Antiepileptika der zweiten Wahl werden Rufinamid, Phenobarbital, Ethosuximid, Zinosamid, Clobazam und Topiramamat genannt. Ferner kommen in Frage: Felbamat, Mesuximid, Primidon, Brom, Phenytoin, Kortikosteroide, Vigabatrin, sowie als nicht-medikamentöser Ansatz ketogene Diät.[8] Es können prinzipiell auch Verschlechterungen durch jedwelches Antiepileptikum vorkommen.[8]

Eine kurze Zusammenfassung der Therapieoptionen wird auch in Abschnitt 3.2.1 dargestellt. Neue Arzneimittel werden dabei oft zu bestehenden Therapien hinzugefügt. Es werden verschiedene Therapiekombinationen eingesetzt, um Lennox-Gastaut-Syndrom zu behandeln, wobei in Deutschland und weltweit Valproat sowie Lamotrigin wie in den Leitlinien empfohlen besonders häufig eingesetzt werden.[9, 10] Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigt dies für Deutschland ebenfalls: Valproat als Monotherapie sowie Lamotrigin alleine und in Kombinationen werden sehr häufig eingesetzt.[11]

#### 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, 5, 12] Epilepsiechirurgische Verfahren betreffen dann aber Einzelfälle und sind als palliativ zu betrachten, in erster Linie im Sinne einer Kallostomie zur Vorbeugung von Sturzanfällen.

Eine ketogene Diät scheint bei vielen Patienten zu einer Verbesserung beizutragen [10] und wird daher trotz insgesamt schwacher Evidenzlage in zweiter Therapielinie empfohlen.[4, 5]

### Weiterführung der bestehenden Therapie

Gegenwärtig besteht die Behandlung aus Monotherapie und Kombinationen traditioneller antikonvulsiv wirksamer Arzneimittel, einschließlich Clobazam, und der Verwendung von Rufinamid als neuerem, bei Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassenem Wirkstoff.[4, 5, 7] 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 [13], was für Lennox-Gastaut-Syndrom charakteristisch ist. Die Anfälle bleiben dennoch refraktär, nicht ausreichend kontrolliert und trotz vorheriger Behandlung bei den meisten Patienten sehr häufig auftretend.[14] Über 90 % der Kinder mit LGS zeigen eine medikamentenresistente Epilepsie und weniger als 10 % erreichen als Erwachsene Anfallsfreiheit.[15] Bei den für Epidyolex untersuchten Populationen erlitten die Betroffenen zu Studienbeginn im Median 85 Sturzanfälle pro Monat, obwohl sie median 3 Antikonvulsiva erhielten und zuvor mit einem Median von 6 behandelt worden waren (Quelle: Studienbericht der Studie GWEP1414).

Von daher ist bei Patienten mit Lennox-Gastaut-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 4B). 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 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 4. 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 bzw. SmPC entnommen.[1]  
Zum Orphan-Drug-Status von Epidyolex wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[16]

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 16.09.2020. Es wurden jedoch zusätzliche Leitlinien [17, 18] bzw. Empfehlungen von Expertengruppen [5] identifiziert, die im Dossier berücksichtigt wurden.

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]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](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. 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.
5. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Frontiers in neurology*. 2017;8:505.Epub 2017/11/01.
6. Eisai. Inovelon (Rufinamid) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 7.2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010326>.
7. Coppola G, Besag F, Cusmai R, Dulac O, Kluger G, Moavero R, et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Nov;18(6):685-90.
8. Steinhoff B, Bast T. Vademecum Antiepilepticum 2019/2020: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.; [online]. 2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.desitin.de/fileadmin/user\\_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum\\_2019-2020.pdf](https://www.desitin.de/fileadmin/user_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum_2019-2020.pdf).
9. Nikanorova M, Brandt C, Auvin S, McMurray R. Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results from a European noninterventional registry study. *Epilepsy Behav*. 2017 Nov;76:63-70.

10. Zhang Y, Wang Y, Zhou Y, Zhang L, Yu L, Zhou S. Therapeutic effects of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 Dec;128:176-80.
11. Vilua Healthcare. *Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS.* 2019.
12. 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.
13. 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.
14. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *Eur J Paediatr Neurol.* 2009 Nov;13(6):493-504.
15. Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1131-40.
16. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Epidyolex EMEA/H/C/004675/0000 [online]. 2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf).
17. 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.
18. 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.

### 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 Lennox-Gastaut-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) [...] 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: Lennox-Gastaut-Syndrom*

Das Lennox-Gastaut-Syndrom wurde von William G. Lennox (Boston/USA) und Henri Gastaut (Marseille/Frankreich) als Form der Epilepsie seit den 1950er Jahren beschrieben und abgegrenzt.[2] Typisch ist das mehrmals tägliche Auftreten von Anfällen, die eine große Spannbreite von Anfallstypen umfassen. Das Lennox-Gastaut-Syndrom beschreibt eine schwere und behandlungs-resistente Epilepsie mit den folgenden drei typischen Eigenschaften: verschiedene Anfallsarten, mäßige bis schwere kognitive Beeinträchtigung und pathologisches Elektroenzephalogramm (EEG).[3-5]

Das Lennox-Gastaut-Syndrom beginnt typischerweise zwischen dem 2. und 7. Lebensjahr, meist im Alter von 3 bis 5 Jahren. Es besteht jedoch eine beträchtliche Heterogenität beim klinischen Erscheinungsbild und nicht alle Kinder weisen die drei typischen Eigenschaften bei Erkrankungsbeginn oder im Verlauf auf.[6] Verschiedene Anfallstypen treten auf, einschließlich atonische, tonische, atypische Absencen und myoklonische Anfälle.[3-5] Für das Lennox-Gastaut-Syndrom typische tonische Anfälle treten häufiger nachts auf.[5, 6]

Tagsüber kommt es durch die Anfälle (vor allem tonische, atonische und myoklonische) häufig zu plötzlichen Stürzen bzw. Haltungsverlusten. Dies tritt bei etwa der Hälfte der Patienten auf, weshalb häufig Helme mit Masken getragen werden müssen oder ein Rollstuhl benutzt werden muss, um das Risiko durch Stürze zu verringern.[3-6]

Fast 95 % der Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben eine kognitive Beeinträchtigung [7] – diese besteht bereits 5 Jahre nach Krankheitsbeginn. Zusätzliche Komorbiditäten wie reduzierte intellektuelle Funktion oder Informationsverarbeitung und Entwicklungsverzögerung, sowie Verhaltensstörungen sind häufig.[8] Letztlich ist der weit überwiegende Teil der Patienten (ca. 87 %) nicht in der Lage, selbständig zu leben und über die Hälfte benötigt Unterstützung bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens.[7]

Die meisten Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben bereits eine kognitive und Entwicklungs-Beeinträchtigung vor den ersten Anfällen. Die kognitive Funktion im Verlauf der Erkrankung korreliert aber mit der Schwere und Häufigkeit der Anfälle.[3-5]

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist lebensbedrohlich: Das Risiko eines Todes aus jedwelchem Grund ist gegenüber der allgemeinen Bevölkerung 14fach erhöht [9] und Patienten haben ein besonders hohes Risiko von „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP). Bei therapieresistenten Epilepsien insgesamt ist eine hohe Anfallfrequenz ein unabhängiger Prädiktor für frühen Tod und andauernde Anfälle sind stark mit erhöhter Mortalität verbunden.[10-12] Entsprechend besteht die dringende Notwendigkeit einer besseren Behandlung und des optimierten Managements der Anfälle bei Lennox-Gastaut-Syndrom.

#### *Definition des Lennox-Gastaut-Syndroms und Klassifikationen*

In der 1989 veröffentlichten Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome der internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) wird das Lennox-Gastaut-Syndrom anhand des Manifestationsalters 1 bis 8 Jahre, Anfallstypen sowie EEGs beschrieben (schnelle Rhythmen von ~10 Hz im Schlaf).[13] Weiterhin wird auf die mentale Retardierung der Patienten und Behandlungsresistenz der Anfälle hingewiesen.[13] Etwa 60 % der Patienten haben eine vorbestehende Enzephalopathie.

Ein aktueller Expertenkonsensus führt zur Definition auf:[4]

- 1) Verschiedene Anfallsarten: tonische, atonische und atypische Absencen, wobei die tonischen Anfälle vor allem nachts auftreten.
- 2) Pathologisches EEG, das interiktal diffuse, Slow-Spike-Wave (SSW)-Muster <3 Hz während der Wachphasen aufweist.
- 3) Eine weitere Eigenschaft, die zur Diagnose meist benötigt wird, sind paroxysmale schnelle Rhythmen im EEG (10-20 Hz) während des Schlafs, meist in nicht-Rapid-Eye-movement Phasen, als Korrelat tonischer Anfälle.

Weitere typische Eigenschaften des Lennox-Gastaut-Syndroms wie die intellektuelle Beeinträchtigung und assoziierte Probleme wurden als Diagnose-definierende Kriterien gesehen.[4]

Als diagnostische Untersuchungen werden empfohlen:

- Schlaf-EEG: tonische Anfälle und/oder paroxysmale schnelle Rhythmen als Schlüssel-Kriterium
- Magnetresonanztomographie (MRT): um strukturelle Veränderungen im Hirn darzustellen
- Genetische Untersuchungen: Es besteht eine sehr heterogene Genetik bei Lennox-Gastaut-Syndrom. Bei 12 % bestehen heute identifizierbare kausale de novo Mutationen für eine Enzephalopathie. Genetische Tests können auch helfen, andere Erkrankungen auszuschließen.[4]

Tonische Anfälle während des Schlafs und auch im Wachen sind dabei spezifisch für das Lennox-Gastaut-Syndrom und helfen bei der Abgrenzung zu anderen neurologischen Entwicklungsstörungen und epileptischen Syndromen.[4, 6]

### *Ursachen*

Es existiert keine einzelne Ursache für das Lennox-Gastaut-Syndrom. Bei etwa 60-80 % ist die Ätiologie bekannt.[3-6] Häufig bestehen Hirnschäden wie beispielsweise fokale oder multifokale Abnormalitäten der kortikalen Entwicklung. Bei etwa 20-50 % der Patienten geht dem Lennox-Gastaut-Syndrom ein West-Syndrom voraus.[3-6] Wichtige heute bekannte Gene, die eine Rolle bei Epilepsien spielen, sind: DNM1, ALG13, CDKL5, GABRB3, SCN1A, SCN2A und STXBP1, wovon STXBP1, DNM1 und GABRB3 mit Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind.[4, 14]

### *Natürlicher Krankheitsverlauf*

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist dadurch charakterisiert, dass refraktäre Hochrisiko-Anfälle auftreten, die Patienten prädisponieren für einen Status Epilepticus [15], „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) [16], Kopfverletzungen [6, 17] und kognitive Beeinträchtigung [3, 5]. Die Prognose der Patienten ist eingeschränkt: Bei mehr als 90 % der Patienten bestehen behandlungsresistente Anfälle.[3-6]

Bei Lennox-Gastaut-Syndrom treten verschiedene Anfallsarten, einschließlich atonischen, tonischen, atypischen Absencen und myoklonischen Anfällen auf.[3] Atonische und tonische Anfälle führen zu zeitweisem Haltungsverlust oder Muskelversteifung und so zu plötzlichen sogenannten Sturzanfällen (drop attacks).[3-6] Diese sind charakteristischerweise bei Lennox-Gastaut-Syndrom häufig (etwa 50 % der Patienten) und führen oftmals zu Verletzungen.[6, 17] Patienten tragen deshalb häufig Helme mit Gesichtsschutz-Masken oder verwenden einen Rollstuhl, um das Risiko durch Stürze zu verringern.[7, 18] In einer Studie benötigten 2,3 %

der Sturzanfälle medizinische Versorgung und 0,5 % einen Krankenhausaufenthalt.[19] Die Verletzungshäufigkeit sinkt, wenn die Anfallsaktivität insgesamt geringer ist.[7, 20]

Etwa 95 % der Patienten haben eine kognitive Beeinträchtigung [7], die bereits 5 Jahre nach Krankheitsbeginn besteht. Zusätzliche Komorbiditäten wie reduzierte intellektuelle Funktion oder Informationsverarbeitung und Entwicklungsverzögerung, sowie Verhaltensstörungen sind häufig.[8] Die mit der Zeit abnehmende kognitive Funktion korreliert mit der Schwere und Häufigkeit epileptischer Anfälle.[3, 5] Das Auftreten eines nicht-convulsiven Status epilepticus (, der bei bis zu 50 % der Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom auftritt [15],) ist ein starker Prädiktor für eine schwere Beeinträchtigung der Patienten.[21] Letztlich ist der weit überwiegende Teil der Patienten (ca. 87 %) nicht in der Lage, selbständig zu leben und über die Hälfte benötigt Unterstützung bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens.[7] Es treten weiterhin Hyperaktivität, Aggression und autistisches Verhalten bei bis zu 50 % der Patienten auf, wobei solche Verhaltensauffälligkeiten durch Benzodiazepine verschlechtert werden können.[5, 15, 22]

### *Mortalität*

Das Todesfall-Risiko ist bei allen Patienten mit behandlungsresistenten Anfallsformen generell deutlich erhöht.[11, 12, 23] Dabei spielt bei Lennox-Gastaut-Syndrom der „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) mit 17 % von allen Todesfällen mit Epilepsie eine besondere Rolle.[11, 16, 24] Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben eine deutlich erhöhte Mortalität: Sie liegt zwischen geschätzten 5 % und bis zu 14 % über 10 Jahre in einer Studie.[5, 9] Bei Lennox-Gastaut-Syndrom ist das Risiko eines Todes aus jedwelchem Grund gegenüber der allgemeinen Bevölkerung 14fach erhöht. Das Risiko eines Todes aufgrund neurologischer Komplikationen, wie längere Anfälle und Status Epilepticus, ist bei Epilepsie 19fach erhöht, bei Lennox-Gastaut-Syndrom jedoch 179-fach.[9]

Aufgrund der assoziierten Mortalität besteht eine Dringlichkeit der Behandlung und Vermeidung von Anfällen. Bei Patienten mit epileptischen Anfällen besteht gerade im Kindesalter und den folgenden Jahren ein erhöhtes Todesfall-Risiko.[12, 23] Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben im Vergleich zu gesunden Kindern ein erhöhtes Risiko, zu versterben.[9] Eine höhere Anfallshäufigkeit ist ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor eines frühen Todes, wobei andauernde Anfälle stark mit der erhöhten Mortalität verbunden sind.[10-12] Aus klinischer Sicht ist die effektivste Strategie zur Vermeidung von anfallsbedingter Mortalität einschließlich SUDEP die Vermeidung von Anfällen.[23, 25]

### *Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede*

Es sind keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede im Auftreten von Lennox-Gastaut-Syndrom bekannt.[3-6] Das männliche Geschlecht scheint jedoch mit rund 53 % etwas häufiger betroffen zu sein.[26, 27]

Wie dargestellt, wird die Erkrankung meist im Kindesalter zwischen 2 und 7 Jahren diagnostiziert, mit typischem Beginn zwischen 3 und 5 Jahren Lebensalter. Aufgrund der behandlungsresistenten Anfälle (Stürze) und intellektuellen Beeinträchtigung sowie Komorbiditäten ist meist eine pflegerische Betreuung der Patienten im Verlauf notwendig. Es besteht eine erhöhte Mortalität der Patienten.[9]

### *Lebensqualität (für Patienten und Angehörige)*

Es besteht eine deutlich reduzierte Lebensqualität für Patienten und ihre betreuenden Angehörigen.[8] Letztlich ist der weit überwiegende Teil der Patienten (ca. 87 %) nicht in der Lage, selbständig zu leben, und über die Hälfte benötigt Unterstützung bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens.[7]

Eltern berichten, dass sie Angst vor der Möglichkeit einer Verletzung, dem Verlust der kognitiven Fähigkeiten oder dem Tod des Kindes verspüren, sowie Angst vor der finanziellen Belastung der Familie durch die Krankheit.[28] In einer Studie mit Eltern in Großbritannien, den USA und Italien zeigte sich, dass die Werte der Eltern im SF-36 Fragebogen in der mentalen, nicht aber physischen Domäne beeinträchtigt waren und dass in der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) etwa 25 % und 60 % der Eltern von Kindern mit Lennox-Gastaut-Syndrom eine mäßige oder schwere Depression und Angst aufwiesen.[29] Die bestehenden Sorgen und Beeinträchtigungen betreffen auch Geschwister von Kindern mit Lennox-Gastaut-Syndrom.[28] In einer Umfrage gaben 37 % der erwachsenen Geschwister von Patienten an, selbst eine Behandlung wegen klinischer Depression erhalten zu haben.[30]

### *Medikamentöse Therapie*

Von den grundsätzlich zur Verfügung stehenden antikonvulsiv wirksamen Medikamenten wird bei Lennox-Gastaut-Syndrom zunächst Valproat empfohlen.[4] Danach eine zusätzliche Therapie mit Lamotrigin bzw. Rufinamid.[4, 31] Rufinamid ist ausschließlich als Zusatztherapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen [32] und wird hier als Zweitlinientherapie empfohlen.[33] In Deutschland wird als Antiepileptikum der ersten Wahl Valproinsäure oder Lamotrigin empfohlen, als Antiepileptika der zweiten Wahl werden Rufinamid, Phenobarbital, Ethosuximid, Zinosamid, Clobazam und Topiramamat genannt. Ferner kommen in Frage: Felbamate, Mesuximid, Primidon, Brom, Phenytoin, Kortikosteroide, Vigabatrin, sowie als nicht-medikamentöser Ansatz ketogene Diät.[34] Es

können prinzipiell auch Verschlechterungen durch jedwelches Antiepileptikum vorkommen.[34]

Diese aktuellen Empfehlungen stimmen weitgehend mit den Ergebnissen eines 2013 veröffentlichten systematischen Cochrane-Reviews überein – dort wurden jedoch kaum Daten zu Valproat identifiziert.[35] Neue Arzneimittel werden dabei meist zu bestehenden Therapien hinzugefügt. Es werden verschiedene Therapiekombinationen eingesetzt, um Lennox-Gastaut-Syndrom zu behandeln. Dabei zeigen Versorgungsdaten aus den USA, dass Valproat, Levetiracetam und Lamotrigin besonders häufig verwendet werden.[26] Auch in Deutschland hat dabei Valproat, wie in den Leitlinien empfohlen, einen besonderen Stellenwert.[36, 37] Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigt dies für Deutschland ebenfalls: Valproat als Monotherapie sowie Lamotrigin alleine und in Kombinationen werden sehr häufig eingesetzt.[38]

Aufgrund der behandlungsresistenten Anfälle bei Lennox-Gastaut-Syndrom verwenden rund 7 % der Patienten einen Helm zum Schutz [39] und rund 15-20 % haben ein Vagus-Nerv-Implantat.[26, 39]

Die folgende Abbildung illustriert das Behandlungsschema schematisch, wobei Epidyolex adjuvant, d.h. nach anderen Therapiemaßnahmen gegeben wird (siehe auch Abbildung 5 in [40]):

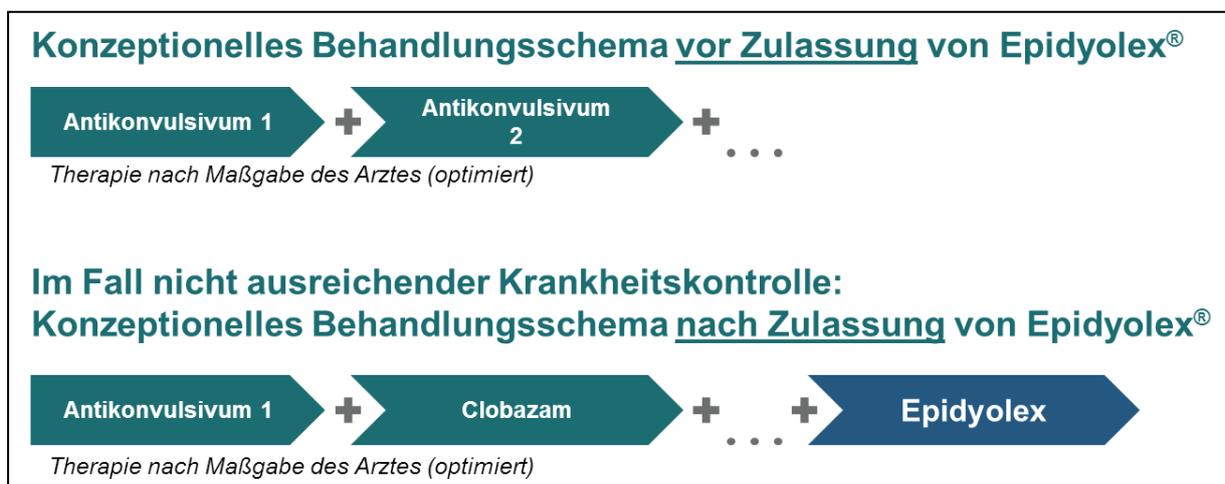


Abbildung 1: Konzeptionelles Behandlungsschema vor und nach Zulassung von Epidyolex®

### Zielpopulation

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

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

Wie in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1 dargelegt, ist das Lennox-Gastaut-Syndrom eine schwerwiegende, chronische Erkrankung. 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.[3-6]

Die meisten Patienten haben eine kognitive Beeinträchtigung.[7] Zusätzliche Komorbiditäten wie reduzierte intellektuelle Funktion oder Informationsverarbeitung und Entwicklungsverzögerung, sowie Verhaltensstörungen sind häufig.[8] Letztlich ist der weit überwiegende Teil der Patienten (ca. 87 %) nicht in der Lage, selbständig zu leben, und über die Hälfte benötigt Unterstützung bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens.[7]

Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben eine zudem deutlich erhöhte Mortalität.[5, 9] Aufgrund der assoziierten Mortalität [9] besteht eine Dringlichkeit für die Behandlung und Vermeidung von Anfällen. Eine höhere Anfallshäufigkeit ist ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor eines frühen Todes.[10-12] Aus klinischer Sicht ist die effektivste Strategie zur Vermeidung von anfallsbedingter Mortalität einschließlich SUDEP die Vermeidung von Anfällen.[23, 25]

Zusammenfassend besteht ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf für neue Therapien, die die Häufigkeit und Länge der Anfälle reduzieren bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die überwiegend behandlungsresistent für die bestehenden Therapien sind. [3-6]

#### *Therapeutische Option Epidyolex*

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Lennox-Gastaut-Syndroms

zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) [...] 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.[41] Damit ist die Wirkung von Epidyolex auf die bei Lennox-Gastaut-Syndrom bestehenden verschiedenartigen Veränderungen nachvollziehbar. 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, 42, 43] Klinisch zeigt sich das in einer deutlichen antikonvulsiven Wirkung (siehe Modul 4B).

#### *Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel*

Der ungedeckte medizinische Bedarf bei Lennox-Gastaut-Syndrom liegt primär darin, die Häufigkeit und Länge der Anfälle zu reduzieren. Das wiederum, um Entwicklungs- und kognitive Beeinträchtigung und weitere Schäden – insbesondere Sturzanfälle – 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 Lennox-Gastaut-Syndrom kann durch Epidyolex als adjuvante Therapieoption gedeckt werden, das eine deutliche antikonvulsive Wirkung bei Patienten zeigt, die mit anderen Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreichen konnten (siehe Daten Modul 4B).

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz von Lennox-Gastaut-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.[44] 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 Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland zu ermöglichen, werden daher nachfolgend mehrere mögliche Berechnungsansätze verfolgt.

Grundsätzlich handelt es sich beim Lennox-Gastaut-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 Lennox-Gastaut-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 Population „Lennox-Gastaut-Syndrom“ 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 die Angabe von Quellen.*

Die Erkrankung Lennox-Gastaut-Syndrom tritt erstmals überwiegend im Kindesalter auf. Bei etwa 60-80 % ist die Ätiologie bekannt.[3-6] Häufig bestehen Hirnschäden wie beispielsweise fokale oder multifokale Abnormalitäten der kortikalen Entwicklung. Es sind keine spezifischen 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 3-1: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2024

<b>Jahr</b>	<b>Einwohnerzahl &lt;18 Jahre in Millionen (Anteil %)</b>	<b>Einwohnerzahl insgesamt in Millionen</b>
2014	13,1 (16 %)	81,2
2015	13,3 (16 %)	82,2
2016	13,5 (16 %)	82,5
2017	13,5 (16 %)	82,8
2018	13,6 (16 %)	83,0
2019	13,6 (16 %)	83,2
2020	13,7 (16 %)	83,4
2021	13,8 (17 %)	83,5
2022	13,9 (17 %)	83,6
2023	13,9 (17 %)	83,7
2024	14,0 (17 %)	83,7
2025	14,1 (17 %)	83,7

Quelle: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> (Annahmen G2, L2, W1; Link überprüft 24.06.2020)

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 Lennox-Gastaut-Syndrom im Zeitverlauf lässt sich nicht treffen. Insbesondere ist derzeit ein möglicher Effekt einer besseren Anfallstherapie im Kindesalter auf die bei Lennox-Gastaut-Syndrom heute deutlich erhöhte Sterblichkeit von etwa 25 % bis zum Erwachsenenalter [9, 26, 39, 45] 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.

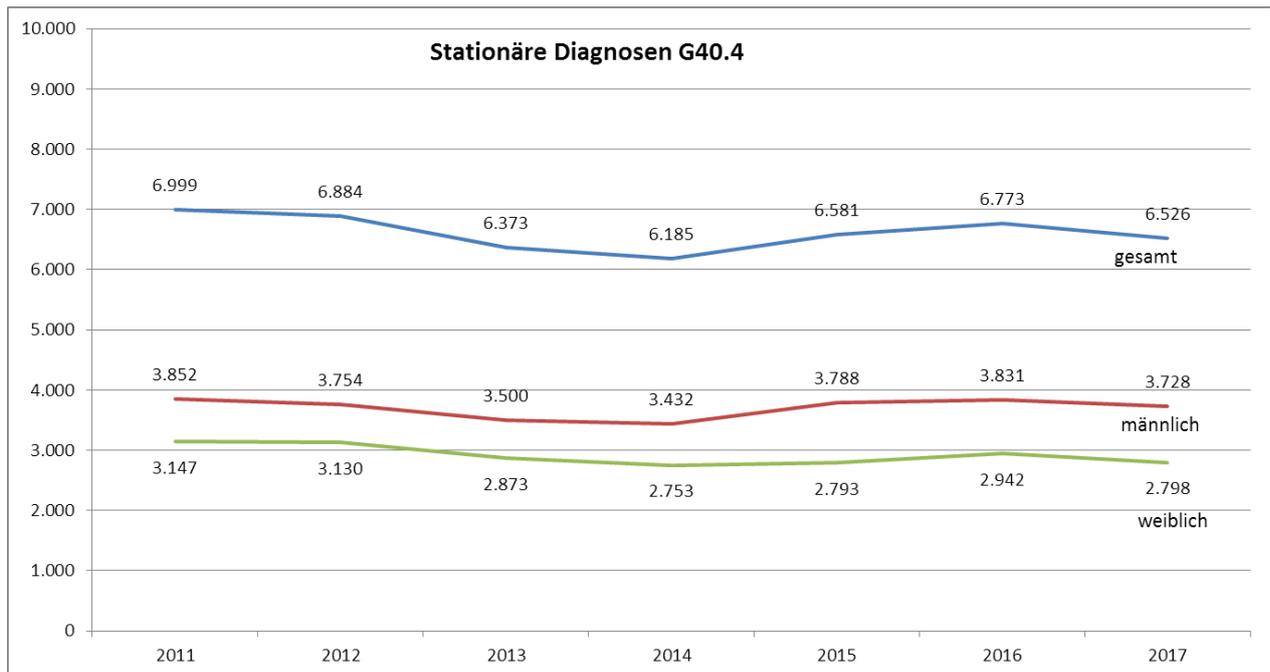


Abbildung 2: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“

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 24.06.2020)

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:

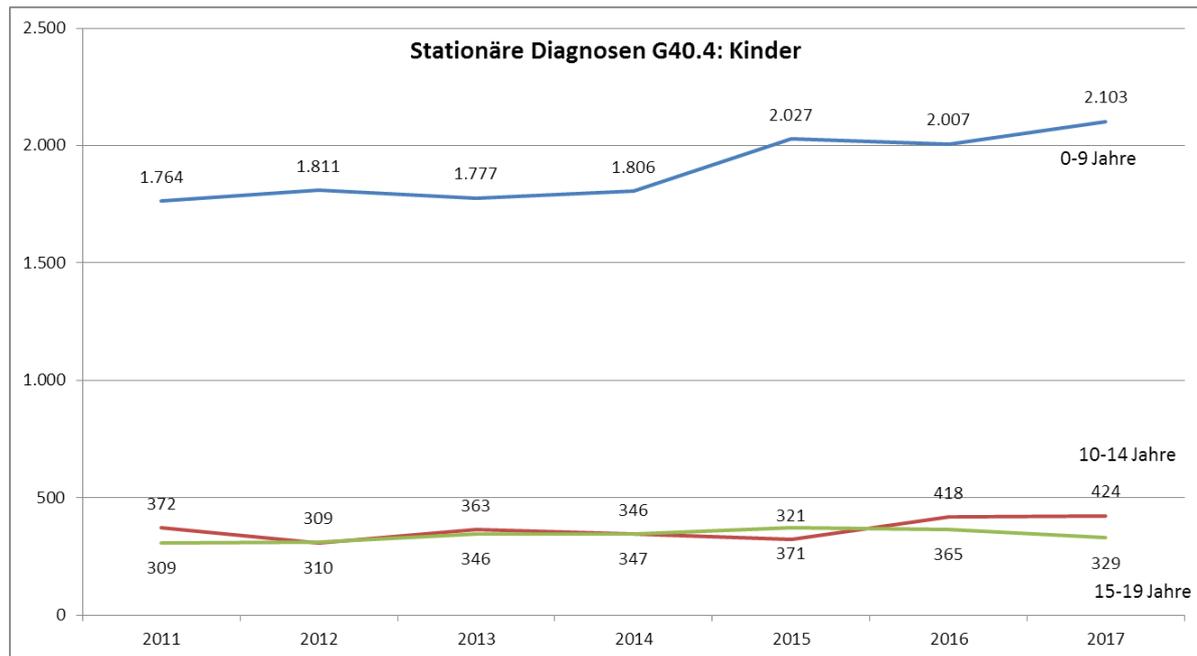


Abbildung 3: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ – Kinder Altersgruppen

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 24.06.2020)

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

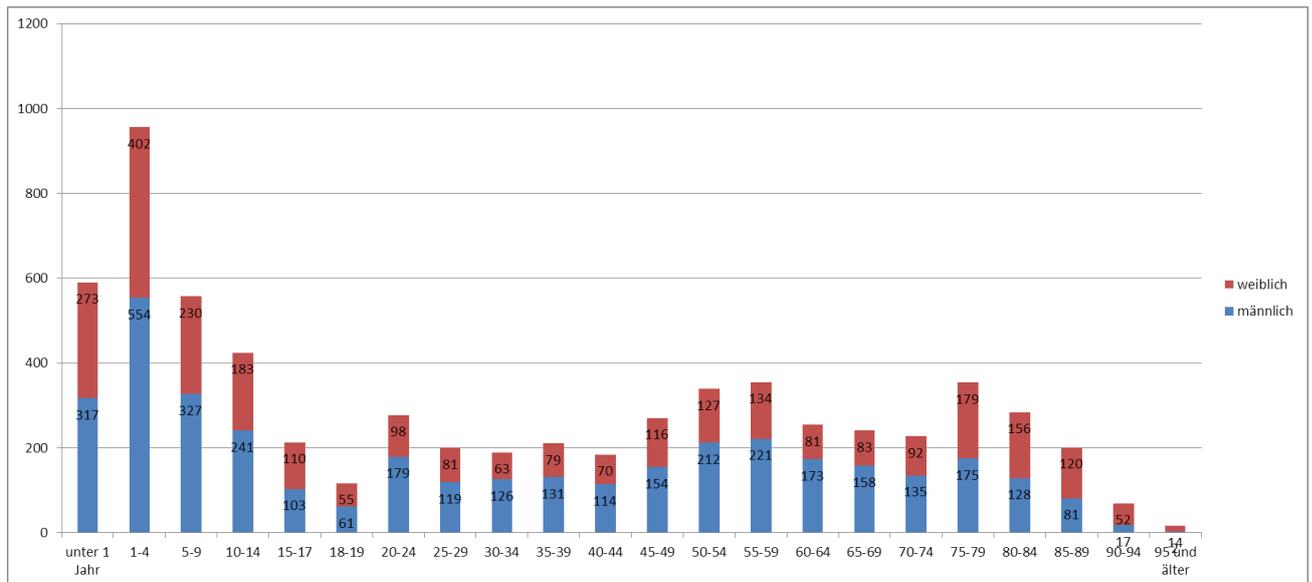


Abbildung 4: Altersverteilung im Jahr 2017 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publicationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>; Link überprüft 24.06.2020)

Eine Analyse von deutschen Krankenkassendaten zeigt - im Rahmen der Limitationen des Ansatzes - spezifisch für Lennox-Gastaut-Syndrom das folgende Bild der Alters- und Geschlechtsverteilung für das Jahr 2016 [38]:

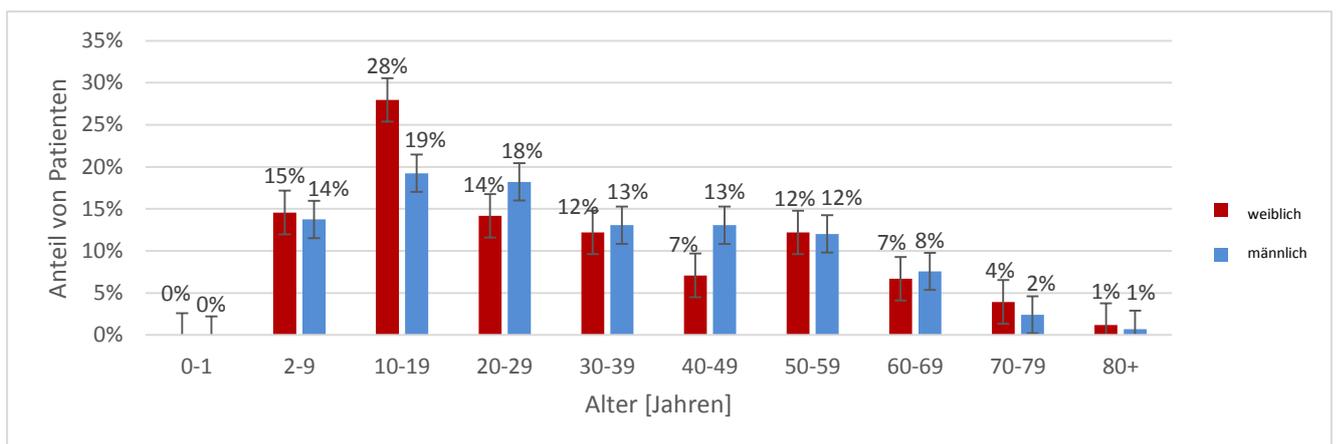


Abbildung 5: Altersverteilung im Jahr 2016 in Deutschland mit Diagnose Lennox-Gastaut-Syndrom (Krankenkassendaten)

Quelle: Analyse von Krankenkassendaten [38]

### Erwartete Entwicklung der Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz)

Insgesamt und auf der Grundlage der erwarteten weiteren Bevölkerungsentwicklung (Tabelle 3-1) sowie der in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellten Überblicksdaten zu Diagnosezahlen ist nicht von einer relevanten Änderung der Patientenzahlen mit Lennox-Gastaut-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 3-2 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	14.507 Patienten (2.932 bis 26.081)	12.695 [2.566 bis 22.824]

#### Anmerkung

Gegenüber der im Jahr 2019 erfolgten Ableitung der Patientenzahl in der Zielpopulation bestehen nur geringe Änderungen, die sich aus aktualisierten Daten des deutschen Gesundheitssystems ergeben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

*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 3-2 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 Lennox-Gastaut-Syndrom

Es wurde eine systematische Literatursuche nach relevanten Publikationen durchgeführt (Suchdatum 19.10.2018; letzte Update-Suche am 24.06.2020), um Inzidenz und Prävalenz von Lennox-Gastaut-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 13 relevanten Einzelstudien wurden Spannen für Inzidenz und Prävalenz ermittelt. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen epidemiologischen Studien zusammen (Sortierung nach Erstautor).

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

Nr	Studie	Design	Land	Population, Alter	Methoden	Berichtete Prävalenz	Berichtete Inzidenz	Anmerkungen
<b>Lennox-Gastaut-Syndrom</b>								
1	Beilmann et al., 1999 [46]	Retrospektive Studie an allen medizinischen Einrichtungen in sieben estnischen Kreisen zwischen Januar 1995 und Dezember 1997. Nur Patienten im Alter von 1 Monat bis 19 Jahren mit aktiver Epilepsie (d.h. mindestens ein Anfall während der letzten 5 Jahre, unabhängig von der Behandlung) wurden eingeschlossen.	Estland	560 Kinder (1 Monat – 19 Jahre)	Alle Patienten wurden von einem Neuropädiater untersucht	0,08 von 1.000 Lennox-Gastaut bei Kindern (1 Monat – 19 Jahre)		Mehr Jungen als Mädchen mit Lennox-Gastaut Syndrom. Gesamtprävalenz für Epilepsie 3,56 von 1.000.
2	Cowan et al., 2002 [47]	Metaanalyse von 16 Studien, verfasst zwischen 1966 und 1998 (inklusive LGS Inzidenz und Prävalenz).	Europa, USA	Kinder, junge Erwachsene 0-20 Jahre	Metaanalyse	1,3 bis 2,6 von 10.000	1-2 von 100.000 (bis 14 Jahre)	Alle Epilepsien: 5-7:10.000 Inzidenz und 5 von 1.000 Prävalenz. 1-4 % davon LGS.
3	Eriksson et al., 1997 [48]	Am Stichtag, den 31. Dezember 1992, betrug die Gesamtbevölkerung des untersuchten Versorgungsgebietes 431.963 Personen, davon 83.464 Kinder im Alter von 0-15 Jahren.	Finnland	Die Gesamtfallzahl betrug 329, von denen 174 (53 %) Jungen und 155 (47 %) Mädchen waren.	Finnische Registerdaten	0,08 von 1.000 (0-15 Jahre)		Listet Typen von Epilepsien für verschiedene Altersstufen. Gesamtprävalenz Epilepsie (bei Kindern) 3,94:1.000; 2 % mit LGS.
4	Hauser et al.,	Review weltweiter	USA, Euro-				0,02 von 1.000	Zusammenfassung älterer

	1994 [49]	Studien	pa				(LGS; Schätzung für US- Kinder <18 Jahren)	Studien.
5	Heiskala et al., 1997 [50]	Retrospektive (1975-1985), Studie für den Großraum Helsinki und die Provinz Uusimaa zur Identifikation von Kindern mit LGS oder Doose-Syndrom.	Finnland	Die Bevölkerungszahl von Helsinki und Uusimaa im Alter von 0 bis 14 Jahren betrug während der Studiendauer 140.000 bzw. 80.000. 75 Kinder erhielten die Diagnose LGS.	Finnische Registerdaten		2,1 von 100.000 (Helsinki) und 1,9 von 100.000 (Uusimaa) bei Kindern im Alter von 0-14 Jahren	
6	Kramer et al., 1998 [51]	Die neuropädiatrische Klinik des Tel-Aviv Medical Center behandelt alle Kinder mit Epilepsie. Alle Patientenakten von 1975 bis 1995 wurden von einem erfahrenen Kinderepileptologen durchgesehen. Die Bevölkerung von Tel Aviv beträgt ca 250.000 Einwohner, mit einer jährlichen Geburtenrate von 6.000 Kindern.	Israel	Die Akten von 440 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien.	Krankenakten	0,06 von 1.000 Geburten bei Betrachtung eines 20-Jahres-Zeitraumes		Listet alle Kinder-epilepsien auf: LGS: 1,5 % (n=7) von 440
7	Pina-Garza et al., 2017 [39]	Diese retrospektive Krankenversicherungs-Abrechnungsdaten-Analyse benutzte die	USA	Von etwa 400.000 Patienten mit den Einschlusskriterien für Epilepsie,	Abrechnungsdaten der Krankenversicherung			3,7 % LGS-Fälle von allen Patienten mit Epilepsie (14.712/400.000, alle Altersstufen;

		Daten einer Medicaid-Datenbank für verschiedene Zeiträume und Bundesstaaten: Florida (1997 Q3–2012 Q2), Iowa (1998 Q1–2013 Q1), Kansas (2001 Q1–2013 Q1), Mississippi (2006 Q1–2013 Q4), Missouri (1997 Q1–2013 Q1), New Jersey (1997 Q1–2013 Q1). Gesamtbevölkerung ~44.000.000		hatten 14.712 Patienten wahrscheinlich LGS gemäß dem LGS Klassifikator. Patienten mit wahrscheinlichem LGS waren bei der Erstdiagnose jünger als nicht-LGS-Patienten (Durchschnitt 16,3 Jahre gegenüber 35,3 Jahren)				altersbedingte Prävalenz 1 % bis 8 %
8	Rantala et al., 1999 [52]	Eingeschlossen wurden alle Kinder, die wegen infantiler Spasmen und LGS in der pädiatrischen Abteilung der Universitätsklinik von Oulu zwischen dem 1. Januar 1976, und dem 31. Dezember 1993 behandelt wurden und aus dem primären Einzugsbereich der Klinik stammten.	Finnland	25 Kinder (14 Jungen) hatten LGS.	EEG	0,28 von 1.000 Lebendgeburten (Konfidenzintervall 0,18-0,41:1.000)	Im Durchschnitt 1,93 von 100.000 bei Kindern unter 15 Jahren (Konfidenzintervall 1,25 bis 2,85:100.000)	
9	Sidenvall et al., 1996 [53]	Alle Kinder zwischen 0-16 Jahren in Nordschweden wurden auf aktive Epilepsie untersucht. Die Bevölkerung des Gebietes betrug 250.000 Einwohner zum Untersuchungs-	Schweden	150 von 50.000 Kindern hatten Epilepsie, davon 5,8 % LGS	Ein Fragebogen wurde an alle Familien verschickt, deren Kinder an Epilepsie erkrankt waren. Der Fragebogen bestand aus 98 Fragen zu	0,2 von 1.000 (Kinder bis 16 Jahre)		Listet die Prävalenz kindlicher Epilepsie als 4,2 von 1.000 sowie für jedes Alter und verschiedene Epilepsietypen. 5,8 % der Kinder hatten

		zeitraum, davon waren 50.000 Kinder im Alter von 0-16 Jahren.			Symptomen, Anfallshäufigkeit, Dauer und Typ. Die Antworten wurden zusammen mit dem Material aus den Klinikakten ausgewertet.			Lennox-Gastaut.
10	Sokka et al., 2017 [54]	Retrospektive Studie über prospektiv gesammelte Daten des Kuopio University Hospital (KUH) Geburtsregisters, gesammelt zwischen 1. Januar 1989, und 31. Dezember 2007. Insgesamt gab es in diesem Zeitraum 42.865 Geburten.	Finnland	289 Kinder mit Epilepsiediagnose, von denen 8 an LGS erkrankt waren.	Region bzw. Krankenhausgeburtsregister	0,2 von 1.000 Lebendgeburten		2,7 % (8/289) LGS unter allen Kinder-epilepsien.
11	Steffen-burg et al., 1998 [55]	Die Studie war Teil eines Projektes zur Untersuchung der Prävalenz aktiver Epilepsien bei geistig behinderten Kindern im Alter von 6-13 Jahren in Göteborg. Die <i>population at risk</i> betrug 48.873.	Schweden	Schwer behandelbare Epilepsien (n = 44); kontrollierte Epilepsien (n = 54); Alter: 6-17 Jahre	Krankheitsregister, EEG-Register und Register für geistig Behinderte wurden untersucht.	Die Prävalenzrate für LGS kombiniert mit geistiger Behinderung und schwer behandelbarer Epilepsie betrug 0,06 von 1.000 (3 von 48.873)		Einschlusskriterium geistige Behinderung, davon 7 % mit LGS*
12	Trevathan et al., 1997 [27]	Die MADDS Studie ist eine Querschnittstudie 10 jähriger Kinder mit Epilepsie, geistiger Behinderung,	USA (Atlanta)	89.534 Kinder von 10 Jahren (56.082 weiße Kinder und 33.452 Kinder	Daten aller EEG Labore in Atlanta	0,26 von 1.000 (10 Jahre alte Kinder)		LGS Ursache von 4 % der kindlichen Epilepsien

		Blindheit und/oder Hörschädigung. Die Stichprobe bestand aus Kindern die zwischen dem 1. Januar 1975 und dem 31. Dezember 1977 geboren wurden und im Studiengebiet lebten.		anderer Hautfarbe) lebten im Studiengebiet. 23 hatten die Diagnose LGS.				
13	Waa-ler et al., 2000 [56]	Die Studie wurde in Hordaland (Westnorwegen) durchgeführt. Am 1. Januar 1995 lebten dort 416.184 Menschen (9,6 % der norwegischen Bevölkerung) und 38.593 waren Kinder zwischen 6 und 12 Jahren (19.912 Jungen und 18.681 Mädchen), geboren zwischen dem 1. Januar 1982 und dem 31. Dezember 1988.	Norwegen	198 Kinder im Alter von 6-12 Jahren.	EEG und Krankenhausakten	0,2 von 1.000 Lebendgeburten		Überblick über alle Formen kindlicher Epilepsie; 5,1 von 1.000 Kindern mit aktiver Epilepsie; 4 % mit LGS
14	Reeaven et al., 2019 [57]	Datenbank-analyse	USA	90 Millionen Individuen, jedes Alter	Proxy zur Identifikation der Patienten	5.999 Patienten bei 90 Mio Versicherten, i.e. 1:15.000#	-	
1-14	<b>Alle Studien</b>	-	-	-	-	<b>0,06 von 1.000 bis 0,28 von 1.000 Geburten/ Kinder bis 19 Jahre</b>	<b>1-2,1 von 100.000 Kindern</b>	<b>1-5,8 % der Epilepsien*</b>
<p>* Studien mit dem Einschlusskriterium „geistige Behinderung“ wurden in der Zusammenfassung für die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Epilepsie nicht berücksichtigt.</p> <p># nicht für die Spannenangabe herangezogen, da Identifikation der Patienten nur über Proxy und für alle Altersstufen angeben.</p>								

Quelle [58];

Die Quelle [57] wurden identifiziert durch letzte Update-Suche am 24.06.2020 [59].

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 deutlich erhöhte Mortalität berücksichtigt werden.[9, 12] Es liegen nur vereinzelte Daten über die beobachtete Lebenserwartung von Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom vor: In einer US Kassendatenbasierten Analyse lag das mittlere Alter bei 13 Jahren bei Standardabweichung 9,8 bzw. 10,5 und einem Maximum von 62 Jahren.[26] Eine ähnliche Datenbankanalyse zeigt, dass die Anzahl der Patienten ab ca. dem 8. Lebensjahr konstant abnimmt und es kaum Patienten jenseits des 65. Lebensjahres gibt.[39] In einer populationsbasierten Studie bei Kindern mit verschiedenen Epilepsie-Formen ist eine Sterblichkeit von ca. 25 % über 15 Jahre bei zusätzlich bestehender neurologischer Erkrankung beschrieben.[45]

Da die Prävalenz in der Literatur (siehe Tabelle 3-3) überwiegend nur für Kinder berichtet wird, hier aber für die gesamte Bevölkerung angegeben werden soll, wurden die in der Literatur berichteten Prävalenzraten um 25 % für wahrscheinliche Todesfälle bis zum Erwachsenenalter (18. Lebensjahr) reduziert. Hiermit ist eine Unterschätzung möglich. Angesichts der beobachteten Altersverteilung wahrscheinlicher Lennox-Gastaut-Fälle (Abbildung 5) mit vielen jüngeren Patienten, erscheint im Vergleich zur Altersverteilung in der Bevölkerung aber eine verbleibende Überschätzung der Patientenzahl wahrscheinlicher (Abbildung 5 versus <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>, Link überprüft 25.06.2020).

Für die Prävalenz ist neben der Mortalität im Kindesalter zu berücksichtigen, dass Epidyolex nur für Patienten ab 2 Jahren zugelassen ist: deshalb ergibt sich eine Patientenzahl von 81,438861 Millionen ohne Patienten unter 1-Jahr und 1-Jährige im Jahr 2018.[60] In einem weiteren Schritt wird berücksichtigt, dass von 83,166711 Millionen Bundesbürgern [61], im Jahr 2019 etwa 72,781 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind [62], d.h. 87,5 %.

Für die Inzidenz beziehen sich die o.g. Zahlen (Tabelle 3-3) auf die Neugeborenen, d.h. für Deutschland im Jahr 2019 insgesamt 778.100 Lebendgeborene (<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html>, Link überprüft 25.06.2020).

Tabelle 3-4: Zielpopulation für Lennox-Gastaut-Syndrom ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1)

Erkrankung	Patientenzahl Deutschland insgesamt	GKV-Patienten (87,5 % der Patienten)
Prävalenz * (0,06:1.000 bis 0,28:1.000)	3.665 - 17.102 *	9.086 [3.207 - 14.964]
Inzidenz # (0,06:1.000 bis 0,28:1.000 Geburten bzw. 1 bis 2,1:100.000 Kinder)	47 - 218	116 [41 - 191]
* errechnet aus den gewichteten Werten in Tabelle 3-3. Prävalenz kalkuliert auf Gesamtpopulation Deutschland von 81,44 Mio. ab 2 Jahren, reduziert um 25% für den Anteil von Patienten mit frühen Todesfällen. [9, 39, 45] # Bezogen auf 778.100 Geburten in Deutschland im Jahr 2019 GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Mit den Daten aus [26] ergäben sich für die Prävalenz insgesamt 5.544 Patienten und 4.851 GKV-Patienten in Deutschland. Da für die Identifikation der Patienten nur Proxies verwendet wurden, wird aufgrund der bestehenden Unsicherheiten diese Zahl formal nicht für die Spanne herangezogen: die ermittelte Patientenzahl liegt jedoch innerhalb der angegebenen Spanne, so dass sich hieraus keine Konsequenz für die Spannenbildung ergibt.

Aufgrund der auch im Erwachsenenalter weiter erhöhten Mortalität von Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom ist dabei eher von einer Überschätzung auszugehen.[26, 39, 45] 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 9.086 (Spannweite 3.207 bis 14.964) GKV-Patienten insgesamt.

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

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1)

	<b>Prävalenz</b>	<b>Inzidenz</b>
Lennox-Gastaut-Syndrom	3.665 - 17.102 Patienten	47 - 218 Patienten/Jahr
Alter / Mortalität	Etwa 25 % bis zum Erwachsenenalter verstorben [26, 39, 45] Nur wenige ältere Patienten [38, 39]	
Geschlecht	etwa 47 % weiblich, 53 % männlich	
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 Lennox-Gastaut-Syndrom wurden Patienten identifiziert basierend auf folgenden Eigenschaften:

- Mindestens eine ICD-10 GM Diagnose G40.\*
- Ausschluss der Patienten, die als Dravet-Syndrom klassifiziert wurden
- Zusätzlich im selben Jahr oder später dokumentiert:
  - Therapie (mindestens 1x) mit Rufinamid (spezifische Zulassung [32]) oder Felbamat (überwiegend bei Lennox-Gastaut-Syndrom eingesetzt [63])
  - Therapie mit mindestens zwei verschiedenen Antiepileptika UND mindestens eine Diagnose von Entwicklungsverzögerung. Keine kodierte spezifische andere Erkrankungsursache per ICD dokumentiert.

Durch die Kombination von unspezifischer Diagnose und weitgehend spezifischer Medikation bzw. Medikationskombination werden wahrscheinliche Lennox-Gastaut-Patienten erfasst. Ähnliche Herangehensweisen an die Patienten-Identifikation finden sich in der Literatur, beispielsweise [26].

Es wurden in der Kassendatenanalyse 1.571 solche „wahrscheinliche“ Lennox-Gastaut-Patienten identifiziert, für die 12.090 Beobachtungsjahre verfügbar waren. In einer weiteren Subpopulation wurden nur die Patienten eingeschlossen, die o.g. Einschlusskriterien bis zum <6. Lebensjahr erfüllten. Diese sind aufgrund des Auftretens der Erkrankung im Kindesalter

mit höherer Wahrscheinlichkeit Lennox-Gastaut-Patienten (208 Patienten mit 1.379 Beobachtungsjahren). Diese zweite Patientengruppe ermöglicht eine bessere Einschätzung der Prävalenzschätzung aufgrund der sehr viel höheren Diagnosesicherheit bei den Patienten, bei denen die Epilepsie im Kindesalter dokumentiert wurde.

### *Prävalenzschätzung*

Es ergab sich für die „wahrscheinlichen“ Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom eine standardisierte Prävalenzrate für das Jahr 2016 von 39,2 Patienten pro 100.000 Versicherte. Bei 72,781 Millionen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung entspricht das 28.530 Patienten in Deutschland im Jahr 2019. Für alle Patienten in Deutschland entspricht das bei 83,166711 Millionen Bundesbürgern 32.601 Patienten.

Hierbei ist eine Überschätzung wahrscheinlich, weshalb die Patientenzahl von 28.530 Patienten in der GKV als oberer Schätzer gesehen wird: Der verwendete ICD-Kode ist unspezifisch und umfasst auch verschiedene weitere Epilepsien. Durch die zusätzliche Betrachtung von Therapien wird die Patientenpopulation spezifischer, es erfolgte jedoch ein breiter Einschluss von Zweifach-Kombinationstherapien von Antiepileptika, so dass eine deutliche Überschätzung wahrscheinlich bleibt. 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.

Für die Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die im Alter <6 Jahren diagnostiziert wurden, beträgt die standardisierte Prävalenzrate 6,5/100.000. Für Deutschland ergeben sich daraus 4.731 in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherte Patienten. Da durch diese Betrachtung zwar eine hohe Diagnosesicherheit besteht, aber eine Unterschätzung aufgrund der Nicht-Betrachtung anderer Altersgruppen möglich ist, wird sie als unterer Schätzer herangezogen. Für diesen unteren Schätzer besteht jedoch eine bessere Übereinstimmung mit den Literaturdaten:

### *Synthese der Ansätze 1 und 2*

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

Tabelle 3-6: 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	3.207	4.731
Oberer Schätzer	14.964	28.530
Mittelwert	9.086	16.631

Basierend auf den beobachteten Spannweiten der verschiedenen Ansätze wird insgesamt eine Spannweite von 3.207 bis 28.530 als Schätzer für die GKV-Population mit Lennox-Gastaut-Syndrom verwendet (Mittel: 15.869).

#### *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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) [...]“.[1] Entsprechend muss für die Zielpopulation die Kombination mit Clobazam geeignet berücksichtigt werden. Eine Verwendung der gesamten ermittelten Population mit Lennox-Gastaut-Syndrom als Zielpopulation wäre nicht sachgerecht, da zum einen Clobazam gemäß Fachinformation Abschnitt 4.3 verschiedene Gegenanzeigen hat [64] und zum anderen wird Clobazam als Benzodiazepin gemäß Leitlinien als Antiepileptikum der zweiten Wahl gesehen.[34] Unter Clobazam kann es – wie durch jedwelches Antiepileptikum – bei Lennox-Gastaut-Syndrom auch zu einer Verschlechterung kommen.[34]

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

- In der in Modul 4B für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie GWEP1414 war eine Vortherapie mit Clobazam kein Einschlusskriterium gewesen. Viele der eingeschlossenen Patienten hatten gemäß Studienbericht (Abschnitt 9.5.4. konkomitante Medikation im Sicherheitsanalyse-Set) jedoch Clobazam als eine Therapie erhalten: 52,2 % in der 10 mg/kg/Tag Behandlungsgruppe und 48,7 % in der Kontrollgruppe.

- In der durchgeführten Analyse deutscher Kassendaten fand sich nur bei 5 % der Patienten (80/1571) eine medikamentöse Therapie unter Beteiligung von Clobazam.[38]

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 80 % der Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom als in Frage kommend herangezogen. Es wird ein etwas geringerer in Frage kommender Anteil als bei Dravet-Syndrom (dort: 90 %) angenommen, da die beschränkten, verfügbaren Daten eine geringere Nutzung von Clobazam bei Lennox-Gastaut-Syndrom zeigen, was zum Teil an bestehenden Kontraindikationen liegen mag. Ein Anteil von 80 % von für eine Therapie mit Clobazam in Frage kommenden Patienten kann basierend auf den beobachteten Patientenzahlen eine Überschätzung darstellen, es ist jedoch auch eine –geringe – Unterschätzung möglich.

Die für Lennox-Gastaut-Syndrom alleine ermittelten Spannweiten ergeben für die Zielpopulation damit für alle Patienten in Deutschland 2.932 bis 26.081 Patienten (0,8x3.665 bis 0,8x32.601), im Mittel 14.507 Patienten. Für die GKV ergeben sich für die Zielpopulation 2.566 bis 22.824 Patienten (0,8x3.207 bis 0,8x28.530 Patienten), im Mittel 12.695 Patienten. Die große Spannweite der Patientenzahl spiegelt die aufgrund limitierter Daten bestehende Unsicherheit bei der Größe der Zielpopulation bei Lennox-Gastaut-Syndrom wider.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Alle Patienten der Zielpopulation	Beträchtlich	12.695 [2.566 bis 22.824]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 4B (4.4.2 und 4.4.3) wurde der Zusatznutzen von Epidyolex für die in Tabelle 3-7 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der

*Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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](http://www.dgfe.org)), Deutsche Gesellschaft für Neurologie ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)) (Suchdatum 13.12.2018; letzte Update-Suche 16.09.2020). Als Suchwörter wurden jeweils Epilepsie oder Lennox-Gastaut oder Anfall/Anfälle verwendet. Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) und des Gemeinsamen Bundesausschusses ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) sowie des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) nach diesen Suchworten (Suchdatum jeweils 13.12.2018; letzte Update-Suche 16.09.2020) durchsucht.

Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliografischen 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](http://www.dimdi.de), Stand 25.06.2020) – basierend auf den Informationen des Statistischen Bundesamtes gegeben ([www.destatis.de](http://www.destatis.de), Stand 25.06.2020).

#### *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.[58] Am 22.07.2019 erfolgte eine Update-Suche, aus der für LGS keine zusätzliche Quelle identifiziert wurde. Am 24.06.2020 erfolgte eine weitere Update-Suche, die weiter unten dargestellt wird.[59]

#### 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 3-8: 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 <a href="http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf">http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf</a>		
#	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 3-9: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
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:

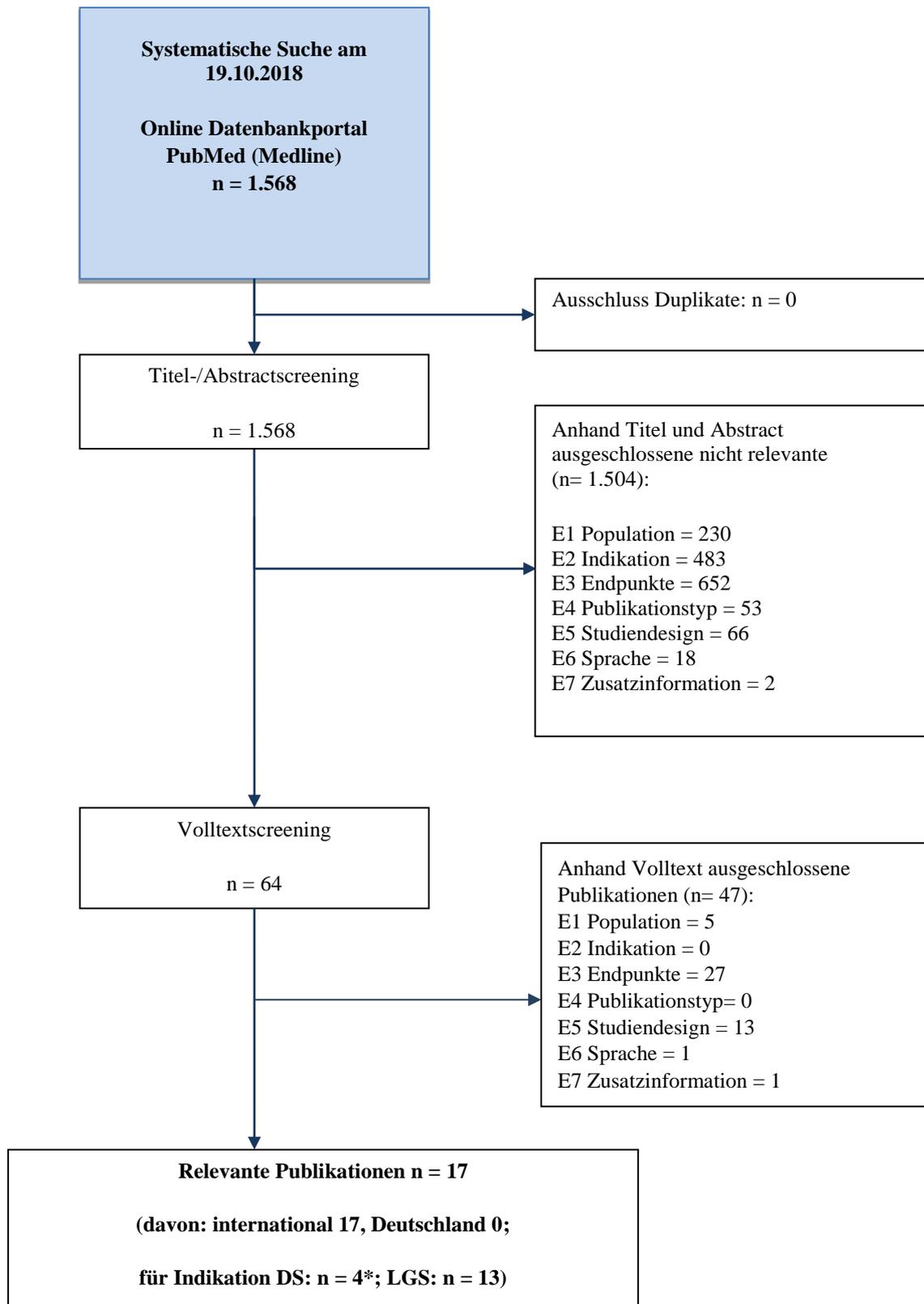


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation

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

Am 24.06.2020 erfolgte eine Update-Suche mit identischer Suchstrategie wie die erste bibliographische Literatursuche, jedoch mit einem Zeitfilter für die Jahre 2018-2020. Im Folgenden ist das Flussdiagramm dargestellt. Weitere Details siehe [59].

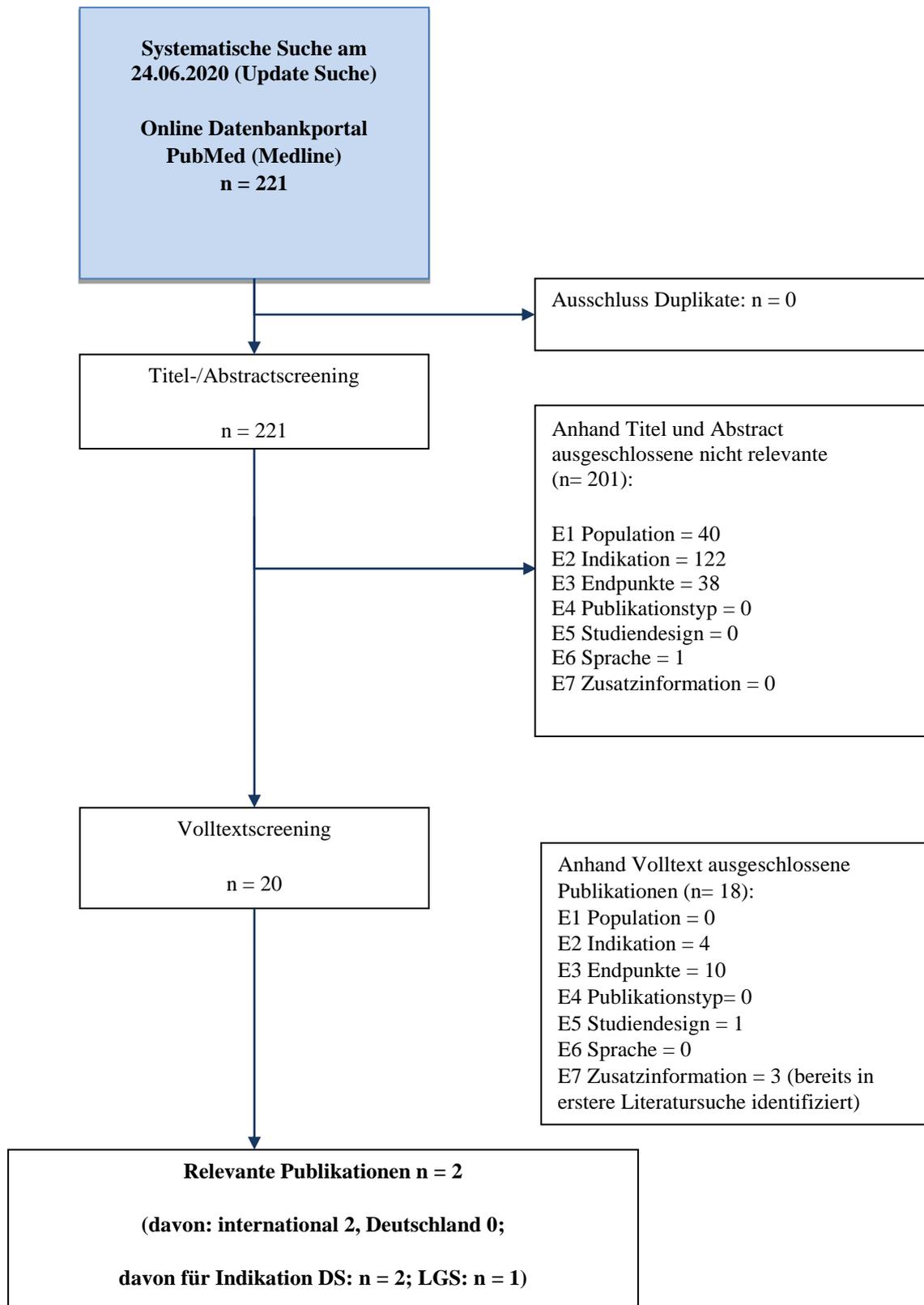


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation (Update Suche 2020)

Weiterhin wurden Deutschland-spezifische Daten auf der Basis von Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) von der Website des InEK ([www.g-drg.de](http://www.g-drg.de), Stand 25.06.2020) entnommen. Diese Daten erfassen nahezu vollständig alle stationären Krankenhausfälle 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](http://www.dimdi.de), Stand 25.06.2020).

Zusätzlich erfolgte eine Analyse von Kassendaten der Jahre 2007 bis 2016 (rund 3 Millionen Versicherte).[38] 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 Lennox-Gastaut-Syndrom wurden Patienten auf der Basis von ICD und zusätzlich Therapie identifiziert. Die Suchkriterien und Analyseergebnisse sind in Quelle [38] zusammengefasst. Eine darüber hinausgehende Berichterstattung gemäß üblicher Kriterien (insbesondere Gute Praxis Sekundärdatenanalyse, Gute Epidemiologische Praxis sowie STROSA) ist aufgrund von Urheber- und Datenschutzbedingungen nicht möglich.

Weitere Informationen zu Epidyolex wurden Modul 4B 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]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).

2. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics*. 1950 Apr;5(4):626-44.
3. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):82-93.
4. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Frontiers in neurology*. 2017;8:505.Epub 2017/11/01.
5. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*. 2014 Sep;55 Suppl 4:4-9.
6. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord*. 2011 May;13 Suppl 1:S3-13.
7. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011 Aug;52 Suppl 5:3-9.
8. Gallop K, Wild D, Nixon A, Verdian L, Cramer JA. Impact of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) on health-related quality of life (HRQL) of patients and caregivers: literature review. *Seizure*. 2009 Oct;18(8):554-8.
9. Autry AR, Trevathan E, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol*. 2010 Apr;25(4):441-7.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. Epilepsy Phenome/Genome Project Epi KC. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2015 Aug;78(2):323-8.
15. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Dec;4(6):1001-19.
16. Nouri S, Balish M. Sudden Unexpected Death in Epilepsy [online]. 2018. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1187111-overview>.
17. Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 cases. *Epilepsia*. 1972 Apr;13(2):259-71.
18. Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 3:44-7.
19. Skornicki M, Clements KM, O'Sullivan AK. Budget impact analysis of antiepileptic drugs for Lennox-Gastaut syndrome. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Apr;20(4):400-6.
20. Isojarvi J, Lee D, Peng G, Sperling MR. Clobazam-treated patients with Lennox-Gastaut syndrome experienced fewer seizure-related injuries than placebo patients during trial OV-1012. *Epilepsia*. 2016 Jun;57(6):e113-6.
21. Hoffmann-Riem M, Diener W, Benninger C, Rating D, Unnebrink K, Stephani U, et al. Nonconvulsive status epilepticus--a possible cause of mental retardation in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropediatrics*. 2000 Aug;31(4):169-74.
22. Kalachnik JE, Hanzel TE, Sevenich R, Harder SR. Benzodiazepine behavioral side effects: review and implications for individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard*. 2002 Sep;107(5):376-410.
23. 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.
24. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res*. 2005 Jun;65(1-2):101-15.
25. Ruthirago D, Julayanont P, Karukote A, Shehabeldin M, Nugent K. Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci*. 2018 May 3:1-9.
26. Reaven NL, Funk SE, Montouris GD, Saurer TB, Story TJ. Burden of illness in patients with possible Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective claims-based study. *Epilepsy Behav*. 2018 Sep 18;88:66-73.

27. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia*. 1997 Dec;38(12):1283-8.
28. Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:441-8.
29. Gallop K, Wild D, Verdian L, Kerr M, Jacoby A, Baker G, et al. Lennox-Gastaut syndrome (LGS): development of conceptual models of health-related quality of life (HRQL) for caregivers and children. *Seizure*. 2010 Jan;19(1):23-30.
30. Bailey L, Gammaitoni A, Galer B, Schwartz L, Schad C. Interim Findings from the Sibling Voices Survey: Siblings of Epileptic Encephalopathy Patients Are at Risk for Depression and Anxiety [online]. 2017. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.zogenix.com/wp-content/uploads/2018/11/Scientific-Exhibit-Sibling-Survey.pdf>.
31. 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.
32. Eisai. Inovelon (Rufinamid) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 7.2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010326>.
33. Coppola G, Besag F, Cusmai R, Dulac O, Kluger G, Moavero R, et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Nov;18(6):685-90.
34. Steinhoff B, Bast T. Vademecum Antiepilepticum 2019/2020: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.; [online]. 2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.desitin.de/fileadmin/user\\_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum\\_2019-2020.pdf](https://www.desitin.de/fileadmin/user_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum_2019-2020.pdf).
35. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28(2):CD003277.
36. Nikanorova M, Brandt C, Auvin S, McMurray R. Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results from a European noninterventional registry study. *Epilepsy Behav*. 2017 Nov;76:63-70.
37. Zhang Y, Wang Y, Zhou Y, Zhang L, Yu L, Zhou S. Therapeutic effects of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec;128:176-80.
38. Vilva Healthcare. Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS. 2019.

39. Pina-Garza JE, Montouris GD, Vekeman F, Cheng WY, Tuttle E, Giguere-Duval P, et al. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.* 2017 Aug;73:46-50.
40. Haute Autorite de Sante (HAS). Epidyolex (cannabidiol) Dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), en association au clobazam chez les patients pharmacorésistants de 2 ans et plus [online]. 2020. [Aufgerufen am 18.06.2020]. URL: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/epidyolex\\_21042020\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/epidyolex_21042020_avis_efficience.pdf).
41. 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 16.09.2020]. URL: [http://n.neurology.org/content/88/16\\_Supplement/P1.228](http://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P1.228).
42. Whalley BJ, Bazet M, Rosenberg E, Tsien R. A role of GPR55 in the antiepileptic properties of cannabidiol (CBD) (P2.277). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
43. 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).
44. 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>.
45. Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy: a population-based study. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1891-5.
46. Beilmann A, Napa A, Soot A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia*. 1999 Jul;40(7):1011-9.
47. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):171-81.
48. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*. 1997 Dec;38(12):1275-82.
49. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 2:S1-6.Epub 1994/01/01.
50. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1997 May;38(5):526-31.

51. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol.* 1998 Jan;18(1):46-50.
52. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 1999 Mar;40(3):286-9.
53. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure.* 1996 Jun;5(2):139-46.
54. Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Raisanen S, et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia open.* 2017 Mar;2(1):76-83. Epub 2017/01/19.
55. Steffenburg U, Hedstrom A, Lindroth A, Wiklund LM, Hagberg G, Kyllerman M. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia.* 1998 Jul;39(7):767-75.
56. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia.* 2000 Jul;41(7):802-10.
57. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD, Story TJ. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav.* 2019 Apr;93:65-72. Epub 2019/03/05.
58. 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.
59. o. A. Systematic Literature Search – UPDATE Search 2020: Epidemiologic data on patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) from 2 years of age and older. 2020.
60. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre - Stichtag 31.12.2018 [online]. 2020. [Aufgerufen am 25.06.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411-0005>.
61. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand, 31.12.2019 [online]. 2020. [Aufgerufen am 25.06.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html;jsessionid=52495ACBF80373382E3AD7275D4F7393.internet8711>.
62. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2020 - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. 2020. [Aufgerufen am 25.06.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/GKV/KF2\\_020Bund\\_Maerz\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf).

63. Merck SDM. Fachinformation Taloxa (Felbamat) [online]. 1.2018. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/taloxa.pdf>.
64. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 11.2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.

### 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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-10 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 3-10: 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
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-4x täglich	kontinuierlich	365
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) [...] angewendet.“[1] Die Einnahme erfolgt zweimal täglich.[1]

#### Behandlung mit Clobazam

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.“[2]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: 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
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-4x täglich	365
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-12: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen 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 48,91 Flaschen  (141 mg bis 1340 mg/Tag, max. Haltbarkeit 8 Wochen)  DDD = 700 mg: 25,55 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch
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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 [3], die DDD für Epidyolex aus der Änderungsliste 5/2020 des WiDO.[4]

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 Perampanel [5] und Brivaracetam [6].

### *Körpergewicht bei Lennox-Gastaut-Syndrom*

Für das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom ist zu berücksichtigen, dass viele Patienten als Kinder behandelt werden, von denen etwa 25 % das Erwachsenenalter nicht erreichen.[7-9] Wenn keine formale Einschränkung des Behandlungsalters besteht, wird 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.[10] 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](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 16.09.2020).

### 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. Für die Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation von 10 mg/kg und Tag [1] und 67 kg ergibt sich ein Jahresverbrauch von 24,46 Flaschen.

Die Höchstdosis von Epidyolex gemäß Fachinformation liegt bei 20 mg/kg pro Tag. Damit ergibt sich als Obergrenze bei 67 kg Körpergewicht ein Jahresverbrauch von 48,91 Flaschen.

Die vom WIDO festgelegte DDD für Epidyolex oral beträgt 700 mg, basierend auf 10mg/Tag und 70 kg Körpergewicht.[3] Das entspricht einem Jahresverbrauch von 25,55 Flaschen.

### Behandlung mit Clobazam

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. [2] 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.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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: 1.431,70 € (PZN 15609907)	1.351,27 € [1,77 €; 78,66 €]
Clobazam	18,93 € (10 mg, 50 Stück, gelisteter Festbetrag mit 16% Mehrwertsteuer: 18,46 €)  23,65 € (20 mg, 50 Stück, gelisteter Festbetrag mit 16% Mehrwertsteuer: 23,05 €)	16,54 € [1,77 €; 0,62 €]  20,88 € [1,77 €; 1,00 €]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-13 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Epidyolex auf Basis der im Jahr 2020 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmartneuordnungsgesetz (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 1.431,70 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>) Stand 15.09.2020 (mit 19% Mehrwertsteuer, siehe Hinweis weiter unten). 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 € – 78,66 € – 1,77 € = 1351,21 €.

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.[11] 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.

Für Frisium wurde der bestehende Festbetrag aufgrund der Mehrwertsteuer von 18,46 € (16% MWSt) auf 18,93 € (19% MWSt) angepasst, bzw. analog von 23,05 € auf 23,65 €.

#### Hinweis:

Die im zweiten Halbjahr 2020 bestehende, befristete Mehrwertsteuersenkung von 19% auf 16% wurde nicht berücksichtigt, da deren Gültigkeit über diesen Zeitraum hinaus unklar ist. Es wurden 19% Mehrwertsteuersatz durchgängig angenommen.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 Fachinformation 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Im Rahmen des Lennox-Gastaut-Syndroms erfolgen regelhaft Laborkontrollen.[12] In verschiedenen Fachinformationen von antikonvulsiven Therapien finden sich entsprechende Hinweise auf regelmäßige Kontrollen, insbesondere von Blutbild und Leberwerten, beispielsweise bei Valproinsäure [13] oder Stiripentol [14]. 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.[5]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: 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 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	8.783,26 € bis 66.090,62 €  (6,5 bis 48,91 Flaschen)	n.a.	n.a.	8.783,26 € bis 66.090,62 €  (6,5 bis 48,91 Flaschen)
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	60,54 € - 609,96 €  (183 Tbl x 16,54 € / 50 Tbl bis 1.460 Tbl x 20,88 € / 50 Tbl)	n.a.	n.a.	60,54 € - 609,96 €  (183 Tbl x 16,54 € / 50 Tbl bis 1.460 Tbl x 20,88 € / 50 Tbl)
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Tbl = Tablette; Fl = Flasche					

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-13 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-12 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.

Nach bisher einem Jahr Verfügbarkeit von Epidyolex gibt es keine Hinweise auf eine von dem üblichen langsamen Anstieg des Versorgungsanteils abweichende Entwicklung.

#### 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 Lennox-Gastaut-Syndrom brachen unter Epidyolex weniger als 1,5 % der Patienten wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab (siehe Modul 4B). 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 [...] Lennox-Gastaut-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 [2] und zum anderen wird Clobazam als Benzodiazepin teils auch kritisch gesehen.[15]

In der in Modul 4B für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie GWEP1414 war eine Vortherapie mit Clobazam kein Einschlusskriterium gewesen. Viele der eingeschlossenen Patienten hatten gemäß Studienbericht (Abschnitt 9.5.4. konkomitante Medikation im Sicherheitsanalyse-Set) jedoch Clobazam als eine Therapie erhalten: 52,2 % in der 10 mg/kg/Tag Behandlungsgruppe und 48,7 % in der Kontrollgruppe.

In der durchgeführten Analyse deutscher Kassendaten fand sich jedoch nur bei 5 % der Patienten (80/1571) eine medikamentöse Therapie unter Beteiligung von Clobazam.[16]

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.

Nach bisher einem Jahr Verfügbarkeit von Epidyolex gibt es keine Hinweise auf eine von dem üblichen langsamen Anstieg des Versorgungsanteils abweichende Entwicklung.

### 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 3.3.1 bis 3.3.6 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](http://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](http://www.lauer-fischer.de); Stand 15.09.2020), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2020 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Epidyolex sowie den in Modul 4B dargestellten Studien sowie einer Kassendatenanalyse.[16] 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 0 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]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).
2. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 11.2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.
3. WidO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [online]. 2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen\\_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC\\_2020/ATC\\_GKV-AI\\_2020.zip](https://wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/ATC_GKV-AI_2020.zip).
4. WidO. Erweiterungen und Änderungen der ATC-Klassifikation des ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex im WiDO (Stand Mai 2020) im Vergleich zur amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020 [online]. 5.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen\\_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC\\_2020/Liste\\_der-Erweiterungen\\_05\\_2020.zip](https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/Liste_der-Erweiterungen_05_2020.zip).
5. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4984/2018-05-17_AM-RL-XII_Perampanel_D-325_TrG.pdf).
6. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf).
7. Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy: a population-based study. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1891-5.
8. Pina-Garza JE, Montouris GD, Vekeman F, Cheng WY, Tuttle E, Giguere-Duval P, et al. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2017 Aug;73:46-50.
9. Autry AR, Trevathan E, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol*. 2010 Apr;25(4):441-7.

10. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>.
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname - Stand: 15.09.2020 [online]. 2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/festbetrage-und-zuzahlungen/>.
12. 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.
13. Sanofi. Fachinformation Ergenyl (Valproinat) [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007061>.
14. Desitin. Diacomit (Stiripentol) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010664>.
15. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 2017 Jan;44:58-64.
16. Vilua Healthcare. Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS. 2019.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) [...] 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**

<b>Einschränkung der Leberfunktion</b>	<b>Anfangsdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>Empfohlene Höchstdosis</b>
<b>Mäßig</b>	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)
<b>Schwer</b>	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 Dosisverringerung 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 Nichtepilepsie-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

Der starke CYP3A4/2C9-induzierende Wirkstoff Rifampicin (600 mg einmal täglich angewendet) senkte die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-Hydroxy-Cannabidiol (7-OH-CBD, ein aktiver Metabolit von Cannabidiol) um etwa 30 % bzw. 60 %. Andere starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 wie Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan und Johanniskraut können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-OH-CBD im gleichen Maße senken. Diese Änderungen können zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Cannabidiol führen. 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

Als Cannabidiol in einer Studie mit gesunden Probanden mit Stiripentol kombiniert wurde, kam es zu einem Anstieg der Stiripentolwerte von 28 % bei der höchsten gemessenen Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) und 55 % bei der AUC. Bei den Patienten waren die Auswirkungen jedoch geringer, mit einem Anstieg der Stiripentolspiegel von 17 % bei C<sub>max</sub> und 30 % bei der AUC. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht untersucht worden. Der Patient sollte 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-vivo-Daten aus der Verabreichung von Cannabidiol (zweimal täglich 750 mg) zeigten bei kontinuierlicher Einnahme der Erhaltungsdosis und gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Koffein (200 mg), einem empfindlichen CYP1A2-Substrat, eine im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Koffein um 15 % erhöhte Koffein-Exposition bei C<sub>max</sub> und 95 % bei der AUC. Diese Daten deuten darauf hin, dass Cannabidiol ein schwacher CYP1A2-Inhibitor ist. Ähnlich geringe Zunahmen der Exposition lassen sich auch bei anderen empfindlichen CYP1A2-Substraten (z. B. Theophyllin oder Tizanidin) beobachten. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht untersucht worden. Der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden.

In-vitro-Daten prognostizieren Wechselwirkungen mit 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 Clozazam 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup></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>

<sup>a</sup> *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<sup>®</sup> 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 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Hepatozelluläre Schädigung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Somnolenz und Sedierung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Lethargie	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Pneumonie	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung für berichtete Pneumonien</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>

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

Einfluss auf die kognitive Entwicklung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Harnverhalt	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
<b>Fehlende Information</b>		
Exposition in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Teilnahme an AED Schwangerschafts-Registern einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Europäisches und Internationales Register von Antiepileptischen Medikamenten und Schwangerschaft</li> <li>• Nordamerikanisches Register für Antiepileptische Medikamente in der Schwangerschaft</li> </ul>
Langzeit-Sicherheit	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	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"> <li>• Europäisches und Internationales Register von Antiepileptischen Medikamenten und Schwangerschaft</li> <li>• Nordamerikanisches Register für Antiepileptische Medikamente in der Schwangerschaft</li> </ul>	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]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](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 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](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 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	keine	n.a.	n.a.
n.a. = nicht anwendbar			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation zu Epidyolex ist September 2020.[1]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

In der Fachinformation zu Epidyolex ist zu dessen Anwendung keine zwingend erforderliche ärztliche Leistung vorgesehen, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.[1]

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde der EBM Gesamt - Stand 3. Quartal 2020 verwendet.[2]

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2020 [online]. 2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2020.pdf).