Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex®)

GW Pharma (International) B.V.

Modul 3 C

Bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC)

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

Stand: 14.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 91

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Diagnostische Haupt- und Nebenkriterien der TSC 15
Tabelle 3-2: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2024 26
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 30
Tabelle 3-4: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz von TSC (Ansatz 1) 32
Tabelle 3-5: Zielpopulation für Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1) 35
Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1) 36
Tabelle 3-7: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten 38
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 40
Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Embase 43
Tabelle 3-10: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Medline 43
Tabelle 3-11: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Cochrane Library 44
Tabelle 3-12: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation 44
Tabelle 3-13: Verwendete ATC-Codes von Antiepileptika zur Identifikation von Patienten mit Krampfanfällen 47
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 56
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 57
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 58
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 61
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 62
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 63
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 63
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 64
Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung 84

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 90

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Organmanifestationen der TSC für Deutschland 16
Abbildung 2: Neuropsychiatrische Störungen bei TSC (TAND) 17
Abbildung 3: Häufige Organmanifestationen (vereinfacht) nach Lebensalter bei TSC 18
Abbildung 4: Konzeptionelles Behandlungsschema vor und nach Zulassung von Epidyolex® 21
Abbildung 5: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q85.1 “Tuberöse (Hirn-) Sklerose“ 27
Abbildung 6: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q85.1 “Tuberöse (Hirn-) Sklerose“ – Kinder Altersgruppen 28
Abbildung 7: Altersverteilung im Jahr 2018 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q85.1 “Tuberöse (Hirn-) Sklerose“ 29
Abbildung 8: Flussdiagramm 1 der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation 45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AAD	Autismus Spektrum Störung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitässyndrom
AED	*Antiepileptic Drug* (Antikonvulsivum)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartat-Aminotransaminase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	*Area under the Curve* /Fläche unter der (Konzentrations-Zeit)-Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CBD	Epidyolex
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CNS	*Central nervous system*
CSR	*Clincial study report*
DDD	*Defined daily dose*
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	*Diagnosis related groups*
DS	Dravet-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	*European Medicines Agency*
ENT-1	*Equilibrative nucleoside transporter 1*
EPAR	*European public assessment report*
EU	Europäische Union

FB	Festbetrag
FDA	*Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GIN	*Guidelines international network*
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	*Health Technology Assessment*
ICD	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*
ILAE	*International League Against Epilepsy*
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
MRT	Magnetresonanztomogramm
NGC	*National Guidelines Clearinghouse*
NHS	*National Health Service*
NICE	*National Institute for Clinical Excellence*
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	*Periodic Safety Update Report*
PT	*Preferred Term*
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SEGA	*Subependymal giant cell astrocytoma*
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	*Summary of Product Characteristics*
SLR	*Systematic literature review*
sog.	Sogenannt
SUDEP	*Sudden unexpected death in epilepsy*

TAND	*TSC-associated neuropsychiatric disorders*
TRPV1	*Transient receptor potential vanilloid 1*
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex, auch: Tuberöse Sklerose
ULN	Obere Normgrenze
VerfO	Verfahrensordnung
vs	Versus
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WINEG	Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen
WHO	*World Health Organization* (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem
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) ist für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen der genetisch bedingten Tuberösen Sklerose (TSC) zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex bei „Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.“[1]

Auf Grund des Orphan Status von Epidyolex [2-4] 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 4C jedoch anhand der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie. Die Studie GWEP1521 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und ist damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat nicht stattgefunden. Da es sich bei Epidyolex um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt [2, 3], gilt der medizinische Zusatznutzens durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen.[5]

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

Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend (siehe oben).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation entnommen.[1] Zum Orphan-Drug-Status von Epidyolex wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[2-4]

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]. 4.2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.

2. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Epidyolex (cannabidiol) Treatment of tuberous sclerosis EU/3/17/1959, EMA/OD/0000033940 [online]. 2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report-post/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf.

3. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Public summary of opinion on orphan designation - Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis, EMA/5287/2018 [online]. 2018. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/17/1959-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-tuberous-sclerosis_en.pdf.

4. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Epidyolex, Procedure No. EMEA/H/C/004675/II/0005, EMA/CHMP/168137/2021 [online]. 2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/epidyolex-h-c-4675-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2021. [Aufgerufen am 01.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist für die adjuvante Therapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex bei „Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) 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: Tuberöse Sklerose (TSC)

Die Tuberöse Sklerose, auch nach ihren Erstbeschreibern als Morbus Pringle-Bourneville benannt, ist eine autosomal-dominant vererbte, multisystemische Erkrankung, die vor allem durch neurokutane Manifestation und gutartige Tumore charakterisiert ist. Es handelt sich um die zweithäufigste sogenannte Phakomatose. Der Begriff leitet sich beschreibend von lateinisch „tuber“ = Höcker, Beule und griechisch „skleros“ = hart ab.

Es kann nahezu jedes Organsystem betroffen sein, besonders häufig jedoch Zentralnervensystem, Herz, Haut und Nieren.[2] Eine frühe Diagnosestellung und regelmäßige Verlaufskontrollen können helfen, Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und geeignet zu behandeln, vor allem vor dem Auftreten von Krampfanfällen.[3]

Ursachen

Es handelt sich bei der TSC um eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung (mit nahezu 100 % Penetranz). In der OMIM-Datenbank hat die TSC die Nummern 191100 und 613254 (www.omim.org; Link überprüft 22.03.2021), die Orphanet-Nummer ist ORPHA:805 (www.orpha.net, Link überprüft 22.02.2021). Der weit überwiegende Anteil der Erkrankung tritt sporadisch auf, rund 70 %.[2] Es scheinen keine ethnischen Unterschiede im Auftreten von TSC zu bestehen. Die TSC ist gekennzeichnet durch autosomal-dominante Mutationen in

den Tumor-Supressor-Genen TSC1 oder TSC2, die für das Protein Hamartin auf Chromosom 9q34 [4] und Tuberin auf Chromosom 16q13 [5] kodieren. Bei mindestens 85 % der Patienten lassen sich spezifische Veränderungen am TSC1- oder TSC2-Gen nachweisen.[2] Bei den verbleibenden Patienten scheinen andere genetische Veränderungen am TSC1- und TSC2-Gen ursächlich für die TSC vorzuliegen.[6] In der Tuberous Sclerosis Variation Database werden die genetischen Varianten registriert (www.lovd.nl/TSC1 und www.lovd.nl/TSC2; Links überprüft 22.03.2021).

Die beiden TSC-Proteine bilden einen Komplex, der den mTOR-Signalweg dosiert hemmt. Mutationen in TSC1 oder TSC2 haben daher eine konstitutive mTOR-Signalweg-Aktivierung zur Folge. Dies stellt den definierenden molekularen Defekt dar. Dabei ist mTOR im „mTOR complex 1“ (mTORC1) Teil einer wichtigen Signalkaskade, die Signale von Wachstumsfaktoren und dem metabolischen Status der Zelle integriert, sowie die Synthese von Proteinen, Zellwachstum, -proliferation und -migration steuert. Damit ist eine Vielzahl basaler Zellfunktionen betroffen.[7, 8] Eine Aktivierung von mTOR führt klinisch deshalb auch zum Wachstum von gutartigen Tumoren, den sog. Hamartomen, in verschiedenen Organen.

Es besteht keine klare Korrelation zwischen zugrundeliegendem Gendefekt und Phänotyp der Erkrankung.[9] Jedoch scheinen bestimmt klinische Manifestationen bei Patienten mit TSC2-Mutation gehäuft und intensiver aufzutreten, beispielsweise finden sich häufiger hypomelanotische Flecken oder neurologische Symptome.[10, 11] Die TSC2-Mutation scheint weltweit deutlich häufiger zu sein als eine TSC1-Mutation.[10]

Definition der TSC und Klassifikation

Die Diagnose einer tuberösen Sklerose wird gestellt durch [12]:

1) Definitive Diagnose:
    - Zwei Hauptkriterien*
    - Ein Hauptkriterium und mindestens 2 Nebenkriterien
    - Nachweis einer pathogenetischen TSC1- oder TSC-2-Genmutation
2) Verdachtsdiagnose:
    - Ein Hauptkriterium
    - Mindestens 2 Nebenkriterien

*Dabei ist jedoch eine Kombination der beiden Hauptkriterien Lymphangioleiomyomatose (LAM) und Angiomyolipomen ohne andere Merkmale für eine definitive Diagnose nicht ausreichend.

Die definierten Haupt- und Nebenkriterien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 3-1: Diagnostische Haupt- und Nebenkriterien der TSC

Kriterium	**Organsystem**
Elf Hauptkriterien:	
Kortikale Dysplasien (einschließlich kortikale Tubera)	Zentrales Nervensystem
Subependymale Knötchen (SEN)	
Subependymale Riesenzellastrozytome („subependymal giant cell astrocytoma“, SEGA)	
Hypomelanotische Flecken (n ≥ 3, Mindestdurchmesser 5 mm)	Haut/Mundhöhle
Angiofibrome (n ≥ 3) oder fibröse Plaques auf Stirn oder Kopfhaut	
Unguale Fibrome (n ≥ 2)	
„Shagreen patch“ (lederartig verfestigte lumbosakrale Läsion)	
Kardiale Rhabdomyome	Herz
Lymphangioleiomyomatose (LAM)	Lunge
Angiomyolipome (n ≥ 2)	Niere
Multiple Netzhauthamartome	Auge
Sechs Nebenkriterien:	
Konfettiartige Hautläsionen	Haut/Mundhöhle
Zahnschmelzdefekte (n ≥ 3)	
Gingivale/enorale Fibrome (n ≥ 2)	
Multiple Nierenzysten	Niere
Retinaler achromatischer Fleck	Auge
Nichtrenale Hamartome	Sonstige
Quelle: Internationale Konsensuskonferenz zu TSC [12], Übersetzung nach [2]	

Neben diesen klinischen Kriterien führt der Nachweis einer spezifischen pathogenen Mutation in den TSC1- oder TSC2-Genen (siehe weiter oben im Text) auch zu einer definitiven Diagnose von TSC.[13]

Ein spezifisches weiteres Klassifikationsschema oder gängige Einteilungen nach Stadien konnten nicht identifiziert werden.

Natürlicher Krankheitsverlauf und Symptome

Die Mehrzahl der vielfältigen, bei TSC auftretenden morphologischen Krankheitssymptome sind in den oben dargestellten Diagnosekriterien erfasst (Tabelle 3-1). Hinzu treten die funktionellen Symptome auf, wie die der Epilepsie oder die Auswirkungen auf Kognition und Persönlichkeit. Allerdings treten die Symptome in unterschiedlicher Häufigkeit und zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. In der folgenden Abbildung ist die Verteilung von Symptomen an für Deutschland typischen Populationen dargestellt:

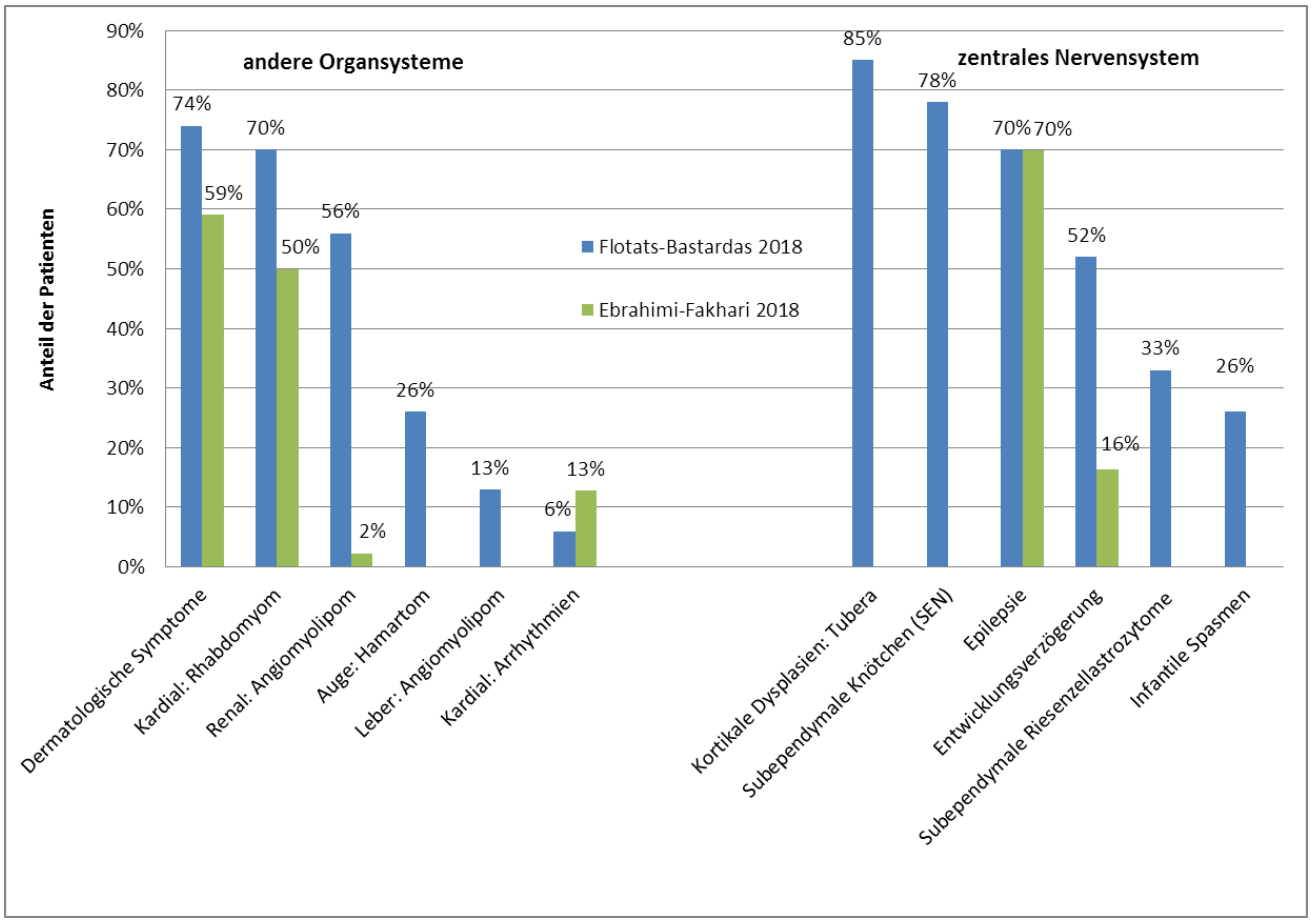

Abbildung 1: Organmanifestationen der TSC für Deutschland

Flotats-Bastards 2018 [14] berichtet für eine Patientenpopulation von 54 Kindern, die an einem deutschen und einem spanischen Zentrum behandelt wurden, die dargestellten klinischen Symptome. Ebrahimi-Fakhari 2018 [15] untersuchte die zur Diagnose führenden Symptome von 86 Patienten unter 18 Jahren mittels eines nationalen Surveys.

Die dermatologischen, kardialen und vor allem neurologischen Symptome zeigen sich führend an Häufigkeit in Abbildung 1. Charakteristisch ist, dass jeweils bei rund 70 % der Patienten epileptische Anfälle auftraten.[14, 15] Es treten weiterhin bei TSC verschiedene neuropsychiatrische Komorbiditäten auf: Autismus-Spektrum-Störungen (25-50 % der Fälle), Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS, 30-50 %), Angst- und Verhaltensstörungen (30-60 %).[16] Diese werden unter dem Begriff TSC-assoziierte neuropsychiatrische Störungen zusammengefasst („TSC-associated neuropsychiatric disorders“, TAND), worauf Patienten jährlich untersucht werden sollten.[2]

In der folgenden Abbildung sind die Häufigkeiten dieser Störungen dargestellt:

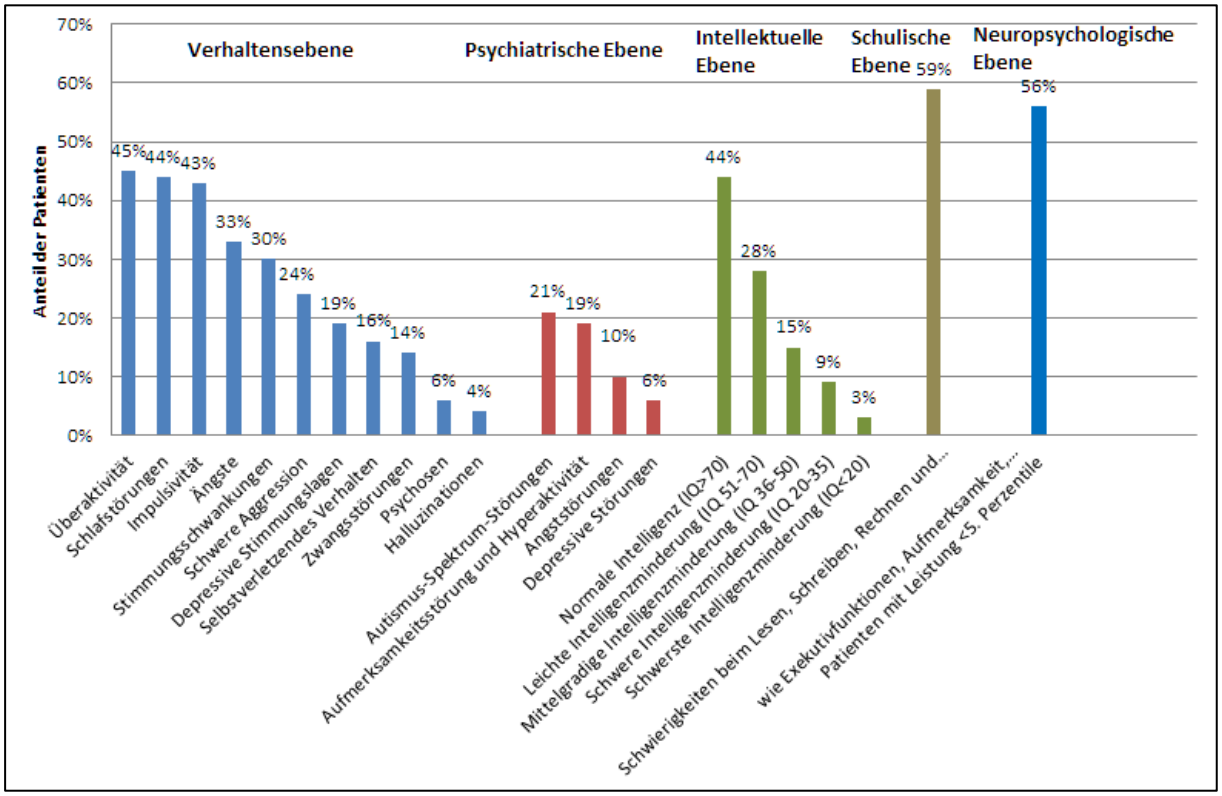

Abbildung 2: Neuropsychiatrische Störungen bei TSC (TAND)

In dem internationalen TOSCA Register (de Vries et al. [16]) wird die Häufigkeit von neuropsychiatrischen Störungen in Verhaltensebene, psychiatrischer Ebene, intellektueller Ebene, schulischer und neuropsychologischer Ebene berichtet.

Es zeigt sich, dass viele Patienten mit TSC kognitive Beeinträchtigungen aufweisen [16], so dass rund 60 % der Patienten im Erwachsenenalter einen rechtlichen Betreuer haben.[17] Früh einsetzende, unbehandelte oder refraktäre Krampfanfälle erhöhen dabei das Risiko von schweren kognitiven Beeinträchtigungen, autistischen Störungen oder einer geistigen Beeinträchtigung.[18] Hingegen korrelieren eine Remission oder, wenn möglich, eine Prävention der Krampfanfälle mit einem besseren kognitiven Outcome.[19-21] Wenn

Krampfanfälle besser durch eine Behandlung kontrolliert sind, so werden deutlich häufiger normale intellektuelle Fähigkeiten erreicht.[22]

Aufgrund der verschlechterten Prognose insbesondere bei Krampfanfällen besteht ein großes Interesse an einer möglichst frühen Diagnosestellung.[3] Bei fast 80 % der Patienten wird eine Epilepsie vor dem zweiten Lebensjahr erstmals diagnostiziert.[22] Die folgende Abbildung fasst den typischen Ablauf der Organmanifestationen der TSC nach Lebensalter zusammen:

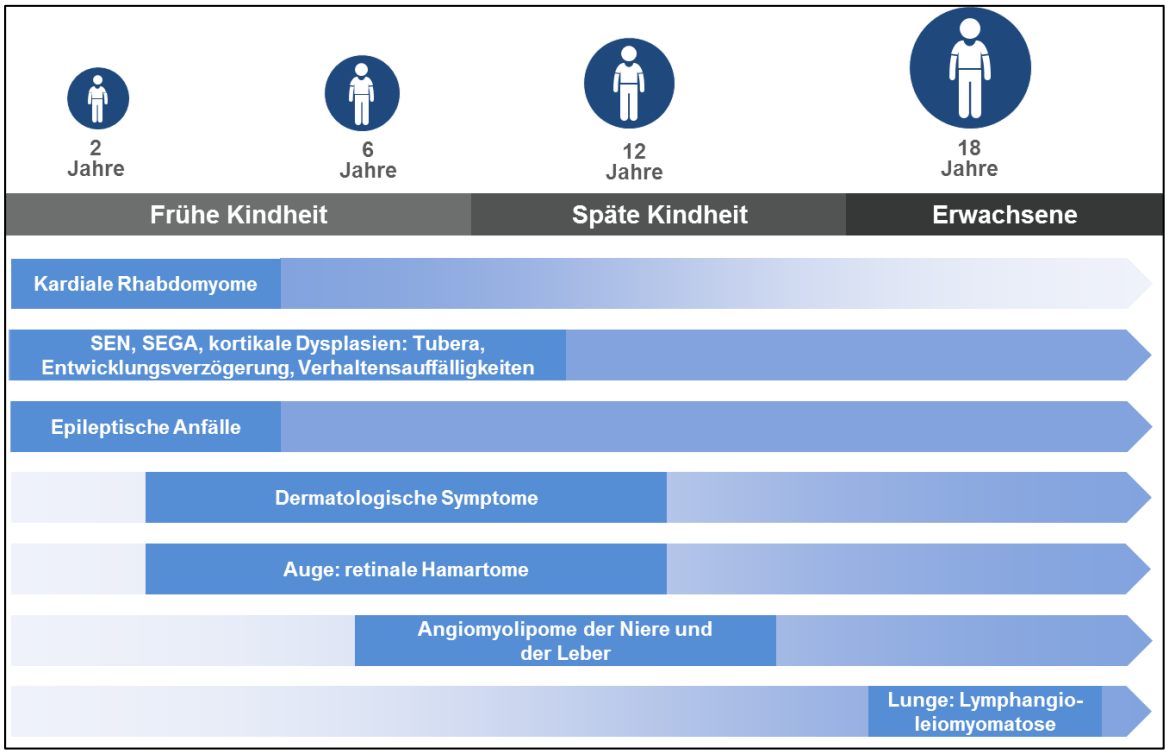

Abbildung 3: Häufige Organmanifestationen (vereinfacht) nach Lebensalter bei TSC

Eigene Darstellung, modifiziert nach [2, 7, 23]

Aus einer großen Umfrage an deutschen Epilepsiezentren ergab sich bei 262 erwachsenen Patienten, dass bei mehr als der Hälfte (55 %) epileptische Anfälle bereits vor dem dritten Lebensjahr auftraten. Die Mehrzahl der Patienten litt unter fokalen (50 %) oder multifokalen (33 %) Anfällen, mit komplex partialen, dialeptischen oder automotorischen Anfällen bei 66 % der Patienten und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei 63 %. Behandlungsrefraktäre Epilepsien wurden bei 78 % der Patienten gesehen, obwohl die meisten Patienten (41,6 %) zwei Antiepileptika einnahmen und rund ein Drittel sogar drei (25,6 %) oder mehr (5,0 %) Antiepileptika verwendeten.[17] Nur 17,6 % waren anfallsfrei zum Zeitpunkt der Untersuchung.[16]

Mortalität

Spezifisch bei TSC trägt die Epilepsie entscheidend zu Mortalität (und Morbidität) bei [2]: Das gilt vor allem im jüngeren Lebensalter aufgrund Status epilepticus.[24] 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.[25, 26] Aus klinischer Sicht ist die effektivste Strategie zur Vermeidung von anfallsbedingter Mortalität einschließlich SUDEP die Vermeidung von Anfällen.[25, 27, 28] Im späteren Lebensalter ist die Mortalität von Patienten mit TSC neben kardialen vor allem durch renale Komplikationen erhöht.[7, 28] Eine langjährige Analyse von Todesfällen von Patienten mit TSC ergab, dass SUDEP und renale Ursachen die Haupt-Todesursachen der Patienten waren.[29]

In einer Studie aus den Niederlanden wurde eine fünffach höhere Mortalität nachgewiesen als bei alters- und geschlechts-adjustierter Bevölkerung. Innerhalb von 15,8 Jahren verstarben 29 von 351 Patienten mit TSC (standardisierte Mortalitätsrate: 4,8; 95 %-Konfidenzintervall 3,4–6,9). [30] In einer anderen, schwedischen Studie verstarben innerhalb der Studiendauer von 8,8 Jahren 7,8 % der Patienten mit TSC (n=30).[31]

Diagnostik und Überwachung

Bei vermuteter und gesicherter TSC bestehen spezifische diagnostische bzw. Überwachungs-Empfehlungen.[32] Diese betreffen differenzierte Untersuchungen aller potentiell betroffenen Organsysteme und beinhalten unter anderem [32]:

- Gehirn: insbesondere Magnetresonanztomogramm (MRT) alle 1 bis 3 Jahre bei Patienten unter 25 Jahren. Jährliche Untersuchung auf neuropsychiatrische Veränderungen (TAND; siehe oben). Elektroenzephalogramm (EEG) bei bekannten oder vermuteten Krampfanfällen.
- Niere: MRT Abdomen, Nierenfunktionsuntersuchung, Blutdruckkontrolle
- Lunge: klinische Untersuchung, hochauflösende Computertomographie alle 5 bis 10 Jahre bei asymptomatischen Patienten
- Haut: jährliche Untersuchung
- Zähne: mindestens alle 6 Monate eine Untersuchung
- Herz: alle 1 bis 3 Jahre Echokardiogramm bei asymptomatischen Patienten, bei Symptomen häufiger. Elektrokardiogramm (EKG) bei Erstabklärung und dann alle 3 bis 5 Jahre bei Symptomfreiheit.
- Auge: jährliche Untersuchung bei Symptomen oder nachgewiesenen Läsionen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Es sind keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede im Auftreten von TSC bekannt.[2, 7] Das männliche Geschlecht scheint jedoch mit rund 56 % in klinischen Studien an deutschen Patienten hinsichtlich der Prävalenz etwas häufiger betroffen zu sein.[15]

Wie weiter oben dargestellt, ändern sich der Umfang und Verteilung der Organmanifestation im Verlauf des Lebens. Während Krampfanfälle und kardiale Veränderungen schon früh auftreten bzw. diagnostiziert werden [2, 7], sind im späteren Lebensalter neben kardialen und vaskulären vor allem renale Komplikationen für die erhöhte Mortalität von Patienten mit TSC verantwortlich.[24, 29]

Lebensqualität (für Patienten und Angehörige)

Basierend auf den vielfältigen Organmanifestationen der TSC haben die betroffenen Patienten eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität.[28] Es ist zudem bekannt, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Epilepsie bei TSC nochmals reduziert ist.[33] Mit zunehmender Anfalls-Frequenz oder Schwere reduziert sich die Lebensqualität bei TSC.[34] Bei behandlungsresistenter Epilepsie besteht nochmals eine signifikante Reduktion.[35]

Viele Patienten mit TSC haben kognitive Beeinträchtigungen [16], so dass rund 60 % der Patienten im Erwachsenenalter einen rechtlichen Betreuer haben.[17] Früh einsetzende, unbehandelte oder refraktäre Krampfanfälle erhöhen das Risiko von schweren kognitiven Beeinträchtigungen, autistischen Störungen oder einer geistigen Beeinträchtigung.[18] Hingegen korreliert eine Remission der Krampfanfälle mit einem besseren kognitiven Outcome.[19]

Für die Angehörigen besteht eine hohe Belastung, insbesondere bei von Epilepsie betroffenen TSC-Patienten, sowie auch bei begleitenden neurologischen und psychiatrischen Symptomen.[36]

Zielpopulation

Zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC kommen verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze in Betracht: Gegenwärtig besteht die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC aus initialer Monotherapie (vor allem Vigabatrin) und Kombinationen traditioneller antikonvulsiv wirksamer Arzneimittel [37-39], die jedoch nicht für alle Anfallstypen bei TSC und nicht spezifisch für TSC zugelassen sind.[40] Vor dem Hintergrund der morphologisch bei TSC auftretenden SEGA hat Everolimus einen besonderen Stellenwert in der Behandlung.[41] Die Empfehlungen der

International League Against Epilepsy (ILAE) definieren Arzneimittelresistenz als fehlende dauerhafte Anfallsfreiheit trotz zwei oder mehr geeignet ausgewählter und ausreichend getesteter Antikonvulsiva, die als Monotherapie oder in Kombination verwendet werden [42], was bei TSC häufig auftritt: Bei deutschen erwachsenen Patienten liegt deren Anteil sogar bei fast 80 % und nur knapp 20 % erreichen Anfallsfreiheit.[17]

Die folgende Abbildung illustriert das Behandlungsschema, wobei Epidyolex adjuvant, d.h. zusätzlich zu anderen Therapiemaßnahmen gegeben wird:

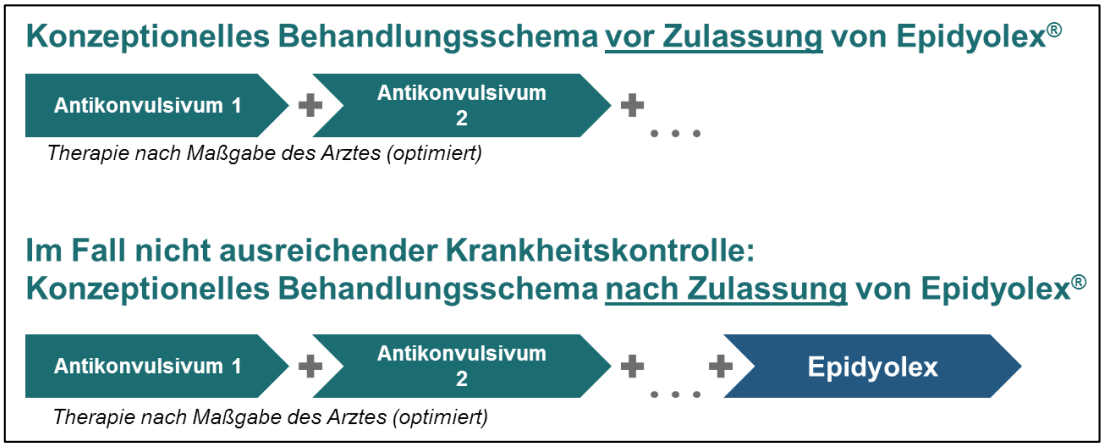

Abbildung 4: Konzeptionelles Behandlungsschema vor und nach Zulassung von Epidyolex®

Zusammenfassend ist die Zielpopulation von Epidyolex gemäß Fachinformation: „Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC)“[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 3.2.1 dargelegt, ist TSC eine schwerwiegende, chronische Erkrankung. Trotz der Verwendung von verschiedenen traditionell antikonvulsiv wirksamen Arzneimittel,

die jedoch nicht für alle Anfallstypen bei TSC und nicht spezifisch für TSC zugelassen sind, nicht-pharmakologischen Interventionen und auch chirurgischen Maßnahmen [40], kommt es bei den meisten Patienten zu behandlungsresistenten Anfällen vom Säuglings- und Kleinkindalter an über die gesamte Lebenszeit.[17, 38, 39] Bereits bei Kindern im ersten Lebensjahr treten häufig epileptische Anfälle auf [7, 22]. Bei deutschen erwachsenen Patienten liegt der Anteil mit therapieresistenten Anfällen bei fast 80 % und nur knapp 20 % erreichen Anfallsfreiheit.[17] Dies begründet einen erheblichen therapeutischen Bedarf: Trotz individueller Therapieoptimierung leiden weiterhin viele Patienten unter nicht ausreichend kontrollierten Krampfanfällen. Deshalb ist eine neue adjuvante Therapieoption notwendig.[43]

Viele Patienten mit TSC haben kognitive Beeinträchtigungen.[16] Früh einsetzende, unbehandelte oder refraktäre Krampfanfälle erhöhen das Risiko von schweren kognitiven Beeinträchtigungen, autistischen Störungen oder einer geistigen Beeinträchtigung.[18, 22] Hingegen korrelieren eine Remission bzw. Kontrolle oder sogar eine (sekundäre) Prävention von Krampfanfällen mit einem besseren kognitiven Outcome.[19, 22] Aufgrund der verschlechterten Prognose bei Krampfanfällen besteht ein großes Interesse an einer möglichst frühen Diagnosestellung [3] und effektiven Therapien. Denn eine Remission oder, wenn möglich, eine Prävention der Krampfanfälle bedeuten ein besseres kognitives Outcome.[19-21] Wenn Krampfanfälle besser durch eine Behandlung kontrolliert sind, so werden deutlich häufiger normale intellektuelle Fähigkeiten erreicht.[22] Entsprechend findet sich im Anwendungsgebiet ein großer Anteil von Kindern (siehe Modul 4C).

Bei Patienten mit TSC besteht insgesamt eine deutlich erhöhte Mortalität im Vergleich zur alters- und geschlechts-adjustierten Bevölkerung ohne TSC.[30, 31] Bei Patienten mit Epilepsie ist generell das Todesfall-Risiko erhöht.[44] Spezifisch bei TSC trägt die Epilepsie entscheidend zu Mortalität und Morbidität bei [2, 29]: Das gilt vor allem im jüngeren Lebensalter aufgrund komplizierter Status epileptici [24] bzw. SUDEP.[29] Entsprechend besteht eine Dringlichkeit zur Behandlung und Vermeidung von Anfällen: Vor allem bei Kindern mit epileptischen Anfällen besteht ein erhöhtes Todesfall-Risiko [25, 26]. Die effektivste Strategie zur Vermeidung von anfallsbedingter Mortalität einschließlich SUDEP ist die Vermeidung von Anfällen.[25, 27, 28]

Zusammenfassend besteht ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf für neue Therapien, um Häufigkeit, Länge und Komplexität der Anfälle bei Patienten mit symptomatischen Epilepsien im Zusammenhang mit TSC reduzieren. Ein hoher Anteil dieser Patienten ist weiterhin behandlungsresistent für die bislang bestehenden Therapien, die zudem nicht für alle Anfallstypen zugelassen sind.[17, 38, 39, 43]

Therapeutische Option Epidyolex

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex bei „Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.“[1]

Epidyolex zeigt einen Wirkmechanismus, der eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanälen beeinflussen kann, ohne primär die für andere Antiepileptika typischen Wirkungen auf Natriumkanäle zu zeigen.[45] 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, 46, 47] In verschiedenen, spezifischen Tiermodellen für TSC konnten die Wirkungen von Cannabidiol bei TSC nachgewiesen werden.[48] Klinisch zeigt Epidyolex eine deutliche antikonvulsive Wirkung, wie aktuell im Rahmen der prospektiven, randomisierten Phase-3-Studie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC nachgewiesen] (siehe auch Modul 4C).[49]

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel

Der ungedeckte medizinische Bedarf bei Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC liegt primär darin, Häufigkeit, Länge und Komplexität der Anfälle zu reduzieren mit dem Ziel, anfallsverbundene Entwicklungs- und kognitive Beeinträchtigungen sowie weitere Schäden und Mortalitätsrisikofaktoren der Patienten zu reduzieren.[38] Diese Therapieziele werden mit den heute verfügbaren Antiepileptika, Antikonvulsiva und nicht-medikamentösen Therapieoptionen nicht ausreichend erreicht: Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC sind überwiegend behandlungsresistent für die bestehenden Therapien, die zudem nicht für alle Anfallstypen zugelassen sind. Epidyolex hat vor diesem Hintergrund Orphan Status bei TSC erhalten.[43]

Dieser therapeutische Bedarf bei TSC kann durch Epidyolex als adjuvante Therapieoption gedeckt werden: Es zeigt eine deutliche antikonvulsive Wirkung bei Patienten, die mit anderen Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreichen konnten ([49]; siehe auch Modul 4C), und ist für alle Anfallstypen im Zusammenhang mit TSC zugelassen.[1]

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 Punkt- sowie zur Lebensprävalenz und zur Inzidenz von TSC ist für Deutschland wie auch weltweit beschränkt. Es existiert im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO jedoch ein spezifischer Verschlüsselungscode Q85.1 („Tuberöse (Hirn-) Sklerose. Inkl.: Bourneville- (Pringle-) Syndrom Epiloia“), der sich für Analysen eignet.

Die im Anwendungsgebiet von Epidyolex zusätzlich notwendige adjuvante Therapie von „Krampfanfällen“ [1] (im Zusammenhang mit TSC) muss wie die Altersbeschränkung ab 2 Jahren [1] geeignet berücksichtigt werden. Um eine möglichst repräsentative und verlässliche Abschätzung der Inzidenz (als des Zeitraumes des häufigsten Auftretens) und der Prävalenz (als der Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt oder über die Lebenszeit Erkrankter) von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC in Deutschland zu ermöglichen, werden daher nachfolgend mehrere mögliche Berechnungsansätze verfolgt.

Grundsätzlich handelt es sich bei TSC um eine chronische Erkrankung mit Erstauftreten im frühen Kindesalter. Entsprechend hat die (Lebenszeit-)Prävalenz für die Zielpopulation eine besondere Relevanz. Die Inzidenz wird diesbezüglich nur ergänzend dargestellt.

Zur Abschätzung der Patientenzahl in Deutschland werden die folgenden zwei bzw. drei Ansätze verfolgt und herangezogen:

1) *Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie von TSC*

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 von TSC, anhand des spezifischen

ICD-Codes Q85.1, ergänzt um bestehende Krampfanfälle. Im Rahmen der bestehenden Limitationen ergänzt die Analyse die Literaturdaten aus Ansatz 1.

3) *Validierung mittels deutscher Versorgungsdaten*

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland hat 2015 eine Übersicht zur Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland veröffentlicht, die TSC beinhaltet und die deutschlandweite Inanspruchnahme von Leistungen über mehrere Jahre untersucht hat.[50] Dieser Ansatz wurde vor dem Hintergrund seiner umfassenden Datenbasis zur Validierung herangezogen.

Anhand dieser Ansätze konnte auf der Basis der damit vorliegenden Evidenz eine obere und untere Grenze für die Population „Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC“ ermittelt werden. 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 in Abschnitt 3.2.4 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 Diagnose TSC wird überwiegend im Kindesalter erstmals gestellt. Ursächliche Gen-Mutationen von TSC1 und TSC2 lassen sich bei rund 85 % der Patienten nachweisen.[2, 32] Da die meisten Fälle sporadisch auftreten (bei autosomal-dominanter Vererbung), sind keine spezifischen Ursachen bekannt, weshalb eine Zu- oder Abnahme der Inzidenz in Europa erfolgen sollte. Für die Prävalenz zentraler Krankheitssymptome wie dem der Epilepsie spielt entsprechend die Bevölkerungsentwicklung sowie die Mortalität der Patienten eine bedeutende Rolle.

Darüber hinaus ist der Umstand einer zunehmenden „Awareness“ für die Diagnose zu berücksichtigen. Eine umfangreichere Pränataldiagnostik kann ebenfalls in erhöhtem Maße zu einer zukünftig früheren Kenntnis der Erkrankung führen. Zugleich ist eine erhöhte Abortrate anzunehmen. Insgesamt lässt vor allem die erhöhte Awareness für die Diagnose eine leichte Zunahme der Diagnosestellungen vermuten. Da diese Faktoren nicht verlässlich quantifiziert werden können, wird im Folgenden auf die Bevölkerungsentwicklung fokussiert.

Bevölkerungsentwicklung und Mortalität

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

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

Jahr	**Einwohnerzahl <18 Jahre in Millionen (Anteil %)**	**Einwohnerzahl insgesamt in Millionen**
2014	13,1 (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; Daten und Link überprüft 15.02.2021)

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 TSC im Zeitverlauf lässt sich nicht treffen, auch wenn eine erhöhte Mortalität in der Literatur belegt ist.[28] Positive Effekte einer frühzeitigeren und effektiveren Therapie, darunter einer verbesserten Anfallstherapie, auf die bei TSC heute noch deutlich erhöhte Sterblichkeit [28] sind wahrscheinlich, aber noch nicht quantifizierbar.[24] Ebenso wahrscheinlich, aber noch nicht messbar, ist ein positiver Effekt einer qualitativen Verbesserung insbesondere frühzeitiger aber auch lebensbegleitender Therapien auf die langzeitige Morbidität mit TSC.

Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf als Anhaltspunkt

Aufgrund der Verfügbarkeit des spezifischen ICD-Codes Q85.1 werden in der folgenden Abbildung die Patienten mit dieser Diagnose für alle stationären Fälle in Deutschland im Zeitverlauf dargestellt. Die stationäre Diagnosequalität ist seit vielen Jahren hoch qualitätsgesichert, so dass diese Darstellung eine hohe Aussagekraft besitzt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass ein mögliches Verzerrungspotential durch ein geändertes Behandlungsverhalten ambulant versus stationär besteht.

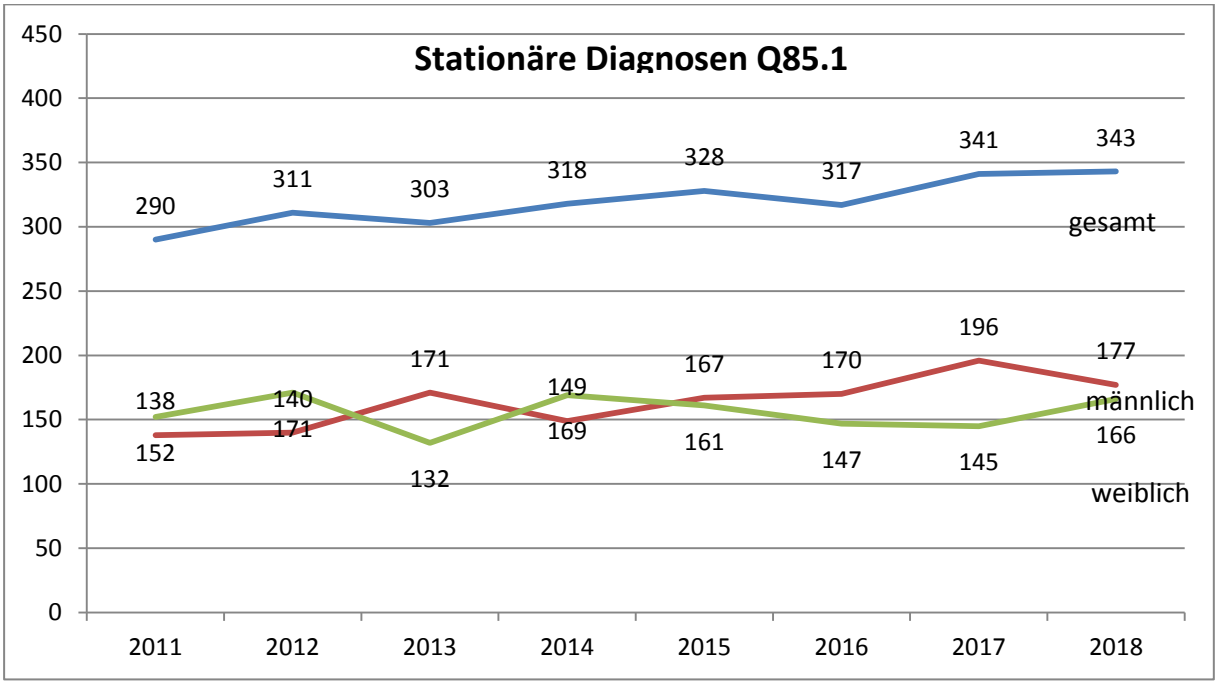

Abbildung 5: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q85.1 "Tuberöse (Hirn-) Sklerose"

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten" der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950; Daten und Link überprüft 15.02.2021)

Es zeigt sich ein nur geringer Anstieg der stationären Diagnosenzahl für den spezifischen ICD-Code Q85.1 über die Jahre. Eine mögliche Erklärung könnte der gehobene Standard von TSC-spezifischer Diagnostik und Therapie sein, der stationäre Anteile einschließt. Zu erwarten wäre dann eher keine weitere Steigerung, da mit zunehmender Wirksamkeit des TSC-bezogenen Versorgungsnetzwerkes der TSC-Zentren immer mehr Maßnahmen ambulant umsetzbar sein werden.

In der Detailauswertung nach Altersgruppen zeigt sich für die Altersgruppen 1-9 Jahre ein vermutlich geringer Anstieg, vor allem ab dem Jahr 2015, was mit Demographie-bedingten Effekten gut vereinbar ist:

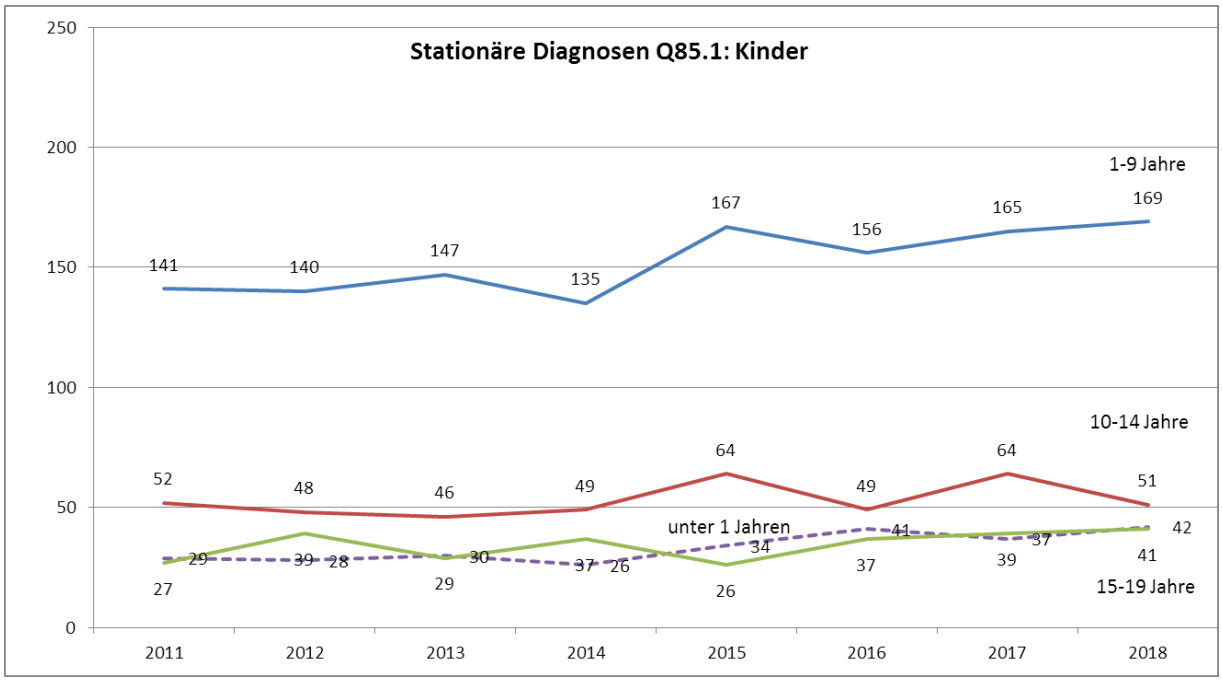

Abbildung 6: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q85.1 "Tuberöse (Hirn-) Sklerose" – Kinder Altersgruppen

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten" der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950; Daten und Link überprüft 15.02.2021)

Linie für Patienten unter 1 Jahr gestrichelt dargestellt

Betrachtet man die Altersverteilung aller Krankenhausfälle mit der Diagnose Q85.1 im Jahr 2018, so zeigt sich, dass Kinder hier besonders prominent vertreten sind: 79 % der stationären Patienten waren unter 18 Jahren (Abbildung 7). Dieser hohe Anteil spiegelt sich auch im Klientel der TSC-Zentren und gibt sowohl die große Dynamik der Symptomentwicklung bei TSC im Kindes- und Jugendalter als auch die Betonung der in diesem Lebensabschnitt zumeist stattfindenden Erstdiagnostik wider.

Von den stationär mit der Diagnose Q85.1 behandelten Patienten waren 52 % männlich.

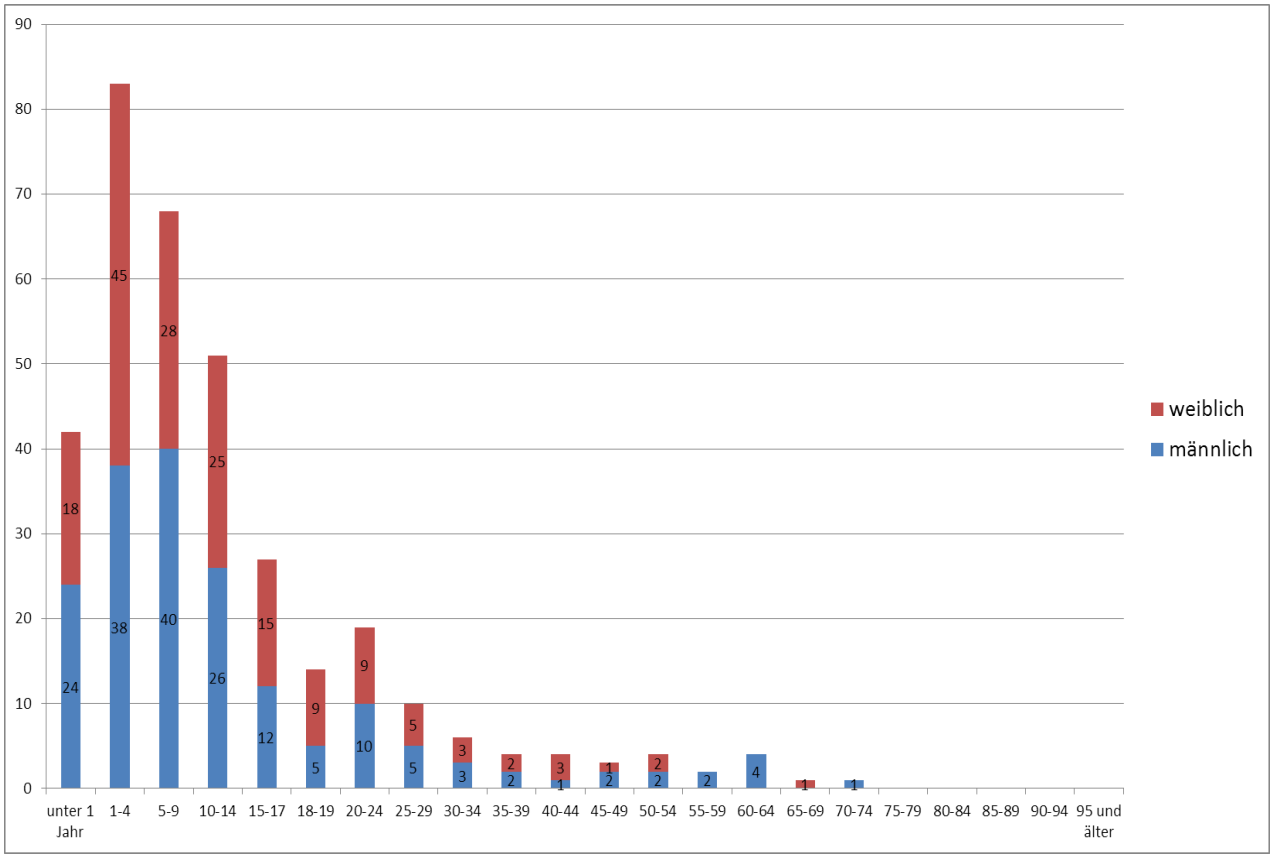

Abbildung 7: Altersverteilung im Jahr 2018 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose Q85.1 “Tuberöse (Hirn-) Sklerose“

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950; Daten und Link überprüft 15.02.2021)

Ferner ist zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung durch den Diagnose-Code im ICD-10 „Q85.1“ theoretisch dadurch vorstellbar ist, dass es sich bei der Gliederungsgruppe „Q“ (Kapitel XVII) um „angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien“ handelt und insofern diese Diagnosen bei Erwachsenen möglicherweise seltener vom behandelnden Arzt kodiert werden.

Erwartete Entwicklung der Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz)

Insgesamt und auf der Grundlage der erwarteten weiteren Bevölkerungsentwicklung (Tabelle 3-2) sowie der in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellten Überblicksdaten zu Diagnosezahlen ist nicht von einer relevanten Änderung der Patientenzahlen mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC auszugehen, ggf. eine leichte Zunahme. Für eine detaillierte Schätzung für die nächsten Jahre liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, weshalb hierzu keine Darstellung erfolgt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC)	1.832 Patienten (599 bis 3.064)	1.603 [524 – 2.681]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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 3-3 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Wie in Abschnitt 3.2.3 bereits überblicksweise dargestellt, wurden zur besseren Abschätzung der Zielpopulation in Deutschland drei Ansätze verfolgt und einander gegenübergestellt. Es wurde erstens ein epidemiologischer Ansatz basierend auf einer systematischen

Literatursuche und zweitens ein Ansatz basierend auf Krankenkassendaten durchgeführt. In einem dritten Schritt wurden die Ergebnisse an deutschen Versorgungsdaten validiert.

Die Methodik und Ergebnisse dieser Ansätze werden im Folgenden dargestellt:

Ansatz 1: Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche nach Veröffentlichungen zur Epidemiologie von TSC

Es wurde eine systematische Literatursuche nach relevanten Publikationen durchgeführt (Suchdatum 07.10.2020). Diese Suche erfolgte auch zur Identifikation von epidemiologischen Kennzahlen. Die verwendete Methodik und Ergebnisse werden hier und detaillierter in Abschnitt 3.2.6 dargestellt.[51]

In der SLR wurden letztlich weltweit insgesamt 22 Veröffentlichungen mit Aussagen zur Inzidenz und/oder Prävalenz von TSC identifiziert.[51] Davon wurden im Volltext-Screening 7 Arbeiten ausgeschlossen: 5 Poster ohne Volltext (Bernier et al. 2016, Crawford et al. 2015, Kung et al. 2018, O'Connor 2012, Vorgia et al. 2016), eine wegen der Sprache (Speccio et al. 1984, Italienisch) und eine Publikation lieferte keine relevanten Daten.[52]

Zusätzlich über Handsuche wurden 3 weitere Arbeiten identifiziert und eingeschlossen:

- Wataya-Kaneda et al. 2013 [53]
- Ebrahimi-Fakhari et al. 2018 [15]
- Mann et al. 2017 [54]

Damit ergeben sich insgesamt 18 eingeschlossene Arbeiten. Details zur Suche, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, finden sich in Abschnitt 3.2.6. Aus den Inzidenz- und Prävalenzraten der eingeschlossenen 18 relevanten Einzelstudien wurden Spannen für Inzidenz und Prävalenz ermittelt. Die folgende Tabelle 3-4 fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen epidemiologischen Studien zusammen (Sortierung nach Region).

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

Nr	Studie	Design	Land	Population	Methoden	Berichtete Prävalenz	Berichtete Inzidenz	Anmerkungen
Europa								
1	Riikonen, 1995, und 2001 [55, 56]	Analyse der infantilen Epilepsieanfälle (West Syndrom) einer Region in Finnland bei neugeborenen Kindern	Finnland	6 TSC (von 102 Kindern insgesamt)	Einzelfall-Erfassung	-	1:39.618 (6/ 237.707)	Zeitraum 1977-1991: 237.707 Geburten
2	Curatolo et al., 2012 [57]	Leitlinie	Italien	Epidemiologie basiert auf Curatolo et al. 2008 [7]	Überblicksarbeit	1:12.000 bis 1:14.00 bei Kindern unter 10J in UK, aus: [58]	1:6.000 aus:[59]	Leitlinie
3	Primec et al., 2002 [60]	Akten-Review, Kinder mit Infantilen Spasmen	Slovenien	47 Patienten, davon 14 mit TSC	Retrospektive Analyse	-	1:16.300	14/47 von der berichteten Inzidenz 2,06/10,000
4	Welin et al., 2017 [31]	Pateinten mit TSC	Schweden	551, daovn 386 Anfälle	Registerdaten	5,38 pro 100.000 Bevölkerung	-	Bevölkerungsbasiert, keine selektierte Population
5	Amin et al, 2019 [37]	Literaturübersicht und Delphi Konsensus	UK	-	Literatur, Experten-Konsensus	-	1:5.800 (siehe 2.)	Keine originären Daten zur Epidemiologie
6	Hunt et al., 1993 [61]	Analyse von 300 Patienten mit TSC	UK	300 Patienten	Fallserie	-	8-12.000 bei Geburt, aus zitierter älterer Literatur	Keine Primärdaten für Prävalenz oder Inzidenz
7	Joinson et al., 2003 [62]	Patienten mit TSC	UK	179 Patienten aus früherem Zensus	Patientenserie	4,9 pro 100.000	-	
8	Webb et al., 1996	Patienten mit TSC	UK	131, davon 102 mit Anfällen	Querschnitt: Patientenserie,	1:26.500	-	Fokus Altersverteilungen

	[63]				Survey			
9	Ebrahimi-Fakhari et al., 2018 [15]	Patienten mit TSC an deutschen Zentren	Deutsch-land	86 Patienten identifiziert	Prospektiver nationaler Survey	-	1:17.785 Lebend-Geburten Mit Korrektur 1:6.700 bis 1:13.520	69,8 % der Patienten mit Krampfanfällen
10	Mann et al., 2017 [54]	Patienten mit TSC	Deutsch-land	41 Patienten (84 Fallmeldungen)	Prospektive Erfassung (ESPED-Survey)	-	1:12.300 Geburten	
Nordamerika								
11	Kassiri et al., 2011 [64]	Patienten mit TSC an einer Klinik	USA	24	Patienten-serie	-	1:6.000 aus:[59]	Keine originären Daten zur Epidemiologie
12	Davis et al., 2017 [65]	Kinder mit TSC in 2 Studien an 5 Kliniken	USA	130	Patienten-serie von Kindern	-	1:6.000 aus:[59]	Fokus Symptom-Prävalenz im Zeitverlauf; Keine originären Daten zur Epidemiologie
13	Wilson et al., 2016 [66]	Patienten mit TSC, stationär behandelt	USA	5.655 Fälle, davon 2.330 mit Anfällen	Datenbank-Analyse von Kranken-hausauf-enthalten	-	-	10 Jahres-Zeitraum
Asien								
14	Ohno et al., 1999 [67]	Patienten mit TSC	Japan	52 Patienten	Analyse einer Region in Japan: Fallident-ifikation ambulant und stationär	1:32.000	1:24.000 Lebend-geburten	Besonders hohe Prävalenz
15	Hong et al., 2016 [68]	Neue Fälle mit TSC zwischen 1997 und 2010	Taiwan	471	Daten-bank-Analyse	1,58 pro 100.000	0,153 pro 100.000	Bevölkerungs-bezug
16	Wataya-	Patienten mit TSC an einer	Japan	166	Patienten-serie	-	1:6.000 aus:[59]	Fokus Symptom-

	Kanada et al., 2013 [53]	Klinik (ambulant behandelt)						Prävalenz nach Alter; Keine originären Daten zur Epidemiologie
International								
17	Hallett et al., 2011 [69]	Systematischer Review	Alle	-	Krankheitslast und Behandlungsmuster. 54 Artikel zur Epidemiologie	1:25.000, [70] in Irland bis 1:95.136 [71] in Taiwan	1:6.000	Prävalenz liegt unter 1:10.000 (wie in älteren Arbeiten); Zitat [71] berichtet Prävalenz für Kinder <6 Jahre
18	Krueger et al., 2013 [32]	Konsensus-Paper	Alle	-	Literatur, Experten-Konsensus	-	1:5.800	
1-18	**Alle Studien**	-	-	-	-	**Bevölkerung: 1:95.136 bis 5,38:100.000**	**1:39.618 bis 1:5.800 Geburten**	**Deutsche Zentren: 69,8 % der Patienten mit Krampfanfällen**

Quelle: Systematische Suche, siehe Abschnitt 3.2.6 und [51]

Basierend auf der in obiger Tabelle 3-4 identifizierten, internationalen epidemiologischen Zahlen erfolgt die Schätzung für die Zielpopulation in Deutschland.

Für die Prävalenz ist zu berücksichtigen, dass Epidyolex nur für Patienten ab mindestens 2 Jahren Lebensalter zugelassen ist: Deshalb ergibt sich eine Bevölkerung von 81,59709 Millionen ohne Patienten unter 2-Jahren im Jahr 2019.[72] Damit ergeben sich zwischen 858 und 4.390 Patienten mit TSC in Deutschland.

In einem weiteren Schritt wird berücksichtigt, dass von 83,166711 Millionen Bundesbürgern [73], im Jahr 2019 etwa 72,781 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind [74], d.h. 87,5 %. Entsprechend ergibt sich für die Prävalenz von TSC in der GKV zwischen 751 und 3.841 Patienten.

Für die Zielpopulation von Epidyolex, Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC [1] ist der Anteil von Patienten mit Krampfanfällen zu berücksichtigen. In Tabelle 3-4

wurde aus deutschen Zentren 69,8 % für der Patienten Krampfanfälle beschrieben.[15] Hiermit ergibt sich eine Prävalenz von 599 bis 3.064 Patienten in Deutschland und 524 bis 2.681 Patienten in der GKV.

Für die Inzidenz beziehen sich die in Tabelle 3-4 ermittelten Zahlen auf die Neugeborenen, d.h. für Deutschland im Jahr 2019 auf insgesamt 778.100 Lebendgeborene (https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html, Link überprüft 22.03.2021).

Tabelle 3-5: Zielpopulation für Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1)

Erkrankung	**Patientenzahl Deutschland insgesamt**	**GKV-Patienten (87,5 % der Patienten)**
Prävalenz * (TSC: 1:95.136 bis 5,38:100.000)	599 – 3.064 *	1.603 [524 – 2.681]
Inzidenz # (TSC: 1:39.618 bis 1:5.800 Geburten)	14 - 94	47 [12 - 82]

* errechnet aus der Spanne aus Tabelle 3-4: Prävalenz kalkuliert auf Gesamtpopulation Deutschland von 81,60 Mio. ab 2 Jahren Lebensalter [72], und mit 69,8 % Krampfanfällen bei Patienten mit TSC. [15]
# Bezogen auf 778.100 Geburten in Deutschland im Jahr 2019, und mit 69,8 % Krampfanfällen bei Patienten mit TSC. 	
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Aufgrund der im Kindes- und auch im Erwachsenenalter weiter deutlich erhöhten Mortalität von Patienten mit TSC ist dabei eher von einer Überschätzung auszugehen.[28] Eine Quantifizierung der Reduktion an Lebenserwartung der Patienten im Verlauf ist jedoch nicht verlässlich möglich, weshalb keine Adjustierung erfolgt. Hieraus kann sich eine gewisse Überschätzung der Zielpopulation ergeben.

Zusammenfassend ergibt sich damit aus dem Literaturansatz für Deutschland eine Zielpopulation von 1.603 (Spannweite 524 bis 2.681) GKV-Patienten insgesamt.

Aus Gründen der Vollständigkeit werden die epidemiologischen Rahmenzahlen hier tabellarisch im Überblick basierend auf dem Literaturansatz (Ansatz 1) in Deutschland dargestellt:

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

	Prävalenz	**Inzidenz**
TSC Patienten > 2 Jahre	858 und 4.390 Patienten	20 - 134 Patienten/Jahr
Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC	599 – 3.064 Patienten	14 - 94 Patienten/Jahr
Alter / Mortalität	Zwischen 4,8 und 8,3 % versterben über 8 bis 17,4 Jahre [28] Nur unterproportional ältere Patienten (siehe Abbildung 7)	
Geschlecht	etwa 44 % weiblich, 56 % männlich [15]	

Angegeben sind jeweils die bevölkerungsbasierten Schätzer für Deutschland, basierend auf Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5.

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. Da für TSC ein spezifischer ICD-10-Code besteht, wurde dieser zur Identifikation der Patienten herangezogen:

- ICD-10: Q85.1, mindestens einmal als gesicherte ambulante Diagnose, oder
- ICD-10: Q85.1, mindestens einmal als primäre oder sekundäre Diagnose eines stationären Aufenthalts.

Da die Zielpopulation von Epidyolex die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC umfasst [1], wurden aus der solchermaßen über den ICD-Code identifizierten Patientengruppe mit TSC diejenigen Patienten mit einer Diagnose von Epilepsie identifiziert. Hierzu wurde verwendet:

- mindestens eine ambulante oder stationäre Epilepsie-Diagnose (ICD G40.* oder G41.*), oder
- mindestens eine Verschreibung von Antiepileptika.

Die Antiepileptika wurden über den ATC-Code definiert und sind im Detail in der Informationsbeschaffung aufgelistet (siehe Abschnitt 3.2.6).

Basierend auf diesem Vorgehen wurden in der Kassendatenanalyse 1.784 Patienten mit TSC identifiziert. Von diesen erfüllten 616 (34,5 %) das für die Zielpopulation notwendige Vorliegen von Krampfanfällen. Da im Alter von 0 bis 1 Jahren keine Pateinten identifiziert wurden, ist für das gemäß Fachinformation nötige Alter von mindestens 2 Jahren [1] keine Anpassung nötig.

Prävalenzschätzung

Es ergab sich für Patienten mit TSC insgesamt eine standardisierte Prävalenzrate für das Jahr 2016 von 7,9 Patienten pro 100.000 Versicherte. Bei 72,781 Millionen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung entspricht das 5.750 Patienten in Deutschland im Jahr 2019. Für alle Patienten in Deutschland entspricht das bei 83,166711 Millionen Bundesbürgern 6.570 Patienten.

Für die Zielpopulation von Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC [1] sind die davon identifizierten Patienten mit Krampfanfällen zu berücksichtigen. Die standardisierte Prävalenzrate für das Jahr 2016 liegt hier bei 2,2 Patienten pro 100.000 Versicherte. Bei 72,781 Millionen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung entspricht das 1.601 Patienten in Deutschland im Jahr 2019. Für alle Patienten in Deutschland entspricht das bei 83,166711 Millionen Bundesbürgern 1.830 Patienten.

Für die Zielpopulation von Patienten mit Krampfanfällen ab 2 Jahren ist eine Bevölkerung von 81,59709 Millionen für Deutschland zugrunde zu legen. Damit ergeben sich 1.795 Patienten insgesamt und 1.571 Patienten in der GKV.

Hierbei gibt es Faktoren, die für eine Überschätzung sprechen, wie die breite Definition von Patienten mit Krampfanfällen. Eine Unterschätzung erscheint uns aufgrund der verwendeten Einschlusskriterien weniger wahrscheinlich, kann aber auch nicht komplett ausgeschlossen werden. Die Angabe eines Intervalls zur quantitativen Abschätzung der bestehenden Unsicherheit erscheint uns für diesen Ansatz als nicht sinnvoll möglich: Es erfolgte eine Hochrechnung nach KM6-Statistik, d.h. alters- und geschlechtsadjustiert für die gesamte GKV, so dass nur der ermittelte Punktschätzer angegeben wird.

Synthese der Ansätze 1 und 2

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

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

Methode	**Literaturansatz (Ansatz 1)**	**Kassendaten-Ansatz (Ansatz 2)**
Unterer Schätzer	524	-
Oberer Schätzer	2.681	-
Mittelwert	1.603	1.571

Basierend auf den beobachteten Spannweiten der verschiedenen Ansätze wird insgesamt eine Spannweite von 524 bis 2.681 als Schätzer für die GKV-Population Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC [1] verwendet (Mittel: 1.603). Die Schätzungen anhand der Kassendaten (Ansatz 2) und die Mitte der Spanne aus der Literatur (Ansatz 1) stimmen dabei weitgehend überein.

Ansatz 3: Validierung mittels deutscher Versorgungsdaten

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland hat 2015 eine Übersicht zur Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland veröffentlicht.[50] Hierzu wurden für prädefinierte seltene Erkrankungen - auch die TSC (ICD Q85.1) - Patienten in den ambulanten Abrechnungsdaten (§295 SGB V) über 4 Jahre (2008-2011) identifiziert. Zur Diagnosesicherung wurde das M2Q-Kriterium herangezogen. Da die Datenbasis alle versicherten Personen mit mindestens einem Arztkontakt erfasst, ist aufgrund der großen Häufigkeit von Arztkontakten bei TSC eine weitgehend vollständige Erfassung anzunehmen.

Im Ergebnis wurde für TSC eine durchschnittliche Prävalenz von 3,4/100.000 ermittelt.[50] Damit ergeben sich für die Erkrankung bei 72,781 Millionen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung 2.475 Patienten. Bei 69,8 % mit Krampfanfällen [15] errechnen sich 1.727 Patienten.

Als konkret beobachtete mittlere Patientenzahl selbst werden 2.367 Patienten angegeben (letzte Spalte Ergebnistabelle in [50]), was 1.652 Patienten mit Krampfanfällen (69,8 %; [15]) entspricht. Diese Zahlen liegen sehr nahe bei der mittels Literaturansatz und Kassendatenanalyse ermittelten, mittleren Patientenzahl. Damit unterstützt diese Analyse die Validität der Prävalenzschätzung. Aufgrund der zugrundeliegenden älteren Daten und als

einzelne Literaturquelle wird die Analyse nicht formal als eigenständiger Ansatz einbezogen, sondern nur zur Validierung dargestellt. Trotz der bestehenden Limitationen dieser Analyse (rein ambulante, ältere Abrechnungsdaten) zeigen sich keine relevanten Abweichungen. Wichtige Stärken des Ansatzes sind die GKV-Kompletterhebung für Deutschland und ein mehrjähriger Analysezeitraum, so dass vermutlich die Analyse das deutsche GKV-Versorgungsgeschehen in den betrachteten Jahren weitgehend vollständig abdeckt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC)	Alle Patienten der Zielpopulation	Beträchtlich	1.603 [524 – 2.681]

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

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

Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Daten sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4C wurde der Zusatznutzen von Epidyolex für die in Tabelle 3-8 genannte Patientengruppe bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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, basierend auf einer systematischen Leitlinienrecherche [40] sowie systematischen Suchen [51] identifiziert. Es wurden auch die Veröffentlichungen der deutschen Fachgesellschaften durchsucht: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (www.dgfe.org), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (www.dgn.org) (letztes Suchdatum 22.03.2021). Als Suchwörter wurden jeweils Epilepsie oder Tuberöse Sklerose oder Anfall/Anfälle verwendet. Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG (www.iqwig.de) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (www.g-ba.de) sowie des DIMDI (www.dimdi.de) nach diesen Suchworten (letztes Suchdatum jeweils 22.03.2021) durchsucht.

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

Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Ein Überblick der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz wird – unter Zuhilfenahme des ICD-Katalogs und OPS-Katalogs des DIMDI (www.dimdi.de, Stand 22.01.2021) – basierend auf den Informationen des Statistischen Bundesamtes gegeben (www.destatis.de, Stand 22.03.2021).

Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Zunächst erfolgte eine systematische Literatursuche nach relevanten Publikationen mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zu erhalten. Details zur Suche, die in der Datenbank Medline durchgeführt wurde, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, sind im Folgenden dargestellt, sowie auch in Modul 5 abgelegt.[51]

Systematische Literatursuche zur Zielpopulation

Für die Ermittlung der Zielpopulation wurde nach Inzidenz und Prävalenz systematisch gesucht. Es wurde kein Zeitfilter verwendet. Die Suchstrategie für Embase, Medline und Cochrane Library sowie die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Es wurden zusätzlich zu Embase und Medline eine Vielzahl an weiteren Datenbanken durchsucht, die im Detail in [51] dargestellt sind, jeweils aber nur sehr wenige Treffer beitrugen.

Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Embase

Datenbankname: Embase		
Suchoberfläche: ProQuest		
Datum der Suche: 07.10.2020		
Zeitsegment: kein Zeitfilter		
Suchfilter: kein weiterer Suchfilter		
#	Suchterm	Trefferzahl
#1	('tuberous sclerosis'/exp OR 'tuberous sclerosis' OR 'tuberous sclerosis':ab,ti OR tsc:ab,ti) AND [embase]/lim AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim	9.370
#2	('epilepsy'/exp OR 'epilepsy' OR 'seizure'/exp OR 'seizure' OR 'generalized epilepsy' OR 'focal epilepsy' OR epilepsy:ab,ti OR epilept*:ab,ti OR seizure*:ab,ti OR convuls*:ab,ti OR fit*:ab,ti OR spasm*:ab,ti OR attack*:ab,ti OR atonic:ab,ti OR myoclonic:ab,ti OR drop:ab,ti OR tonic:ab,ti OR clonic:ab,ti OR partial:ab,ti OR focal:ab,ti OR absence:ab,ti) AND [embase]/lim AND [abstracts]/lim AND [humans]/lim	1.279.463
#3	#1 AND #2	3.776

Tabelle 3-10: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Medline

Datenbankname: Medline		
Suchoberfläche: ProQuest		
Datum der Suche: 07.10.2020		
Zeitsegment: kein Zeitfilter		
Suchfilter: kein weiterer Suchfilter		
#	Suchterm	Trefferzahl
#1	('tuberous sclerosis'/exp OR 'tuberous sclerosis' OR 'tuberous sclerosis':ab,ti OR tsc:ab,ti) AND [medline]/lim AND [abstracts]/lim	6.824
#2	('epilepsy'/exp OR 'epilepsy' OR 'seizure'/exp OR 'seizure' OR 'generalized epilepsy' OR 'focal epilepsy' OR epilepsy:ab,ti OR epilept*:ab,ti OR seizure*:ab,ti OR convuls*:ab,ti OR fit*:ab,ti OR spasm*:ab,ti OR attack*:ab,ti OR atonic:ab,ti OR myoclonic:ab,ti OR drop:ab,ti OR tonic:ab,ti OR clonic:ab,ti OR partial:ab,ti OR focal:ab,ti OR absence:ab,ti) AND [medline]/lim AND [abstracts]/lim AND [humans]/lim	962.091
#3	#1 AND #2	2.474

Tabelle 3-11: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation: Cochrane Library

Datenbankname: Cochrane Library		
Suchoberfläche: https://www.cochranelibrary.com/		
Datum der Suche: 07.10.2020		
Zeitsegment: kein Zeitfilter		
Suchfilter: kein weiterer Suchfilter		
#	Suchterm	Trefferzahl
#1	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees	58
#2	tuberous sclerosis OR TSC	685
#3	#1 OR #2	685

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

Tabelle 3-12: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation

Kriterium	**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**
Population	I1: Patienten (mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC)	E1: Keine Patienten (mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC)
Indikation	I2: Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC	E2: Keine Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC
Endpunkte	I3: Epidemiologische Kenngrößen, insbesondere 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: Englisch (Deutsch in Ergänzungssuche)	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. Hierbei wurde basierend auf einer breiten Literatursuche spezifisch die Prävalenz und Inzidenz für Deutschland betrachtet:

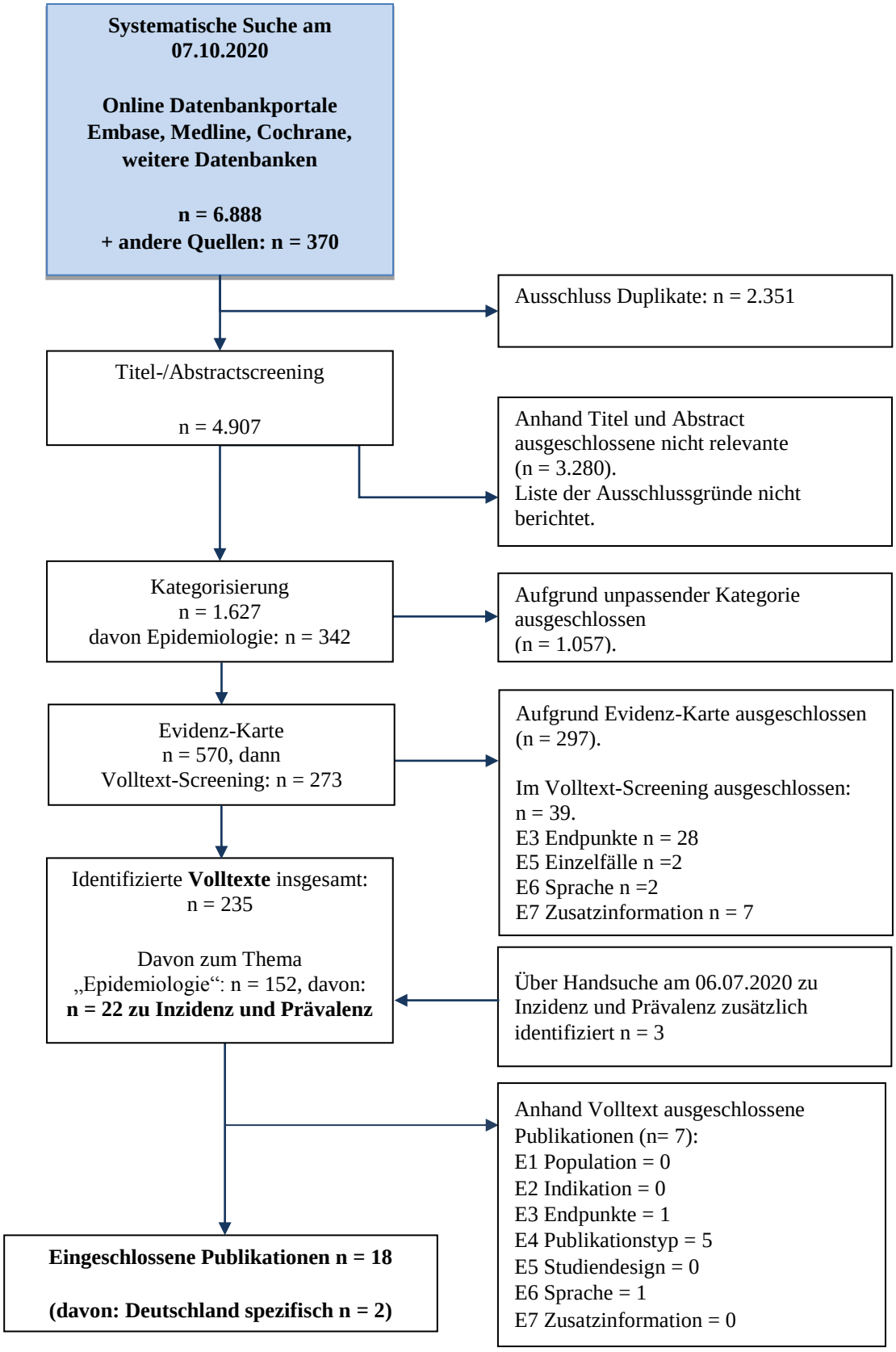

Abbildung 8: Flussdiagramm 1 der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation

Die in der Kategorie „Epidemiologie“ insgesamt identifizierten Artikel (n = 135) betrachteten neben der hier herangezogenen Prävalenz und Inzidenz weitere Themen. Diese wurden nicht spezifisch für Abschnitt 3.2.4 bewertet, sondern an dieser Stelle nur als ergänzende Informationsbeschaffung herangezogen. Diese weiteren Themen der Kategorie „Epidemiologie“ umfassen: Symptome von TSC, Mortalität, Pathologie, sowie Prognose der Erkrankung. Details siehe [51].

Weiterhin wurden Deutschland-spezifische Daten auf der Basis von Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) von der Website des InEK (www.g-drg.de, Stand 22.03.2021) 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 der OPS-Katalog des DIMDI verwendet (www.dimdi.de, Stand 22.03.2021).

Analyse von Krankenkassendaten

Zusätzlich erfolgte eine Analyse von Kassendaten der Jahre 2007 bis 2016 (rund 3 Millionen Versicherte).[75] Für den primären Endpunkt Prävalenzschätzung erfolgte eine Alters- und Geschlechtsadjustierung, um möglichst hohe Repräsentativität für die deutsche GKV zu erreichen. Neben dem ICD-10-Code Q85.1 für die Identifikation von Patienten mit TSC wurden die ICD-10-Codes G40.* oder G41.* für Patienten mit Epilepsie verwendet (ambulante oder stationäre Kodierung). Zusätzlich wurden Patienten mit Epilepsie anhand möglicher Medikamenten-Verschreibungen identifiziert. Als ATC-Codes für die Identifikation von Patienten, die Antiepileptika erhalten, wurde die folgende Liste verwendet:

Tabelle 3-13: Verwendete ATC-Codes von Antiepileptika zur Identifikation von Patienten mit Krampfanfällen

Bezeichnung	**ATC-Kode**
Antiepileptika (AED)	N03A*
Dibro-Be mono 850mg (PZN: 4648235)	N03AX31
Stiripentol	N03AX17
Valproat	N03AG01
Clobazam	N05BA09
Carbamazepin	N03AF01
Oxcarbazepin	N03AF02
Eslicarbazepin	N03AF04
Phenytoin	N03AB02
Lacosamid	N03AX18
Rufinamid	N03AF03
Lamotrigin	N03AX09
Felbamat	N03AX10

Die Suchkriterien und die sich daraus ergebenden Analyseergebnisse sind in Quelle [75] 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 4C 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 sowie der Bestimmung des Zusatznutzens in Modul 4C.

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]. 4.2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.

2. Ebrahimi-Fakhari D, Müller C, Altmeyer K, Yilmaz U, Flotats-Bastardas M, Zemlin M, et al. Tuberöse Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2018;166:65-78.

3. Slowinska M, Jozwiak S, Peron A, Borkowska J, Chmielewski D, Sadowski K, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? Orphanet J Rare Dis. 2018 Jan 29;13(1):25.

4. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. Science. 1997 Aug 8;277(5327):805-8.

5. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis C. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell. 1993 Dec 31;75(7):1305-15.

6. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, Camposano S, Chekaluk Y, Thorner AR, et al. Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. PLoS Genet. 2015 Nov;11(11):e1005637.

7. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008 Aug 23;372(9639):657-68.

8. DiMario FJ, Jr., Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. Pediatr Clin North Am. 2015 Jun;62(3):633-48.

9. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. Am J Hum Genet. 1999 May;64(5):1305-15.

10. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. Am J Hum Genet. 2001 Jan;68(1):64-80.

11. Farach LS, Pearson DA, Woodhouse JP, Schraw JM, Sahin M, Krueger DA, et al. Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. Pediatr Neurol. 2019 Jul;96:58-63.

12. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Iinternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54.

13. Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. Appl Clin Genet. 2017;10:1-8.

14. Flotats-Bastardas M, Ebrahimi-Fakhari D, Gortner L, Poryo M, Zemlin M, Macaya-Ruiz A, et al. Diagnosis and Treatment of Tuberous Sclerosis Manifestations in Children: A Multicenter Study. Neuropediatrics. 2018 Jun;49(3):193-9.

15. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. Orphanet J Rare Dis. 2018 Jul 17;13(1):117.

16. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. Orphanet J Rare Dis. 2018 Sep 10;13(1):157.

17. Hamer HM, Pfafflin M, Baier H, Bosebeck F, Franz M, Holtkamp M, et al. Characteristics and healthcare situation of adult patients with tuberous sclerosis complex in German epilepsy centers. Epilepsy Behav. 2018 May;82:64-7.

18. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med. 2006 Sep 28;355(13):1345-56.

19. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia. 2010 Jul;51(7):1236-41.

20. Grayson LE, Peters JM, McPherson T, Krueger DA, Sahin M, Wu JY, et al. Pilot Study of Neurodevelopmental Impact of Early Epilepsy Surgery in Tuberous Sclerosis Complex. Pediatr Neurol. 2020 Aug;109:39-46.

21. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, et al. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. Ann Neurol. 2021 Feb;89(2):304-14.

22. Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. Epilepsia open. 2019 Mar;4(1):73-84.

23. Serra A, Bonny O, Bürki S, Dorn T, Fuster D, Guzman R, et al. Tuberöse Sklerose: Pathogenese, Klinik und neue Therapieansätze. Swiss Medical Forum,. 2013;13(36):696-702.

24. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. Mayo Clin Proc. 1991 Aug;66(8):792-6.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Zollner JP, Franz DN, Hertzberg C, Nabbout R, Rosenow F, Sauter M, et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). Orphanet J Rare Dis. 2020 Jan 21;15(1):23.

29. Amin S, Lux A, Calder N, Laugharne M, Osborne J, O'Callaghan F. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. Dev Med Child Neurol. 2017 Jun;59(6):612-7.

30. Eijkemans MJ, van der Wal W, Reijnders LJ, Roes KC, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Pelletier C, et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. Am J Kidney Dis. 2015 Oct;66(4):638-45.

31. Welin KO, Carlqvist P, Svensson A, Althin R, Eklund E, Rask O. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. Seizure. 2017 Dec;53:4-9.

32. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):255-65.

33. Vergeer M, de Ranitz-Greven WL, Neary MP, Ionescu-Ittu R, Emond B, Sheng Duh M, et al. Epilepsy, impaired functioning, and quality of life in patients with tuberous sclerosis complex. Epilepsia open. 2019 Dec;4(4):581-92.

34. Tritton T, Bennett B, Brohan E, Grant L, Cooper A, Fladrowski C, et al. Health utilities and quality of life in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) who experience epileptic seizures: A web-based survey. Epilepsy Behav. 2019 Mar;92:213-20.

35. Amin S, Mallick AA, Lux A, O'Callaghan F. Quality of life in patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). Eur J Paediatr Neurol. 2019 Nov;23(6):801-7.

36. Rentz AM, Skalicky AM, Pashos CL, Liu Z, Magestro M, Pelletier CL, et al. Caring for Children With Tuberous Sclerosis Complex: What Is the Physical and Mental Health Impact on Caregivers? J Child Neurol. 2015 Oct;30(12):1574-81.

37. Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, Elmslie F, Gale DP, Harland C, et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. QJM. 2019 Mar 1;112(3):171-82.

38. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2018 Sep;22(5):738-48.

39. Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlemann G, Rating D, Wohlrab G, et al. Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. Neuropediatrics. 2016 Jun;47(3):139-50.Epub 2016/02/26.

40. o. A. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. 2020.

41. Lechuga L, Franz DN. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. Expert Rev Neurother. 2019 Oct;19(10):913-25.

42. 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.

43. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Public summary of opinion on orphan designation - Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis, EMA/5287/2018 [online]. 2018. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/17/1959-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-tuberous-sclerosis_en.pdf.

44. Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. Ann Neurol. 2001 Mar;49(3):336-44.

45. Gray RA, Stott CG, Jones NA, Wright S. The Effect of Cannabidiol on Human CNS-Expressed Voltage-Gated Sodium Channels Neurology, vol. 88, no. 16 Supplement, p. P1.228[online]. 2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: http://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P1.228.

46. Whalley BJ, Bazelot M, Rosenberg E, Tsien R. A role of GPR55 in the antiepileptic properties of cannabidiol (CBD) (P2.277). Neurology. 2018;90(15 Supplement).

47. 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).

48. Serra IdS. The Effect of Cannabidiol in Tuberous Sclerosis Complex (PhD Thesis) [online]. 2019. [Aufgerufen am 19.10.2020]. URL: http://centaur.reading.ac.uk/85476/1/23870442_Serra_thesis_redacted.pdf.

49. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-On Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020 Dec 21.

50. Schulz M, Wandrey M, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011. [online]. 2015. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=63.

51. Crystallise. A systematic review of treatment efficacy, safety, quality of life, cost and resource use and economic models of seizures associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). 2020.

52. Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. Assisting a child with tuberous sclerosis complex (TSC): a qualitative deep analysis of parents' experience and caring needs. BMJ Open. 2013 Dec 6;3(12):e003707.

53. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. PLoS One. 2013;8(5):e63910.

54. Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Heinrich B, Flotats-Bastardas M, Gortner L, von Gontard A, et al. [ESPED-Survey: TSC-disease in children and adolescents: preliminary results from a German epidemiological survey]. Wien Med Wochenschr. 2017 Sep;167(11-12):271-5.

55. Riikonen R. Decreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasm morbidity. Dev Med Child Neurol. 1995 Mar;37(3):232-8.

56. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. Brain Dev. 2001 Nov;23(7):539-41.

57. Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R, SEGA TSCCMf, Epilepsy M. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2012 Nov;16(6):582-6.

58. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. Lancet. 1998 May 16;351(9114):1490.

59. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1991;615:125-7.

60. Primec ZR, Kopac S, Neubauer D. Epidemiologic features of infantile spasms in Slovenia. Epilepsia. 2002 Feb;43(2):183-7.

61. Hunt A. Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. J Intellect Disabil Res. 1993 Feb;37 (Pt 1):41-51.

62. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. Psychol Med. 2003 Feb;33(2):335-44.

63. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. Dev Med Child Neurol. 1996 Feb;38(2):146-55.

64. Kassiri J, Snyder TJ, Bhargava R, Wheatley BM, Sinclair DB. Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. Pediatr Neurol. 2011 May;44(5):328-32.

65. Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, Peters JM, Au KS, Northrup H, et al. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. Pediatrics. 2017 Dec;140(6).

66. Wilson TA, Rodgers S, Tanweer O, Agarwal P, Lieber BA, Agarwal N, et al. Tuberous Sclerosis Health Care Utilization Based on the National Inpatient Sample Database: A Review of 5655 Hospitalizations. World Neurosurg. 2016 Jul;91:97-105.

67. Ohno K, Takeshita K, Arima M. Frequency of tuberous sclerosis in San-in district (Japan) and birth weight of patients with tuberous sclerosis. Brain Dev. 1981;3(1):57-64.

68. Hong CH, Tu HP, Lin JR, Lee CH. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). Br J Dermatol. 2016 Jun;174(6):1282-9.

69. Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. Curr Med Res Opin. 2011 Aug;27(8):1571-83.

70. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. Dev Med Child Neurol. 2006 Jun;48(6):495-9.

71. Hong CH, Darling TN, Lee CH. Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study. Neuroepidemiology. 2009;33(4):335-41.

72. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre - Stichtag 31.12.2018 [online]. 2020. [Aufgerufen am 12.02.2021]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411-0005.

73. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand, 30.09.2020 [online]. 2021. [Aufgerufen am 12.02.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html.

74. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2020 - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. 2020. [Aufgerufen am 29.03.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf.

75. Vilua Healthcare. Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS. 2019.

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 3-14 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 3-14: 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)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
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.				

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

Behandlung mit Epidyolex

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „[…] für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.“[1] Die Einnahme erfolgt zweimal täglich.[1]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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
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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage 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	2,5 mg bis 12,5 mg/kg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 5,15 Flaschen bis maximal 70,26 Flaschen* (141 mg bis maximal 1.925 mg/Tag) DDD = 700 mg d.h. 25,55 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch
* 5,15 Flaschen bei 14,1 kg Körpergewicht und zugelassener Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag. 28,11 Flaschen bei 77,0 kg Körpergewicht und zugelassener Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag. 70,26 Flaschen bei zugelassener Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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.[2]

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Flaschen 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 sind. 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. Das geschilderte Vorgehen ist analog zu dem des G-BA in den Entscheidungen zu Epidyolex bei Dravet Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom.[3, 4]

Körpergewicht bei TSC

Für das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten mit TSC ist zu berücksichtigen, dass viele Patienten bereits als Kinder behandelt werden.[5] Da keine formale Einschränkung des Behandlungsalters nach oben besteht, wird für die Berechnung von gewichtsabhängigen Dosierungen sowohl die Dosierung für Kinder ab dem zweiten Lebensjahr, als auch für 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.[6] 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 von durchschnittlichen Erwachsenen (77,0 kg) zugrunde gelegt (zitiert aus gestaltbarer Tabelle „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“: http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=13007388&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=4&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=N&p_janein=J; Link überprüft 22.03.2021).

Behandlung mit Epidyolex

Gemäß Fachinformation ist für Epidyolex die empfohlene Startdosis bei TSC 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) für 1 Woche. Danach soll die Dosis auf eine therapeutische Erhaltungs-Dosierung von 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg) erhöht werden. Basierend auf dem individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosierung bis zu einer maximalen Dosierung von 12,5 mg/kg zweimal täglich (25 mg/kg/Tag) gesteigert werden.[1]

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

Eine Obergrenze der Dosisspanne mit 770 mg leitet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland (77 kg) ab. Es wurde auch dabei von einer Dosis von 10 mg/kg pro Tag ausgegangen, da dies die in der Fachinformation empfohlene Erhaltungs-Dosis ist.[1] Individuell kann bis auf 1.925 mg pro Tag (77 kg mit 25 mg/kg/Tag) gesteigert werden.[1]

In der Studie GWEP1521 lag das mediane Gewicht der behandelten Patienten bei 40,4 bzw. 36,9 kg (siehe Modul 4C Charakterisierung der Studienpopulation).

Eine Flasche Epidyolex orale Lösung enthält 100ml von 100mg/ml Epidyolex, d.h. 10.000 mg Epidyolex.[1] Mit der Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag [1] ergibt sich bei 14,1 kg

Körpergewicht eine Untergrenze der Dosisspanne von 5,15 Flaschen. Die maximale Haltbarkeit einer geöffneten Flasche Epidyolex beträgt 12 Wochen [1], so dass diese die Untergrenze von 5,15 Flaschen nicht beschränkt.

Für die Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation von 10 mg/kg und Tag [1] bei einem Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Jahresverbrauch von 28,11 Flaschen.

Die Höchstdosis von Epidyolex gemäß Fachinformation liegt bei 25 mg/kg pro Tag. Damit ergibt sich als Obergrenze bei 77 kg Körpergewicht ein Jahresverbrauch von 70,26 Flaschen.

Die vom WIDO festgelegte DDD für Epidyolex oral beträgt 700 mg, basierend auf 10 mg/Tag und 70 kg Körpergewicht.[2] Das entspricht einem Jahresverbrauch von 25,55 Flaschen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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: 1.256,39 € (PZN 15609907)	1.254,62 € [1,77 €; 0,00 €]

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

In Tabelle 3-17 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Epidyolex auf Basis der im Jahr 2021 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt worden. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der 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 1.256,39 € gemäß Lauer-Taxe (http://www.lauer-fischer.de) Stand 01.04.2021. Zu berücksichtigen ist nach §130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 1,77 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises (netto) nach §130a Abs. 1 SGB V ist abgelöst. Somit ergeben sich für Epidyolex Kosten für die GKV in Höhe von 1.256,39 € – 1,77 € = 1.254,62 €.

Patientenzuzahlungen wurden dabei durchgängig nicht berücksichtigt.

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 3-18 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Rahmen der Tuberösen Sklerose erfolgen regelhaft Laborkontrollen, beispielsweise mindestens jährlich der Nierenfunktion.[7, 8] Epidyolex wird adjuvant zu bestehenden antiepileptischen Therapien bei TSC hinzugefügt, beispielsweise zu Vigabatrin [9] oder Everolimus [10], wobei bei letzterem regelmäßige Laborkontrollen empfohlen werden, unter anderem von hämatologischen Parametern, Serumlipiden und Nierenfunktion.

Für Epidyolex legt die Fachinformation ähnlich wie bei vielen anderen Antiepileptika 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 berücksichtigt. [3, 4]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: 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 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (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 3-20: 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 3-21 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 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten 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 €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	6.461,29 € bis 88.149,60 € (5,15 bis maximal 70,26 Flaschen)*	n.a.	n.a.	6.461,29 € bis 88.149,60 € (5,15 bis maximal 70,26 Flaschen)*

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

* 5,15 Flaschen bei 14,1 kg Körpergewicht und zugelassener Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag.
28,11 Flaschen bei 77,0 kg Körpergewicht und zugelassener Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag.
70,26 Flaschen bei zugelassener Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag.

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-17 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-16 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Flaschenzahl 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 in Anwendung bei Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC 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 Arzneimitteln in einem neuen Anwendungsgebiet 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 4C) ist – vor allem vor dem Hintergrund fehlender Therapieoptionen – 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.

<u>Kontraindikationen</u>

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, Somnolenz und Sedation sowie Verhaltensveränderungen einschließlich einem Risiko für Suizidalität. Insgesamt wird hieraus jedoch keine Änderung des Versorgungsanteils mit Epidyolex erwartet.

Therapieabbrüche

In der zur Zulassung führenden Studie GWEP1521 bei Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC brachen unter Epidyolex weniger als 11 % der Patienten wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab (siehe Modul 4C). 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 von Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC beschränkt. Durch die Kombination der Diagnose TSC und Krampfanfällen ist die Nutzbarkeit vieler offizieller Datenquellen eingeschränkt, was auch die Schätzung von Versorgungsanteilen erschwert.

Patientenpräferenzen

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

Ambulante vs. stationäre Versorgung

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

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

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet. Begründet ist dies auch durch eine nur allmähliche 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 bzw. Herstellerseite bzw. Seiten der EMA). Da es sich um eine chronische Erkrankung und entsprechend um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Stand 01.04.2021), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2021 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Epidyolex sowie den in Modul 4C dargestellten Studien. 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]. 4.2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.

2. WidO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2021. [Aufgerufen am 29.03.2021]. URL: https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4244/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-484_BAnz.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre) [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4246/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol-Lennox-Gastaut_D-485_BAnz.pdf.

5. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. PLoS One. 2013;8(5):e63910.

6. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018. [Aufgerufen am 12.02.2021]. URL:

https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html.

7. Ebrahimi-Fakhari D, Müller C, Altmeyer K, Yilmaz U, Flotats-Bastardas M, Zemlin M, et al. Tuberöse Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2018;166:65-78.

8. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):255-65.

9. Sanofi. Fachinformation Sabril (Vigabatrin) [online]. 1.2021. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/004954.

10. Novartis Pharma. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (Fachinformation) Votubia® Tabletten [online]. 8.2020. [Aufgerufen am 10.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information_de.pdf.

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 „bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) 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

[…]

Bei TSC

Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt 2,5 mg/kg, die zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) eine Woche lang eingenommen werden. Nach einer Woche sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden und das klinische Ansprechen sowie die Verträglichkeit bewertet werden. Basierend auf dem jeweiligen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag) weiter erhöht werden.

Jede Dosissteigerung über 10 mg/kg/Tag hinaus bis zur empfohlenen Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag sollte unter Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die jeweils empfohlene Dosierung bei LGS, DS und TSC ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1: Empfohlene Dosen

	LGS und DS	TSC
Anfangsdosis - erste Woche	zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)	
Zweite Woche	Erhaltungsdosis zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag)	zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag)
Weitere Titration nach Bedarf (Schrittgröße)	wöchentliche Schritte von zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)	
Empfohlene Höchstdosis	zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag)	zweimal täglich 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag)

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. 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.

<u>Besondere Patientengruppen</u>

Ältere Patienten

Die klinischen Studien zu Cannabidiol zur Behandlung von LGS, DS und TSC umfassten keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von über 55 Jahren, so dass nicht festgestellt werden konnte, ob diese Patienten anders als jüngere Patienten ansprechen.

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 Dosistitration sollte entsprechend den Angaben in der nachstehenden Tabelle durchgeführt werden.

Tabelle 2: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung

Einschränkung der Leberfunktion	Anfangsdosis bei LGS, DS und TSC	Erhaltungs-dosis bei LGS und DS	Zweite Woche bei TSC	Empfohlene Höchstdosis bei LGS und DS	Empfohlene Höchstdosis bei TSC
Mäßig	Zweimal täglich 1,25 mg/kg (2,5 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)		Zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 6,25 mg/kg (12,5 mg/kg/Tag)
Schwer	Zweimal täglich 0,5 mg/kg (1 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 1 mg/kg (2 mg/kg/Tag)		Zweimal täglich 2 mg/kg (4 mg/kg/Tag)*	Zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 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

Bei LGS und DS

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.

Bei TSC

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cannabidiol bei Kindern im Alter unter 1 Monat. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten für Patienten im Alter von 1 bis 2 Jahren sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung für eine Dosierung abgegeben werden.

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. Bei einer Einnahme mit Nahrungsaufnahme sollte, wenn möglich, eine ähnliche Zusammensetzung der Nahrung beachtet werden (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 kann dosisbezogene Erhöhungen der Lebertransaminasen (Alaninaminotransferase [ALT] und/oder Aspartataminotransferase [AST]) verursachen (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).

<u>Somnolenz und Sedierung</u>

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.

<u>Erhöhte Anfallshäufigkeit</u>

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, in denen LGS, DS sowie TSC untersucht wurden, 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 Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust bzw. einer verminderten Gewichtszunahme führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit LGS, DS und TSC scheint dies dosisbezogen zu sein. In einigen Fällen wurde vermindertes Gewicht als unerwünschtes Ereignis gemeldet (siehe Tabelle 3). Verminderter Appetit und Gewichtsverlust können zu einem geringfügig verringerten Größenwachstum führen. Anhaltender Gewichtsverlust/fehlende Gewichtszunahme sollte regelmäßig überprüft werden, um die Fortsetzung der Behandlung mit Cannabidiol zu bewerten.

Sesamöl in der Formulierung

Dieses Arzneimittel enthält raffiniertes Sesamöl, das in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Benzylalkohol in der Formulierung

Dieses Arzneimittel enthält 0,0003 mg/ml Benzylalkohol, entsprechend 0,0026 mg pro Epidyolex-Höchstdosis (12,5 mg/kg Epidyolex pro Dosis (TSC) bei einem 70 kg schweren Erwachsenen).

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Nicht untersuchte Populationen

Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Beeinträchtigungen wurden nicht in das klinische Entwicklungsprogramm für TSC aufgenommen.

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 Dosisverringerung 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, wobei die Clobazam-Werte nicht beeinflusst werden. Darüber hinaus gab es eine erhöhte Exposition gegenüber 7-OH-CBD, wodurch 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 Transaminaseenzymwerte (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 (Cmax) und 55 % bei der AUC. Bei den Patienten waren die Auswirkungen jedoch geringer, mit einem Anstieg der Stiripentolspiegel von 17 % bei Cmax 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.

Mammalian target of Rapamycin (mTOR)- oder Calcineurin-Hemmer

Es wurden keine eigenen Wechselwirkungsstudien mit mTOR-Hemmern (z.B. Everolimus) oder Calcineurin-Hemmern (z.B. Tacrolimus) durchgeführt. Im Hinblick auf mögliche Wechselwirkungen, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von mTOR-Hemmern / Calcineurin-Hemmern führen können, sollten diese Arzneimittel mit Vorsicht zusammen verabreicht und eine Überwachung der Blutwerte von mTOR/Calcineurin-Hemmern erwogen werden.

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 Cmax 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 Clobazam und Omeprazol. Bei gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, die empfindliche CYP2C19-Substrate sind oder eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

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

.In-vitro-Bewertung der Wechselwirkungen mit UGT-Enzymen

In-vitro-Daten legen nahe, dass Cannabidiol in klinisch relevanten Konzentrationen ein reversibler Inhibitor der UGT1A9- und UGT2B7-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.

Ethanol in der Formulierung

Jeder ml Epidyolex enthält 79 mg Ethanol, entsprechend 10 Vol-% wasserfreies Ethanol, d. h. bis zu 691,3 mg Ethanol pro Epidyolex-Einzelhöchstdosis (12,5 mg/kg) für einen 70 kg schweren Erwachsenen (9,9 mg Ethanol/kg). Bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg entspricht dies 17 ml Bier oder 7 ml Wein pro Dosis.

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

Nebenwirkungen, die mit Cannabidiol im empfohlenen Dosisbereich von 10 bis 25 mg/kg/Tag berichtet wurden, sind unten aufgeführt.

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge dargestellt.

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen aus klinischen Studien***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	*Häufig*	*Pneumonie[a], Harnwegsinfektion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Sehr häufig*	*Verminderter Appetit*
Psychiatrische Erkrankungen	*Häufig*	*Reizbarkeit, Aggression*
Erkrankungen des Nervensystems	*Sehr häufig*	*Somnolenz[a]*
	Häufig	*Lethargie, Krampfanfälle*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	*Häufig*	*Husten*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*Sehr häufig*	*Diarrhö, Erbrechen*
	Häufig	*Übelkeit*
Leber- und Gallenerkrankungen	*Häufig*	*AST erhöht, ALT erhöht, GGT erhöht*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Häufig*	*Hautausschlag*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Sehr häufig*	*Fieber, Müdigkeit*
Untersuchungen	*Häufig*	*vermindertes Gewicht*

*[a] Gruppierte Begriffe: **Pneumonie:** Pneumonie, Pneumonie RSV, Mykoplasmen-Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, virale Pneumonie, Aspirationspneumonie; **Somnolenz**: Somnolenz, Sedierung.*

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>

Hepatozelluläre Schädigung

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

In kontrollierten Studien zu LGS und DS (verabreichte Dosis 10 bzw. 20 mg/kg/Tag) und TSC (verabreichte Dosis 25 mg/kg/Tag) lag das Vorkommen von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei Patienten mit Cannabidiol -Behandlung bei 12 %, 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

<u>Gleichzeitig eingenommenes Valproat und Clobazam</u>

Bei mit Cannabidiol behandelten Patienten, die Dosen von 10, 20 sowie 25 mg/kg/Tag erhielten, 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 19 %, bei Patienten, die gleichzeitig Clobazam einnahmen (ohne Valproat), bei 3 % und bei Patienten, die keines der Arzneimittel einnahmen, bei 3 %.

Dosis

ALT-Erhöhungen von über dem Dreifachen des ULN wurden bei 15 % der Patienten, die 20 oder 25 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, verglichen mit 3 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, berichtet.

Das Risiko ansteigender ALT-Werte war bei höheren Dosierungen als den 25 mg/kg/Tag in der kontrollierten Studie bei TSC höher.

Erhöhte Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt

In kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 5.1) an Patienten, die 20 oder 25 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, lag die Häufigkeit von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei 29 % (80 % 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 insgesamt 5 % der Patienten (alle auf Valproat), 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, DS und TSC mit Cannabidiol wurden Somnolenz- und Sedierungsereignisse (einschließlich Lethargie) (siehe Abschnitt 4.4) beobachtet, darunter bei 29 % der mit Cannabidiol behandelten Patienten (30 % der Patienten, die 20 oder 25 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen und 27 % der Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen). Diese unerwünschten Wirkungen wurden in der kontrollierten Studie zu TSC mit größerer Häufigkeit bei Dosierungen über 25 mg/kg/Tag beobachtet. Die Häufigkeit von Somnolenz und Sedierung (einschließlich Lethargie) war bei Patienten, die gleichzeitig Clobazam einnahmen, höher (43 % bei mit Cannabidiol behandelten Patienten, die Clobazam einnahmen, verglichen mit 14 % bei mit Cannabidiol behandelten Patienten, die kein Clobazam erhielten).

Krampfanfälle

In der kontrollierten Studie an TSC-Patienten wurde bei Dosen über 25 mg/kg/Tag eine erhöhte Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit einer Verschlechterung von Krampfanfällen beobachtet. Auch wenn kein eindeutiges Muster festgestellt werden konnte, spiegelten die unerwünschten Ereignisse eine erhöhte Häufigkeit oder Stärke oder eine neue Art von Krampfanfällen wider. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Verschlechterung von Krampfanfällen lag bei Patienten, die 25 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, bei 11 % und bei 18 % bei Patienten, die Cannabidiol in einer Dosierung von mehr als 25 mg/kg/Tag einnahmen, im Vergleich zu 9 % bei Patienten, die Placebo einnahmen.

Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust bzw. zu einer verminderten Gewichtszunahme führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit LGS, DS bzw. TSC erscheint die Gewichtsverminderung dosisbezogen, da bei 21 % der Patienten, die 20 bzw. 25 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, eine Gewichtsverminderung von ≥ 5 % auftrat, verglichen mit 7 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten. In einigen Fällen wurde das verminderte Gewicht als unerwünschtes Ereignis berichtet (siehe Tabelle 3 oben). Verminderter Appetit und Gewichtsverlust können zu einem geringfügig verringerten Größenwachstum führen.

Diarrhöe

Cannabidiol kann dosisabhängige Diarrhöe verursachen. In kontrollierten Studien zu LGS und DS betrug die Häufigkeit von Diarrhöe 13 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, und 21 % bei Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, im Vergleich zu 10 % bei Patienten, die Placebo erhielten. In einer kontrollierten Studie zu TSC lag die Häufigkeit von Diarrhöe bei Patienten, die 25 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, bei 31 % und bei Patienten, die eine Dosis von mehr als 25 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, bei 56 %, im Vergleich dazu bei 25 % bei den Patienten, die Placebo erhielten.

In den klinischen Studien trat Diarrhöe typischerweise erstmals in den ersten 6 Wochen der Behandlung mit Cannabidiol auf. Die mediane Dauer der Diarrhöe betrug 8 Tage. Die Diarrhöe führte bei 10 % der Patienten zu einer Verringerung der Cannabidiol-Dosis, bei 1 % der Patienten zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Einnahme und bei 2 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Hämatologische Anomalien

Cannabidiol kann zu einer Verringerung der Hämoglobin- und Hämatokritwerte führen. In Patienten mit LGS, DS bzw. TSC betrug die mittlere Abnahme des Hämoglobins vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung -0,36 g/dl bei Patienten, die mit 10, 20 oder 25 mg Cannabidiol/kg/Tag behandelt wurden. Eine entsprechende Abnahme des Hämatokrits wurde ebenfalls beobachtet, mit einer mittleren Veränderung von -1,3 % bei Patienten, die mit Cannabidiol behandelt wurden.

Bei siebenundzwanzig Prozent (27 %) der LGS- und DS-Patienten sowie 38 % der TSC-Patienten, die mit 25 mg Cannabidiol/kg/Tag 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 noch nicht bestimmt. In kontrollierten Studien an gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit LGS, DS bzw. TSC 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, DS bzw. TSC nicht bewertet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Verhalten bei einer Überdosierung

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden

Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 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 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)**	**Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)**
Bedeutende identifizierte Risiken		
Hepatozelluläre Schädigung	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.3 Kontraindikationen • SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten einschließlich: • Spezifische erhöhte Pharmakovigilanz Nachverfolgung von Nebenwirkungen und Arzt-zu-Arzt Nachverfolgungsprozess für Berichte von signifikanten Transaminasen-Erhöhungen. Interner ärztlicher Begutachtungsausschuss für die beschleunigte Überprüfung wichtiger Fälle. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Somnolenz und Sedierung	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Lethargie	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2.Halbjahr 2026.

Pneumonie	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten einschließlich: • Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung für berichtete Pneumonien Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Hautausschlag und Überempfindlichkeits-reaktionen	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten einschließlich: • Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung für Hautausschlag und Überempfindlichkeits-reaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Bedeutende potentielle Risiken		
Suizidalität	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.4 Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Anfalls-Verschlechterung	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2.Halbjahr 2026.

Aggression	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Euphorie	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Einfluss auf die kognitive Entwicklung	Routine Risikominimierung: • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Harnverhalt	Routine Risikominimierung: • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 2026.
Fehlende Information		
Exposition in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routine Risikominimierung: • SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Teilnahme an AED Schwangerschafts-Registern einschließlich: • Europäisches und Internationales Register von Antiepileptischen Medikamenten und Schwangerschaft und • Nordamerikanisches Register für Antiepileptische Medikamente in der

		Schwangerschaft
Langzeit-Sicherheit	Routine Risikominimierung: • Verschreibungspflicht Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR 2. Halbjahr 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**
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 2. Halbjahr 2026
Teilnahme an AED Schwangerschafts-Registern einschließlich: • Europäisches und Internationales Register von Antiepileptischen Medikamenten und Schwangerschaft • Nordamerikanisches Register für Antiepileptische Medikamente in der Schwangerschaft	Laufend im Rahmen der Periodic Safety Update Reports (PSURs)

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]. 4.2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.

2. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Epidyolex, Procedure No. EMEA/H/C/004675/II/0005, EMA/CHMP/168137/2021 [online]. 2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/epidyolex-h-c-4675-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

3. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Summary of Risk Management Plan for Epidyolex [online]. 2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/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 3-23: 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 26.04.2021.[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 2. Quartal 2021 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]. 4.2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2021 [online]. 2021. [Aufgerufen am 01.04.2021]. URL: https://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398.