

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

Jazz Pharmaceuticals

Modul 3 A

*Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem
Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab
2 Jahren*

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

Stand: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
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	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	37
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	65
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS im deutschen Versorgungskontext (deutsche Kohorte der DISCUSS Studie).....	17
Tabelle 3-2: Nomenklatur der epileptischen Anfallsarten.	26
Tabelle 3-3: Übersicht zu identifizierten epidemiologischen Studien zum DS.	43
Tabelle 3-4: Eingeschlossene Studien zur Schätzung der DS-Prävalenz in Deutschland.....	45
Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz in Deutschland 2023–2028	47
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-7: Anzahl der DS-Patienten ab 2 Jahren mit Clobazam-Kombinationstherapie in Deutschland, die für eine Behandlung mit Epidyolex® in Frage kommen.	50
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	77
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosen.....	84
Tabelle 3-18: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	86
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken.....	98
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pharmakoresistenz-Kriterien und Umsetzung in den Zulassungsstudien GWEP1414 und GWEP1423	14
Abbildung 3-2: Klinische Manifestationen von DS und ihre relative Häufigkeit in Abhängigkeit vom Alter.....	32
Abbildung 3-3: Allgemeine Anfallsfrequenz (A) und Anteil der Patienten mit Auftreten eines Status epilepticus innerhalb der letzten 12 Monate (B), gruppiert nach Altersgruppen.....	33
Abbildung 3-4: Therapieempfehlungen bei der Behandlung von DS nach NICE 2022 und SIGN 2021.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Atypische Absencen
AE	Akute Enzephalopathie
ALT	Alaninaminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AP	Aktionspotenzial
ASM	Anfallssuppressives Medikament (Anti-seizure medication)
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen
AUC	Plasma-Konzentrations-Zeitkurve
AWMF	Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BD	Verhaltensstörung
CBD	Cannabidiol
CG	Kauergang
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DD	Entwicklungsverzögerung
DDD	Daily Defined Dose
DE	Deutschland
DEE	Entwicklungsbedingte und/oder epileptische Enzephalopathien (Developmental and epileptic encephalopathy)
Destatis	Statistisches Bundesamt (Deutsches Statistik-Informationssystem)
DNK	Dänemark
DS	Dravet-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalographie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPX	Epidyolex
EU	Europäische Union
FSz	Komplexe Fieberkrämpfe

FOSIA	Fokales Auftreten mit eingeschränktem Bewusstsein
GABA	γ -Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
HS	Hyperthermie Sensitivität
ID	Intellektuelle Behinderung
ID+E	Intellektuelle Beeinträchtigung und Epilepsie (Intellectual disability and epilepsy)
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie (International league against epilepsy)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KET	Ketogene Ernährungstherapien
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
MGOS	Generalisierte Anfälle mit motorischer Komponente
MRT	Magnetresonanztomographie
MSz	Myoklonische Anfälle
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NZL	Neuseeland
PIAT	Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie
Plc	Placebo
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
RMP	Risikomanagementplan
SCN1A	Sodium voltage gated channel alpha subunit
SCT	Schottland
SD	Standard deviation

SE	Status epilepticus
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMEI	Schwere frühkindliche myoklonische Epilepsie (Severe myoclonic epilepsy of infancy)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of product characteristics)
SUDEP	Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (Sudden unexpected death in epilepsy)
SWE	Schweden
TSC	Tuberöse Sklerose (Tuberous sclerosis complex)
UGT	Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Normgrenze (Upper limit of normal)
USA	United States of America
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	World Health Organization
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[®] wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet [1].

Epidyolex[®] wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet [1].

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren“ [1].

Bei der erneuten Nutzenbewertung von Epidyolex[®] handelt es sich um ein Verfahren, das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Grenze für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V, eingeleitet worden ist [2, 3].

Ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hat am 30.3.2023 (2022-B-351) sowie am 28.09.2023 (2023-B-200) stattgefunden [4, 5]. In dieser Beratung wird die zVT vom G-BA für das DS wie folgt festgelegt [4]:

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

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

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

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

unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.“ [4]

Die zVT, die im Jahr 2023 vom G-BA bestimmt worden ist, weicht ab von einer früheren Beratung vom 26. Juni 2017, 2017-B-064, bei der die folgende zVT formuliert worden ist [6]:

„Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [6].

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 zur Bestimmung der zVT hat am 30.3.2023 (2022-B-351) sowie am 28.09.2023 (2023-B-200) stattgefunden [4, 5]. In dieser Beratung wird die zVT vom G-BA für das DS wie folgt festgelegt [4]:

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

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

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

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

unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.“ [4]

Die zVT, die vom G-BA im Jahr 2023 bestimmt worden ist, weicht ab von einer früheren Beratung vom 26. Juni 2017, 2017-B-064, bei der die folgende zVT formuliert worden ist:

„Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [6].

Der G-BA hat die zVT anhand der bekannten Kriterien unter Berücksichtigung der folgenden Erwägungen bestimmt [4]:

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

Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol (CBD, Epidyolex®) die Wirkstoffe Stiripentol und Bromid zugelassen.

Für bestimmte Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind folgende Wirkstoffe: Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clobazam, Clonazepam, Eslicarbazepin, Ethosuximid, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Mesuximid,

Oxarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Pregabalin, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Für Anfälle im Zusammenhang mit dem DS liegen Beschlüsse gemäß § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex®) vom 15. April 2021 und zu dem Wirkstoff Fenfluramin vom 15. Juli 2021 vor. Beide Präparate haben einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten [7, 8].

Im Anwendungsgebiet Epilepsie liegen folgende Beschlüsse gemäß § 35a SGB V vor:

- Beschluss zu Cenobamat vom 19. November 2021 [9]
- Beschluss zu Vigabatrin vom 19. Dezember 2019 [10]
- Beschluss zu Brivaracetam vom 4. August 2016 [11], 17. Januar 2019 [12] und 1. September 2022 [13]
- Beschluss zu Perampanel vom 6. November 2014 [14], 17. Mai 2018 [15] und 3. Juni 2021 [16, 17]
- Beschluss zu Retigabin vom 3. Juli 2014 [18]

Für keinen der aufgeführten Wirkstoffe zur Behandlung von epileptischen Anfällen hat der G-BA einen Zusatznutzen festgestellt.

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

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch erläutert, dass eine patientenindividuelle Therapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von verschiedenen anfallssuppressiven Medikamenten (ASM, anti-seizure medication) (siehe Abschnitt 3.1.1) unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen als zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von CBD heranzuziehen ist [4]. Der pharmazeutische Unternehmer akzeptiert die zVT. Im Folgenden wird die Umsetzung der zVT in diesem Nutzendossier erläutert und auf den Versorgungsalltag Bezug genommen.

Umsetzung der zVT

Bei dem DS handelt es sich um eine sehr schwerwiegende, seltene Form der Epilepsie mit Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit, welche mit einer erheblichen Anzahl an therapieresistenten Krampfanfällen einhergeht. Die meisten Patienten durchlaufen eine Vielzahl an Behandlungen mit unterschiedlichen ASM (in verschiedenen Kombinationen), ohne dass jedoch eine Anfallskontrolle erzielt werden kann [19, 20] – die Patienten sind pharmakoresistent [21]. Die Behandlung von DS-assoziiierter Epilepsie stellt daher eine große klinische Herausforderung dar. Das Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main führt dazu aus:

„Auf Grund der Anfallsschwere und Therapierefraktärität ist ab dem 2. Lebensjahr eine Zusatztherapie notwendig. [...] Keine dieser Therapien ist für jeden Patienten mit Dravet Syndrom gleichermaßen zweckmäßig.“ [22]

Zur Behandlung der Krampfanfälle in Verbindung mit dem DS werden unterschiedliche anfallssuppressive Wirkstoffe eingesetzt und kombiniert. Die Vielfalt der eingesetzten Anfallssuppressiva ist aufgrund der refraktären Therapiesituation beträchtlich [20, 23]. Eine Anpassung oder Änderung der Therapie aufgrund der Beobachtung immer noch auftretender Krampfanfälle führt nicht automatisch zu einer Verbesserung der Situation für den Patienten, da es sich jeweils um einen individuellen Therapieversuch ohne garantierten Therapieerfolg handelt, welche auch zu einer Verschlimmerung der Anfälle, zu unerwünschten Nebenwirkungen und sogar zum Tod des Patienten führen können. Zur Messung des Effektes einer Zusatztherapie zur Behandlung der Epilepsie empfiehlt die Europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) daher die anfallssuppressive Therapie vor Einschluss in eine klinische Studie stabil zu halten, um keine Varianz in der

Kontrollgruppe zu verursachen, die zu einer Über- oder Unterschätzung des Effektes der Zusatztherapie führen könnte [24, 25].

Im Nutzendossier werden die Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien GWEP1424 und GWEP1332B zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® im Anwendungsgebiet DS herangezogen. Diese Studien setzen die vom G-BA bestimmte zVT adäquat um, da es sich um eine pharmakoresistente Population handelt, bei der bereits eine patientenindividuelle, bestmögliche Therapie (austherapierte Patienten) eingesetzt wurde: In den Studien wurden therapieresistente Patienten eingeschlossen, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatten, und auch aktuell verschiedene ASM einnahmen. Es wurden nur Patienten in der Baseline-Phase der Studien berücksichtigt, die zuvor über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen keinen Therapiewechsel zu verzeichnen hatten. Patienten, bei denen kurz vor Beginn der Studie eine Änderung der Therapie stattgefunden hatte, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Folglich wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen nach Maßgabe des Arztes, ein Therapiewechsel im Sinne einer Optimierung der Therapie nicht angezeigt war [26, 27].

Dennoch ist zu Baseline aufgrund der für die Erkrankung und im Einzelfall typischen Therapieresistenz weiterhin eine hohe Anfallsfrequenz bei den DS-Patienten zu beobachten. In den Zulassungsstudien von Epidyolex® wurden zu Baseline mediane Werte an Gesamtkrampfanfällen pro 28 Tage von 23,0 – 46,3 in der Studie GWEP1424 und 22,6 – 41,5 in der Studie GWEP1332B festgestellt (siehe Modul 4A) .

Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Epidyolex® für das vorliegende Anwendungsgebiet sahen daher vor, dass die Patienten eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des DS, welches durch derzeit eingesetzte ASM nicht gänzlich kontrolliert werden konnte, vorweisen mussten, so dass eine Therapieresistenz vorlag [26, 27].

Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Studie im Median 3 (Spanne 1–5) ASM und in der Vergangenheit im Median 4 (Spanne 0–20) ASM (siehe Modul 4A). In den Studien wurden bei den Patienten mehr als 500 einzigartige Kombinationen an ASM zu Baseline angewendet. Es werden die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe, aber auch weitere Substanzen (inkl. off label Substanzen und Medikamente mit eingeschränkter Evidenz) eingesetzt, die offenbar seitens der behandelnden Ärzte zusätzlich oder alternativ im Sinne einer patientenindividuellen Therapie ausgewählt wurden.

Eine weiterführende Analyse der einzelnen Patienten der Studienpopulation zeigt zudem, dass bei der Mehrzahl der Patienten (>80 %) bereits eine Therapieeskalation stattgefunden hat, die – gemessen an den Empfehlungen zu Therapien der letzten Linie der aktuellen Leitlinie des NICE – eine weitere Optimierung nicht mehr ermöglicht [28, 29] Die individuelle Pharmakoresistenz der Probanden geht weit über die Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE, International League against epilepsy) für das Vorliegen einer Pharmakoresistenz hinaus – das Versagen von mind. 2 ASM bei adäquatem Einsatz –[30] und wurde anhand der folgenden Kriterien analysiert (siehe Abbildung 3-1).

Aktuelle Behandlung oder Behandlung in der Historie

- mit der Last-line Therapie Kaliumbromid, oder
- mit der Last-line Therapie Valproat/Valproinsäure für Frauen im gebärfähigen Alter (Kontraindikation), oder
- mit einer der als Last-line Therapien in Erwägung zu ziehenden nicht-medikamentösen Therapien (Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation oder ketogene Diät), oder
- mit ≥ 3 verschiedenen ASM-Klassen.

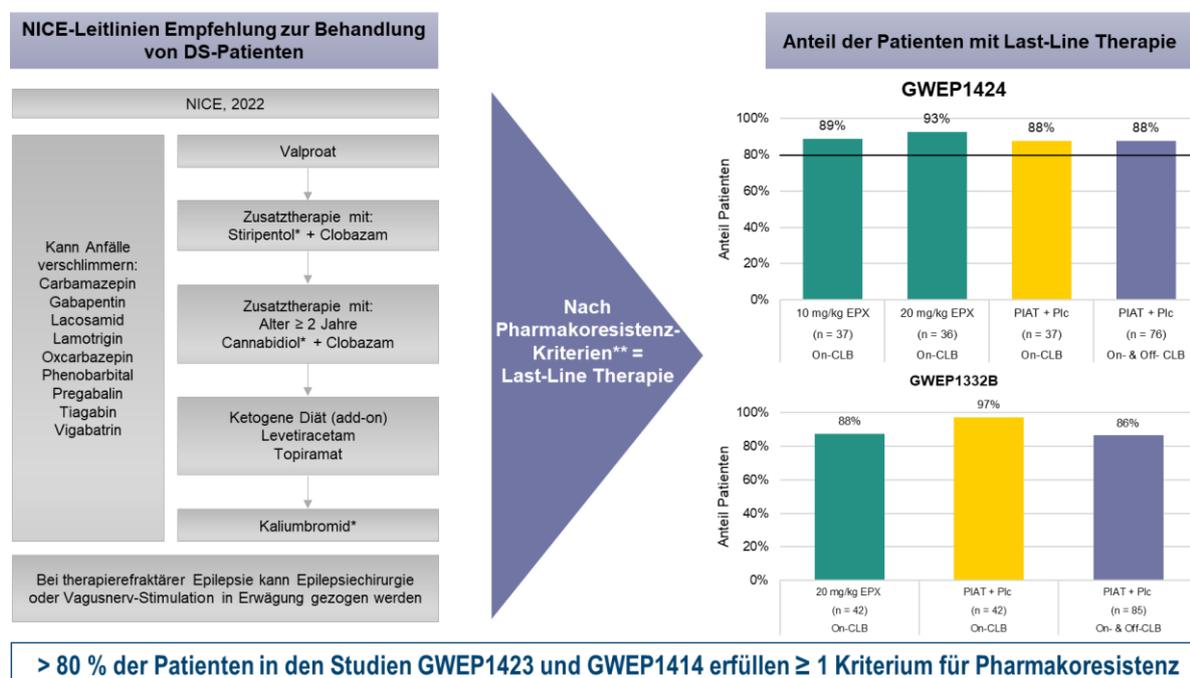


Abbildung 3-1: Pharmakoresistenz-Kriterien und Umsetzung in den Zulassungsstudien GWEP1414 und GWEP1423

* Spezifisch zur Behandlung von DS zugelassen; ** umfasst aktuelle oder vorherige Therapie mit Kaliumbromid, Valproat bei gebärfähigen Frauen (Kontraindikation), Ketogene Diät, Epilepsiechirurgie oder Vagusnervstimulation, oder mind. 3 ASM-Klassen aus den folgenden Wirkstoffklassen: Calcium-Kanalmodulator, Verstärker der GABA-vermittelten Neurotransmission, SV2-Protein-Modulator, Multipler Wirkmechanismus, AMPA Rezeptor-Antagonist (Natrium-Kanalmodulatoren wurden nicht berücksichtigt, da diese bei DS kontraindiziert sind); ASM = Anfallssuppressives Medikament, CLB = Clobazam; DS = Dravet-Syndrom; EPX = Epidyolex; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; Off-CLB = Alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig von der Clobazam-Einnahme; On-CLB = Patienten der Verum bzw. PIAT + Placebo-Gruppe, die Clobazam erhalten haben; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PIAT + Plc = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie + Placebo

Quellen: Angepasst nach NICE [29], Fachinformation Valproat [31], Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1424 und GWEP1332B [28]

Zu den Last-line Therapien zählen sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Behandlungen.

Kaliumbromid

Kaliumbromid ist laut Fachinformation insbesondere dann indiziert, wenn andere ASM nicht oder alleine nicht ausreichend wirksam sind [32]. Gemäß der NICE-Leitlinie wird Kaliumbromid für DS nur dann empfohlen, wenn alle anderen Behandlungsoptionen nicht erfolgreich waren [29].

Valproinsäure

Valproinsäure kann zu schwerwiegenden teratogenen Nebenwirkungen führen, wenn es in der Schwangerschaft eingesetzt wird und ist kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter [31]. Die aktuelle Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ sagt dazu: Bei Frauen mit genetischer generalisierter oder unklassifizierter Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, kann Valproinsäure nur dann erwogen werden, wenn andere sinnvoll einsetzbare Anfallssuppressiva nicht wirksam oder verträglich waren [33].

Nicht medikamentöse Behandlungen

Die nicht medikamentösen Behandlungen wie Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation (VNS) oder ketogene Diät sind nach NICE-Leitlinie sowie der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für pharmakoresistente Patienten empfohlen [29, 33]. Zudem wurde gezeigt, dass ein Versagen von Epilepsiechirurgie oder VNS die Chance verringert, dass Patienten auf eine nachfolgende Pharmakotherapie respondieren [34].

ASM-Klassen

Als weiteres Kriterium zur Bestimmung der Pharmakoresistenz wurde für jeden Patienten die Anzahl bereits verwendeter ASM-Klassen herangezogen.

Die Chancen auf einen Behandlungserfolg sinken mit jedem weiteren eingesetzten ASM [35, 36]. In einer 30-jährigen longitudinalen Beobachtungsstudie wird beispielsweise angegeben, dass die Erfolgchancen des dritten Behandlungsregimes nur noch 4,4 % und für jedes darauffolgende Behandlungsregime nur noch 2,12 % betragen [35]. Eine retrospektive Untersuchung hat außerdem gezeigt, dass ein Therapiewechsel bei über 96% der Responder nur dann erfolgreich ist, wenn ein ASM mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt wurde. Die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Einsatz zweier ASM innerhalb einer ASM-Klasse wird als sehr gering eingeschätzt [34]. Patienten, die bereits mit ≥ 4 verschiedenen ASM-Klassen behandelt werden oder wurden profitieren somit mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht von einem weiteren Therapiewechsel und sind als pharmakoresistent zu definieren. Als Kriterium für das Vorliegen einer Pharmakoresistenz setzen wir voraus, dass die Patienten mindestens 3 unterschiedliche ASM-Klassen in der Vergangenheit und mit der aktuellen Therapie erhalten haben mussten und dass immer noch Krampfanfälle auftreten. Es wird das Kriterium mind. 3 ASM-Klassen verwendet, da

Natriumkanal-Modulatoren für DS kontraindiziert sind und daher nicht als Klasse zur Behandlung von DS-Patienten zur Verfügung stehen [29].

Vor dem Hintergrund der Pharmakoresistenz der Studienpopulation stellt die Umsetzung der zVT in Form von Placebo-kontrollierten Studien ein adäquates Studiendesign dar, da die Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bereits bestmöglich patientenindividuell versorgt worden sind und trotzdem weiterhin Krampfanfälle aufwiesen – was grundsätzlich ein Charakteristikum dieser Erkrankung darstellt [19, 20]. Der Vergleich im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie stellt daher die beste Möglichkeit dar, den Zusatznutzen von Epidyolex® als Zusatztherapie in dem Anwendungsgebiet zu untersuchen. Dieses Studiendesign wird auch für anfallssuppressive Zusatztherapien in der Epilepsie von der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörde empfohlen [24, 25, 37].

Berücksichtigung des Versorgungsalltags

Die Behandlungsrealität für DS-Patienten ist auf Basis von Versorgungsdaten darstellbar und bestätigt die recht aussichtlose Behandlungssituation in dieser Indikation, trotz der Verfügbarkeit verschiedener anfallssuppressiver Therapien (siehe Tabelle 3-1) [20]. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der mit DS verbundenen Anfallstypen und -häufigkeiten werden neben den vom G-BA aufgeführten Wirkstoffen auch andere antiepileptische Wirkstoffe eingesetzt. Die deutsche Kohorte der DISCUSS Studie zeigt, dass die DS-Patienten aktuell im Mittel 2 ASM (SD 1,4; Spanne: 0–6, Median 3) und in der Vergangenheit im Mittel 3,2 ASM (SD 3,0; Spanne: 0–11, Median 2) erhalten hatten [20]. Von den untersuchten DS-Patienten erhielten dabei 39,7 % zum Zeitpunkt der Studie und 45,6 % in der Vergangenheit andere Wirkstoffe, als in den Leitlinien genannt werden [20]. Das Absetzen zu vermeidender Therapien (Verwendung fast ausschließlich nur in der Vergangenheit) bestätigt, dass die Ärzte sehr bewusste und rationale Therapieentscheidungen treffen, die auf die Optimierung der Therapie ausgerichtet sind (siehe Tabelle 3-1). Dies entspricht einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes“, die patientenindividuell ausgerichtet ist.

Tabelle 3-1: Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS im deutschen Versorgungskontext (deutsche Kohorte der DISCUSS Studie).

ASM	Teil der zVT	Empfohlen	Zu vermeiden	Prozentualer Anteil der Patienten	
				Aktuelle Behandlung	Vorherige Behandlung
Valproat	Ja	Ja [29, 38, 39]	Nein	63,2 %	25 %
Kaliumbromid	Ja	Ja [29, 38, 39]	Nein	48,5 %	14,7 %
Stiripentol	Ja	Ja [29, 38, 39]	Nein	44,1 %	20,6 %
Clobazam	Ja	Ja [29, 38, 39]	Nein	39,7 %	25 %
Topiramat	Ja	Ja [29, 38, 39]	Nein	23,5 %	25 %
Levetiracetam	Ja	Ja [29, 39]	Nein	14,7 %	44,1 %
Fenfluramin ^a	Ja	Ja [29, 39]	Nein	n. a.	n. a.
Brivaracetam	Ja	Ja [39]	Nein	n. a.	n. a.
Cannabisprodukte ^a	Nein	Ja [29, 38, 39]	Nein	5,9 %	1,5 %
Phenobarbital ^b	Nein	Nein	Ja [29]	0 %	27,9 %
Lamotrigin ^b	Nein	Nein	Ja [29, 39]	1,5 %	20,6 %
Oxcarbazepin ^b	Nein	Nein	Ja [29, 39]	0 %	14,7 %
Carbamazepin ^b	Nein	Nein	Ja [29, 39]	1,5 %	4,4 %
Vigabatrin ^b	Nein	Nein	Ja [29, 39]	0 %	4,4 %
Phenytoin ^b	Nein	Nein	Ja [39]	0 %	2,9 %
Rufinamid	Nein	Nein	Nein	0 %	1,5 %
Andere ^c	Nein	n. a.	n. a.	39,7 %	45,6 %

a: Epidyolex[®] und Fenfluramin waren zum Zeitpunkt der Studie im Jahr 2016 noch nicht zugelassen.
b: Zu vermeidende Produkte könnten vor der Diagnosestellung verwendet worden sein.
c: Andere ASM beinhalten: Acetazolamid, Clonazepam, Diazepam, Ethosuximid, Felbamat, Gabapentin, Hydrocortison, Lacosamid, Mesuximid, Perampanel, Phenytoin, Sultiam, Zonisamid.
ASM = Anfallssuppressive Medikation; n. a. = keine Angabe; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.
Quelle: Strzelczyk 2021 [20]

Die Vielfalt der eingesetzten Medikamente aus dem Versorgungsalltag belegt, dass es sich beim DS um eine sehr schwierig zu behandelnde Erkrankung handelt, die eine patientenindividuelle Therapie erfordert und Behandlungsversuche unternommen werden, die Therapie zu optimieren [23, 39].

Fazit

Der pharmazeutische Unternehmer folgt den Vorgaben des G-BA zur Umsetzung der zVT mit den Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien GWEP1424 und GWEP1332B, welche eine therapieresistente Population untersuchen, die bereits bestmöglich behandelt wurde [4].

Eine Placebo-kontrollierte Studie wird von der europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörde zur Untersuchung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung der Epilepsie gefordert und stellt das beste Design dar, um die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffes zu untersuchen [24, 25, 37].

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 von Epidyolex® wurde der aktuellen Version der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) entnommen [1]. Informationen zu weiteren Arzneimitteln wurde aus deren jeweiliger Fachinformation entnommen.

Die Wahl der zVT folgt den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen zu Epidyolex® [4-6]

Dokumente der Behörden (G-BA, EMA, Bundesministerium der Justiz) wurden von offiziellen Online-Quellen bezogen.

Für die Identifikation der zusätzlichen Literatur wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt.

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. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 04.07.2023

2. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 9 des Gesetzes vom 16. August 2023 (BGBl. 2023 I

Nr. 217) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für den Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro [Aufgerufen am: 31.10.2023]. 2023

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA),, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-350, 2022-B-341, 2022-B-352. [Aufgerufen am: 01.11.2023]. 2023

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-200 [Aufgerufen am: 01.11.2023]. 2023

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-064. [Aufgerufen am: 01.11.2023]. 2017

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2021

8. 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: Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4923/2021-07-15_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-642_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2021

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vortherapien). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5125/2021-11-19_AM-RL-XII_Cenobamat_D-694_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

10. 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 Vigabatrin (West-Syndrom). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4090/2919-12-19_AM-RL-XII_Vigabatrin_D-472_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2019

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2016

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten von 4 bis <16 Jahre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3647/2019-01-17_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-371_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2019

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie mit fokalen Anfällen, Zusatztherapie, ≥ 2 bis < 4 Jahre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5608/2022-09-01_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-791_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2091/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2014

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Primär generalisierte Epilepsie). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3312/2018-05-17_AM-RL-XII_Perampanel_D-325_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2018

16. 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: Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, fokale Anfälle, 4 bis <12 Jahre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4864/2021-06-03_AM-RL-XII_Perampanel_D-604_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

17. 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: Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, primär generalisierte Anfälle, 7 bis < 12 Jahre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4865/2021-06-03_AM-RL-XII_Perampanel_D-634_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2025/2014-07-03_AM-RL-XII_Retigabin_2014-01-15-D-098_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2014

19. Dravet, C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 3-9.

20. Strzelczyk, A., Lagae, L., Kurlemann, G., Flege, S., Bast, T. et al. Klinische Charakteristika und Lebensqualität beim Dravet-Syndrom: Ergebnisse der deutschen Kohorte des „Dravet syndrome caregiver survey“ (DISCUSS). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2021.

21. Fattorusso, A., Matricardi, S., Mencaroni, E., Dell’Isola, G., Cara, G. et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Frontiers in Neurology* 2021; 12.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Abteilung Fachberatung Medizin, Recherche und Synopse zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2022-B-351 (Cannabidiol). Indikation: Adjuvante Therapie zur Behandlung im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom [Aufgerufen am: 14.08.2023]. 2023

23. Schubert-Bast, S., Kay, L., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2022; 126: 108442.

24. European Medicines Agency (EMA), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Revision 2. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2010

25. European Medicines Agency (EMA), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Revision 3 (Draft). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2018
26. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21): 2011-2020.
27. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A. et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(5): 613-621.
28. Jazz Pharmaceuticals, Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1424 und GWEP1332B[Aufgerufen am: 24.10.2023]. 2023
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022
30. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-77.
31. AbZ Pharma, Fachinformation Valproat AbZ Retardtabletten. URL: <https://www.abz.de/assets/products/de/label/Valproat%20AbZ%20Retardtabletten%20-%207.pdf?pzn=1048569>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand: Dezember 2021, Version 7
32. Desitin Arzneimittel GmbH Kaliumbromid DESITIN® 850 mg Tabletten. Fachinformation Stand 2019.
33. AWMF, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Holtkamp, M., May, T., Berkenfeld, R., Bien, C., Coban, I. et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 030/041. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0411_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

34. Moloney, P. B., Costello, D. J. Unanticipated improvement in seizure control in drug-resistant epilepsy- real world observations. *Seizure* 2021; 84: 60-65.
35. Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., Kwan, P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 279-286.
36. Schiller, Y., Najjar, Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70(1): 54-65.
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Clinical Evaluation of Antiepileptic Drugs (adults and children). URL: <https://www.fda.gov/media/71165/download>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 1981
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN 159, Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021
39. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs* 2022; 36(3): 217-237.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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.

3.2.1.1 Einleitung

Das DS ist eine sehr seltene, genetisch bedingte Form der epileptischen Enzephalopathie [1, 2]. Es handelt sich um ein eigenständiges, schweres Epilepsiesyndrom mit Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit, das einen enormen Einfluss auf den Patienten und seine Familie hat und eine lebenslange Behandlung erfordert [2, 3]. Gemäß der ILAE ist das DS den Epilepsiesyndromen mit Beginn bei Neugeborenen und Säuglingen zuzuordnen [2]. Die Erkrankung zählt aufgrund der unkontrollierten epileptischen Anfälle, der mit der Erkrankung einhergehenden Entwicklungseinschränkungen und der genetisch bedingten Ursache zu den entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (DEE, Developmental and epileptic encephalopathies) [2].

Das DS ist durch eine typische Konstellation verschiedener Befunde, insbesondere behandlungsresistente epileptische Anfälle mit verschiedenen Anfallsformen, Entwicklungsverzögerungen sowie kognitive und motorische Beeinträchtigungen gekennzeichnet [2]. Die epileptischen Anfälle können dabei sowohl generalisiert als auch fokal auftreten und stellen schwerwiegende Symptome dar, die unter anderem in Verletzungen und Krankenhausaufenthalten resultieren [4-6]. Die Frequenz der epileptischen Anfälle ist dabei sehr hoch. Beispielsweise wurden in den Zulassungsstudien von Epidyolex® zu Baseline Maximalwerte von einzelnen Patienten in Höhe von bis zu 1.717 konvulsiven Anfällen, 4.137 nicht-konvulsiven Anfällen und 4.141 Gesamtanfällen jeweils innerhalb von 28 Tagen beobachtet [7, 8]. Aufgrund der hohen Anfallshäufigkeit sowie der damit einhergehenden kognitiven, motorischen und Verhaltensstörungen ist die Lebensqualität von DS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant reduziert [9, 10]. Die schwerwiegende Symptomatik des DS sowie ggf. weitere Komorbiditäten resultieren in einer lebenslangen Beeinträchtigung der Patienten, sodass ein Großteil der Patienten pflegebedürftig und im Alltag vollständig von ihren betreuenden Personen abhängig sind [5]. Zudem ist die Mortalität der Patienten, insbesondere im Kindesalter, deutlich erhöht [11-15].

3.2.1.2 Ursachen der Erkrankung

In mehr als 80 % der DS Fälle liegen Mutationen des *SCN1A* (sodium voltage gated channel alpha subunit)-Gens als Ursache des DS vor, wobei bereits die Mutation einer Genkopie einen krankhaften Phänotyp hervorrufen kann (Haploinsuffizienz) [16-19]. Das *SCN1A*-Gen kodiert für die α -Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals Nav1.1, der für das elektrische Gleichgewicht und die Signalweiterleitung von hoher Bedeutung ist [1, 20]. Nav1.1 ist überwiegend in den Dendriten, Zellkörpern und den Axonhügeln von schnell feuernenden, hemmenden γ -Aminobuttersäure (GABA) Interneuronen exprimiert [21-23]. In der Regel unterdrücken diese Interneurone die elektrische Aktivität der nachgeschalteten Neurone durch die Ausschüttung des hemmend wirkenden Nervenbotenstoffes GABA [24]. Die am meisten akzeptierte Hypothese zur Pathophysiologie des DS ist die „Interneurone-Hypothese“. Gemäß dieser Hypothese führen heterozygote *SCN1A*-Mutationen wahrscheinlich zum Erregungsverlust der hemmenden GABAergen-Interneurone [16]. Aufgrund der fehlenden Hemmung durch die inhibierenden Neurone kommt es durch die unkontrollierte Hypererregung der nachgeschalteten Neuronen zu Störungen in der Informationsübermittlung im zentralen Nervensystem (ZNS), was bei den betroffenen Patienten zu einer Anfallsanfälligkeit führt [24]. Zusätzlich kann die Fehlfunktion des Nav1.1 Kanals ebenfalls zu einer progressiven Dysfunktion des Gehirns führen, die mit kognitiven Schwierigkeiten sowie mit Verhaltensauffälligkeiten assoziiert ist [25]. Dies verhindert eine unabhängige Lebensweise der Patienten im Erwachsenenalter und hat somit nicht nur einen enormen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, sondern auch auf die der Familien und der betreuenden Personen [6, 26].

3.2.1.3 Krankheitslast

Das DS zeichnet sich durch eine hohe Häufigkeit epileptischer Anfälle aus, die nur unzureichend auf eine Behandlung mit ASM ansprechen [1]. Die Vielzahl der epileptischen Anfälle, teilweise bis zu mehrere Tausend Anfälle pro Monat [7, 8], stellt bereits an sich eine starke Belastung der Patienten dar, die zu einer lebenslangen Beeinträchtigung und Abhängigkeit von Familie und Pflegepersonal führen können. Beispielsweise wurden in den Zulassungsstudien von Epidyolex® zu Baseline Maximalwerte von einzelnen Patienten in Höhe von bis zu 1.717 konvulsiven Anfällen, 4.137 nicht-konvulsiven Anfällen und 4.141 Gesamtanfällen jeweils innerhalb von 28 Tagen beobachtet [7, 8]. Zudem führen die epileptischen Anfälle sowie die neuronalen Dysfunktionen aufgrund der *SCN1A*-Mutation zu schwerwiegenden Einschränkungen in der kognitiven, motorischen, psychomotorischen und neurologischen Entwicklung, zu Verhaltensauffälligkeiten mit autistischen Zügen, zu einer geistigen Behinderung, sowie zu einer erhöhten Mortalität [1, 11, 13-15, 27, 28]. Des Weiteren gehen mit dem DS neben den häufigen epileptischen Anfällen eine Vielzahl an Begleiterkrankungen einher. Eine europäische Querschnittsstudie berichtet, dass etwa 91 % aller DS-Patienten mindestens eine Komorbidität aufweisen [6]. In der deutschen Kohorte der Studie lag die Rate der Patienten mit Komorbiditäten ab fünf Jahren bei 97 % (n = 45) [29].

Im Folgenden wird die Krankheitslast der Patienten anhand der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität näher beschrieben.

Mortalität

Das DS ist eine lebensbedrohliche Erkrankung: Die Mortalität beim DS liegt zwischen 3,7–20,8 % und ist damit als hoch einzustufen [11, 13–15, 30]. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht beim DS in jedem Alter, erscheint aber während der Kindheit am höchsten [12]. Als Haupttodesursachen sind der plötzliche unerwartete Tod durch Epilepsie (SUDEP, Sudden unexpected death in epilepsy) (15–61 %) und Fälle von Status epilepticus (23–42 %) zu benennen [11, 13–15, 31]. Insbesondere das Risiko eines SUDEP ist bei DS-Patienten 15-fach höher als bei anderen Epilepsien [15]. Dementsprechend hoch ist die Belastung für die Familien und Eltern, die durch die permanente Befürchtung eines vorzeitigen Versterbens des Patienten durch SUDEP hervorgerufen wird [32]. Als weitere häufige Todesursachen beim DS sind Unfälle (insbesondere Ertrinken) zu nennen [33].

Bei Patienten mit refraktärer Epilepsie ist eine hohe Anfallshäufigkeit ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für einen frühen Tod [34], wobei anhaltende Anfälle stark mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind [35]. Die standardisierte Sterblichkeitsrate ist bei Epilepsie-Patienten, deren Anfälle unter der Behandlung nicht vollständig abklingen, und bei Patienten mit konvulsiven Anfällen besonders hoch [36]. Daher besteht die wirksamste Präventionsstrategie für Todesfälle im Zusammenhang mit Epilepsie und insbesondere SUDEP darin, die Anfallshäufigkeit zu verringern [37, 38]. Eine frühzeitige Behandlung kann die Ergebnisse für die Patienten verbessern, wobei eine bessere Anfallskontrolle zu einer geringeren Sterblichkeit führen kann.

Morbidität

Terminologie epileptische Krampfanfälle

Ein epileptischer Anfall ist laut der ILAE definiert als „ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen, die auf eine abnormale exzessive oder synchrone neuronale Aktivität im Gehirn zurückzuführen sind“ [39]. Epileptische Anfälle sind gekennzeichnet durch Muskelkrämpfe, Muskelzuckungen, Empfindungsstörungen, Bewusstlosigkeit und Verhaltensänderungen [40]. Eine detaillierte Erläuterung der Nomenklatur epileptischer Anfallsarten ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Nomenklatur der epileptischen Anfallsarten.

Anfallsart	Erläuterung
Involvierte Gehirnareale	
generalisiert	elektrische Aktivität im Gehirn beginnt gleichzeitig in beiden Hirnhemisphären; nahezu alle Anfälle mit generalisiertem Beginn sind mit einer Einschränkung des Bewusstseins verbunden; kann motorisch oder nicht-motorisch sein
Fokal / partiell	von einem bestimmten Bereich des Gehirns ausgehend und meist nur eine Hirnhemisphäre betreffend (hemiklonisch); bei fokalen Anfällen wird zwischen bewusst erlebten und nicht bewusst erlebten Anfällen unterschieden; kann motorisch oder nicht-motorisch sein
Fokal zu bilateral	Fokaler Anfall, der sich zu einem bilateralen Anfall ausgeweitet hat
Einteilung der motorischen Anfälle	
konvulsiv	Während des Anfalls ist eine stärkere motorische Aktivität zu beobachten; könnte tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Anfälle beinhalten

Anfallsart	Erläuterung
tonisch	anhaltende Muskelkontraktion, die einige Sekunden bis Minuten dauert, Gliedmaßen verkrampfen und versteifen sich
klonisch	Anhaltende rhythmische, symmetrische und asymmetrische Zuckungen, die dieselben Muskelgruppen betreffen, vor allem in Armen und Beinen
tonisch-klonisch	Versteifung der Muskulatur, die mit ruckartigen Zuckungen kombiniert ist
atonisch	Schwache oder schlaffe Muskeln, plötzlicher Verlust der Muskelspannung, von 1–2 Sekunden Dauer, den Kopf, Rumpf, Kiefer oder Gliedmaßen Muskulatur betreffend
myoklonisch	Plötzliche kurzzeitige (< 100 Millisekunden) unwillkürliche einfache oder multiple Muskelzuckungen, die weniger rhythmisch und anhaltend sind als klonische Anfälle
myoklonisch-tonisch-klonisch	Beginn mit ruckartigen beidseitigen Zuckungen in den Gliedmaßen, gefolgt von einem tonisch klonischen Anfall
myoklonisch-atonisch	Beginn mit ruckartigen Zuckungen, denen ein Verlust der Muskelspannung folgt
epileptische Spasmen	Eine plötzliche, wiederholte Beugung und Streckung oder gemischte Streck-Flexion des der Arm- und Rumpfmuskulatur
Automatismen	Wiederholte, automatische Bewegungen, wie z. B. Klatschen oder Reiben der Hände, Schmatzen oder Kauen der Lippen oder Laufen.
Hyperkinetisch	Umfassen agitiertes Strampeln oder Radfahren
Einteilung der nicht-motorischen Anfälle	
typische Absence	Plötzlich beginnende und endende Bewusstseinspausen, die ein paar Sekunden bis zu einer halben Minute dauern und denen eine schnelle Erholung folgt. Es kommt zu einer Unterbrechung der laufenden Aktivitäten, der Patient hat einen leeren Blick mit eventuell nach oben Verdrehen der Augen und ist in der Regel nicht ansprechbar
Atypische Absencen	Langsamer Beginn oder Ende oder mit signifikanten Veränderungen des Muskeltonus, begleitet von atypischer, langsamer, generalisierter Spike-Wave-Aktivität im EEG.
Myoklonische Absence	Begleitung der Absencen durch kurze rhythmische Zuckungen, die einen bestimmten Körperteil betreffen können
Lidmyoklonie	Während der Absence kommt es zu einem unkontrollierten Blinzeln, mit einer Lidschlagfrequenz von drei pro Sekunde und einer Gesamtdauer von <10 Sekunden. Häufig sind sie mit einer Aufwärtsbewegung der Augen verbunden
Autonom	Veränderungen von autonomen Funktionen (betrifft das vegetative Nervensystem z. B. Hitze- oder Kälteperioden, Gänsehaut, Herzrasen, kardiovaskuläre, gastrointestinale, thermoregulatorische oder pupilläre Funktionen).
Innehalten	Bewegungslosigkeit (plötzliches Innehalten der gerade ausgeführten Tätigkeit).
Kognitiv	Veränderungen des Denkens oder der Wahrnehmung (Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung z. B. Sprachverlust, Halluzination, Beeinträchtigung des Gedächtnisses)
Sensorisch	Veränderungen von Empfindungen (z. B. Temperatur, Schmerzen)
Emotional	Veränderungen von Emotionen (z. B. spontane Freude oder Euphorie, Angst, Lachen oder Weinen)
EEG = Elektroenzephalographie Quelle: Fisher et al., 2018 [4]	

Bei DS-Patienten können eine Vielzahl verschiedener Anfallsformen auftreten. Diese können entweder generalisiert oder fokal sein und es treten sowohl motorische (vorwiegend tonisch-klonische, klonische, atonische, myoklonische) als auch nicht-motorische (vorwiegend atypische Absencen) Anfälle auf [33]. Fokale Anfälle mit oder ohne Bewusstseinsstörungen können mit auffälligen autonomen Merkmalen wie Blässe, einer bläulichen Verfärbung von

Haut bzw. Schleimhaut (Zyanose) und Sabbern einhergehen und sich zu einem fokalen motorischen oder bilateralen Krampfanfall entwickeln [33].

Eine vollständige Anfallsfreiheit wird bei DS-Patienten trotz multipler medikamentöser und nicht medikamentöser Therapie in der Regel nicht erreicht. In der deutschen Kohorte der DISCUSS Studie waren nur 4,4 % der Patienten in den letzten drei Monaten trotz Behandlung mit derzeit verfügbaren ASM anfallsfrei. Die meisten Patienten (86,8 %) hatten mindestens einen tonisch-klonischen Anfall, gefolgt von myoklonischen Anfällen (63,2 %), Absencen (55,9 %), fokalen Anfällen (48,5 %) und atonischen Anfällen (27,9 %). Kinder im Vorschul- und Grundschulalter waren am häufigsten betroffen. Bei Erwachsenen hatte jeder mindestens einen tonisch-klonischen Anfall in den letzten drei Monaten [29]. Generell ist die Häufigkeit der Anfälle bei DS-Patienten als sehr hoch einzuschätzen, mit teilweise mehreren Anfällen pro Tag [1]. Innerhalb der Zulassungsstudien von Epidyolex[®] wurden zu Baseline pro Patienten im Mittel mehrere hundert und in einigen Fällen sogar mehrere Tausend Anfälle pro Monat trotz Polytherapie mit zurzeit verfügbaren ASM verzeichnet [7, 8]. Die Zusatztherapie mit Epidyolex[®] trägt signifikant dazu bei, die häufigen Anfälle und die damit einhergehenden Belastungen zu reduzieren [41, 42].

Eine höhere Zahl an epileptischen Anfällen ist beim DS mit einer höheren Zahl an Komorbiditäten und einer schlechteren Lebensqualität assoziiert [6]. Insbesondere konvulsive Anfälle (siehe Tabelle 3-2) haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und sind mit einem höheren SUDEP Risiko verbunden [43]. Die konvulsiven Anfälle können zudem erhebliche Verletzungen verursachen. In der Studie von Schubert-Bast et al., wurde von fast allen (87 %) DS-Patienten mindestens eine Verletzung berichtet. Dabei traten Kopfverletzungen mit 58 % besonders häufig auf [44]. Die Studie von Auvin et al. untersuchte den Einfluss von epileptischen Anfällen und anfallsfreien Tagen auf die Lebensqualität von DS-Patienten und ihrer Betreuer. Die Autoren berichten, dass sowohl die Zahl der anfallsfreien Tage als auch eine geringere Anzahl an Anfällen die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern [45].

Status epilepticus

Der Status epilepticus (SE) ist ein langanhaltender epileptischer Anfall, der je nach Anfallstyp mit oder ohne Bewusstseins Einschränkung verbunden sein kann und bei DS-Patienten zwischen 30 min und in schweren Fällen in Kombination mit Fieber sogar bis zu mehreren Tagen andauern kann [35, 46]. SE-Episoden sind sehr belastende Ereignisse, die einen ernststen medizinischen Notfall darstellen und deren Komplikationen lebensbedrohlich sein können. Er gilt als eine der Hauptursachen für einen vorzeitigen Tod bei Kindern mit DS [35, 46]. Ein SE erfordert daher eine akute Therapie mit Benzodiazepinen (u. a. Lorazepam, Midazolam oder Clonazepam, jeweils i. v.) in der Notaufnahme mit ggf. weiterer Therapieeskalation bei Nicht-Ansprechen und intensivmedizinischer Therapie [47]. Es wurde beobachtet, dass Patienten, die weniger als drei SE-Episoden im Kleinkindalter hatten, eine bessere Kognition im Erwachsenenalter aufwiesen [46]. Vorangestellte Therapieziele sind daher die Reduzierung, Verkürzung und Vermeidung der Anfälle durch eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung [37, 48].

Die Behandlungseinleitung des bilateralen tonisch-klonischen SE (konvulsiver SE) sollte innerhalb einer Frist von 30 Minuten und die des Absence-Status (nicht-konvulsiver SE) sollte innerhalb einer Frist von 10 Minuten erfolgen, um Langzeitschäden zu vermeiden [35, 49]. Es existieren verschiedene Definitionen der Dauer eines SE, die situationsabhängig verwendet werden. Um Langzeitschäden zu vermeiden, müssen Notfallmedikamente vor Ablauf der zuvor genannten Fristen verabreicht werden. Daher wird in der klinischen Praxis bei konvulsiven Anfällen eine Dauer von ≥ 5 min als interventionsbedürftiger SE definiert, um eine rechtzeitige Versorgung der Patienten mit Notfallmedikamenten innerhalb der Frist sicherzustellen [35]. Innerhalb von klinischen Studien hingegen gilt ein konvulsiver Anfall mit einer Dauer ≥ 30 min als SE, da in diesem Kontext das Auftreten bzw. die Verhinderung derjenigen tatsächlichen Anfälle, die zu potenziellen Langzeitschäden führen können, von Interesse ist [35]. Basierend darauf definiert die ILAE einen SE als „... Zustand, der sich entweder aus dem Versagen der für die Anfallsbeendigung verantwortlichen Mechanismen oder aus der Einleitung von Mechanismen ergibt, die zu abnorm verlängerten Anfällen (nach dem Zeitpunkt t1) führen. Es handelt sich um einen Zustand, der langfristige Folgen haben kann (nach dem Zeitpunkt t2), darunter den Tod von Neuronen, neuronale Schädigungen und die Veränderung neuronaler Netzwerke, je nach Art und Dauer der Anfälle.“ [35]. Dabei stellt t1 den Zeitpunkt dar, zu dem die Notfallmedikation eingeleitet werden sollte, und t2 den Zeitpunkt, zu dem mit Langzeitschäden zu rechnen sind [35].

Hospitalisierungen aufgrund von epileptischen Anfällen

DS-Patienten werden aufgrund der Epilepsie und der damit einhergehenden Anfälle häufig stationär behandelt. Eine retrospektive deutsche Studie untersuchte die Krankheitslast von DS-Patienten [11]. Die mittlere jährliche Hospitalisierungsrate betrug 1,1 (SD 1,7) mit einer jährlichen Aufenthaltslänge von 17,5 (SD 33,5) Tagen. Bei 86 % der DS-Patienten wurde als Hauptgrund für die Krankenhauseinweisung Epilepsie oder wiederkehrende Anfälle angegeben (G40 ICD 10 Kodierung), gefolgt von 24 % mit SE (G41) und 6 % mit Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen (F43) [11].

Weitere Komorbiditäten

Aufgrund der neuronalen Dysfunktionen kommt es bei DS-Patienten zu Entwicklungsstörungen mit moderaten bis schweren Einschränkungen. Einige dieser Entwicklungsstörungen können lebenslange kognitive Beeinträchtigungen, funktionelle Beeinträchtigungen und neuromotorische Beeinträchtigungen verursachen. Dies führt dazu, dass DS-Patienten für die meisten täglichen Aktivitäten auf die Hilfe von Pflegepersonen angewiesen sind und adaptive medizinische Geräte benötigen.

Nach dem Auftreten von Anfällen leiden DS-Patienten unter einer Stagnation der kognitiven und motorischen Entwicklung, die sich auf die verbale Sprache, den allgemeinen Intelligenzquotienten, den Gang, das Gleichgewicht und die feinmotorische Koordination auswirkt [48, 50].

Kinder mit DS entwickeln in der Regel eine kognitive und psychomotorische Retardierung, wobei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, autistisches Verhalten, fehlende

Sprachkenntnisse ab einem Alter von 2 Jahren und behandlungsresistente Schlafstörungen häufig sind [1, 51]. Eine höhere Anfallshäufigkeit ist mit einem höheren Grad an kognitiven und verhaltensbezogenen Beeinträchtigungen verbunden [50]. Bis zu 80 % der DS-Patienten erfüllen die Kriterien für eine geistige Behinderung [52].

Bei Kindern mit Epilepsie ist der Schlaf einer der wichtigsten Determinanten für die Lebensqualität [53]. Es wird zudem eine bidirektionale Beziehung zwischen Schlaf und Epilepsie angenommen [54]. Epileptische Anfälle unterbrechen den Schlaf und umgekehrt können Schlafdefizite zu einer Verschlimmerung der Anfälle, sowie der Verhaltensprobleme und Aufmerksamkeitsstörungen führen [54].

DS wird mit vielen anderen Komorbiditäten in Verbindung gebracht, die ebenfalls zu lebenslangen Beeinträchtigungen und Abhängigkeit von Familie und Pflegepersonal führen können. Dazu gehören:

- Orthopädische Probleme, wie z. B. Skoliose, bei denen die Patienten möglicherweise operiert werden müssen [1, 50].
- DS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine kardiale autonome Dysfunktion, Herzfrequenzanomalien und Herzrhythmusstörungen, was sich durch die Expression von SCN1A im Herzen erklären lässt [55, 56]. Die Herzanomalien tragen zu einem erhöhten Risiko für einen SUDEP bei [57].
- Motorische Anomalien, einschließlich Hypotonie und Hockgang [50].
- Feinmotorische Defizite, wie z. B. Inkoordination und eingeschränkte Geschicklichkeit [50].

Lebensqualität

Bei Patienten mit DS ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant niedriger. Die Hauptfaktoren, die die Lebensqualität bei DS-Patienten beeinflussen sind die Anfallsschwere und -häufigkeit trotz medikamentöser Behandlung sowie einhergehende kognitive, motorische und Verhaltensstörungen [9, 10]. Die Betroffenen benötigen daher eine lebenslange Betreuung, was zu einer verminderten Lebensqualität auch der Angehörigen führt [32, 58].

In der europäischen Studie DISCUSS wurde die Lebensqualität der Patienten anhand des EQ 5D 5L erhoben. Der durchschnittliche Indexwert für alle Patienten, die zwei Jahre oder älter waren, war mit 0,42 (SD 0,29, Spanne: 0–1) [6], bzw. 0,60 (SD 0,26) für die deutsche Kohorte deutlich niedriger als der deutsche Durchschnittswert von 0,88 [29, 59]. Eine deutsche Querschnittsstudie aus dem Jahr 2017 erhob die Lebensqualität von betroffenen Kindern mit DS mit dem Kiddy KINDL. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hatten Kinder mit DS eine signifikant niedrigere Lebensqualität. Zwischen 4 und 6 Jahren war die Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um 20,6 % niedriger (Mittelwert: 65,0 vs. 81,9) und zwischen 7 und 17 Jahren um 29,4 % niedriger (Mittelwert: 54,4 vs. 77,0) [59].

Familien mit einem Kind mit DS stehen enormen Herausforderungen gegenüber, die während der gesamten Lebenszeit des Kindes bestehen bleiben. Zu den Belastungen gehören die anhaltenden Anfälle des Kindes, die (oft schweren) geistigen Beeinträchtigungen, Hyperaktivität und andere neuropsychiatrische Störungen, Schlafstörungen und Abhängigkeit bei den meisten Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Angst vor SUDEP, Verlust der Arbeit, Probleme bei der Kinderbetreuung sowie soziale Isolation sind zusätzliche Stressoren [32]. Die deutsche Querschnittsstudie von Strzelczyk et al. berichtet, dass 38,2 % der Betreuer an Symptomen von Angst oder Depression litten (gemessen mit EQ 5D 3L). Der Vergleichswert für die Normalbevölkerung liegt bei 4,3 % [59]. Zudem geben 77 % der Betreuer an, weniger als eine Stunde pro Tag für sich selbst oder persönliche Aktivitäten zu haben, und 81 % mussten aufgrund ihrer Betreuungsaufgaben ihre Arbeit aufgeben [26].

Für Patienten mit DS und ihre Familien/Betreuer kann eine Verringerung der Anfälle und eine anfallsfreie Zeit (entweder mehrere Stunden am Tag oder anfallsfreie Tage) die Lebensqualität verbessern:

- Eine anfallsfreie Zeit kann Patienten mit DS die Möglichkeit geben, zu lernen, zu spielen und neue Fähigkeiten zu entwickeln.
- Eine anfallsfreie Zeit kann auch bedeuten, dass Patienten und Familien "alltägliche" Aktivitäten unternehmen können, die zuvor als undenkbar galten, wie z. B. draußen spielen, Verwandte besuchen oder in den Urlaub fahren.
- Die Eltern/Betreuer haben weniger Angst vor möglichen Verletzungen oder dem Tod des Kindes mit DS und können sich mehr auf ihr eigenes Leben und die Geschwister des Kindes konzentrieren.
- Der DS-Patient kann möglicherweise zu Hause bei seiner Familie leben und muss nicht in einer speziellen Einrichtung betreut werden, was die Belastung für die Gesellschaft als Ganzes verringert.

3.2.1.4 Natürlicher Krankheitsverlauf

Das DS lässt sich in drei Phasen unterteilen, die durch spezifische Krankheitsmerkmale gekennzeichnet sind: 1) die fiebrige Phase oder Diagnosephase im ersten Lebensjahr, 2) die Verschlechterungsphase zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr und 3) die Stabilisierungsphase nach dem sechsten Lebensjahr [1]. Die klinischen Manifestationen des DS in Abhängigkeit des Alters sind in Abbildung 3-2 dargestellt [60]. Die höchste Anfallsfrequenz ist in einem Alter zwischen 6 und 11 Jahren zu beobachten, wohingegen der Anteil an Patienten mit SE bei Patienten unter 5 Jahren am höchsten ist (Abbildung 3-3) [5].

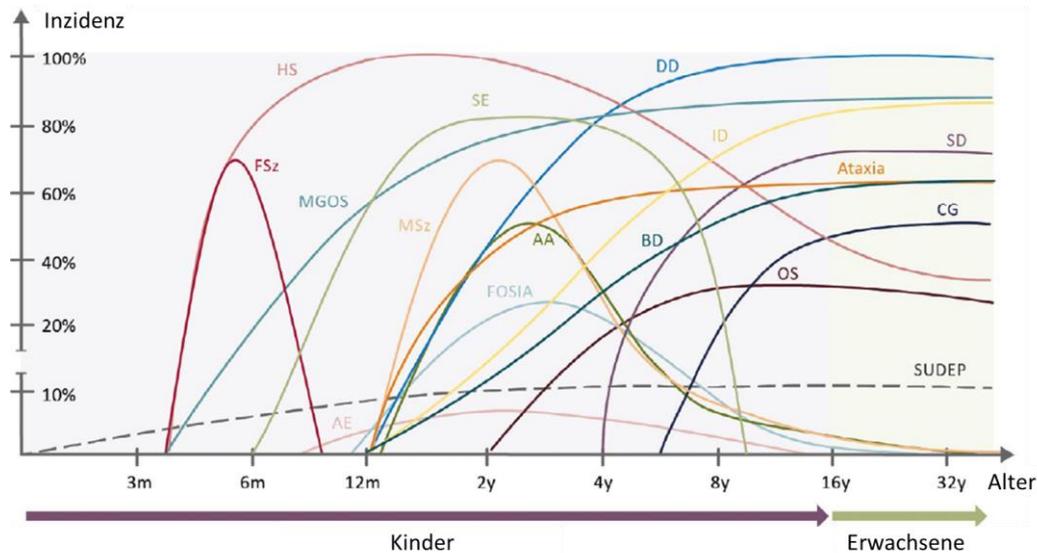


Abbildung 3-2: Klinische Manifestationen von DS und ihre relative Häufigkeit in Abhängigkeit vom Alter.

AA = Atypische Absenzen; AE = Akute Enzephalopathie; BD = Verhaltensstörung; CG = Kauergang; DD = Entwicklungsverzögerung; ID = Intellektuelle Behinderung; FOSIA = Fokales Auftreten mit eingeschränktem Bewusstsein; FSz = Komplexe Fieberkrämpfe; HS = Hyperthermie-Sensitivität; MGOS = Generalisierte Anfälle mit motorischer Komponente; MSz = Myoklonische Anfälle; OS = Nicht-convulsiver Status epilepticus; SD = Schlafstörungen; SE = Konvulsiver Status epilepticus; SUDEP = Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie

Quelle: Cardenal-Munoz et al., 2022 [60], modifiziert

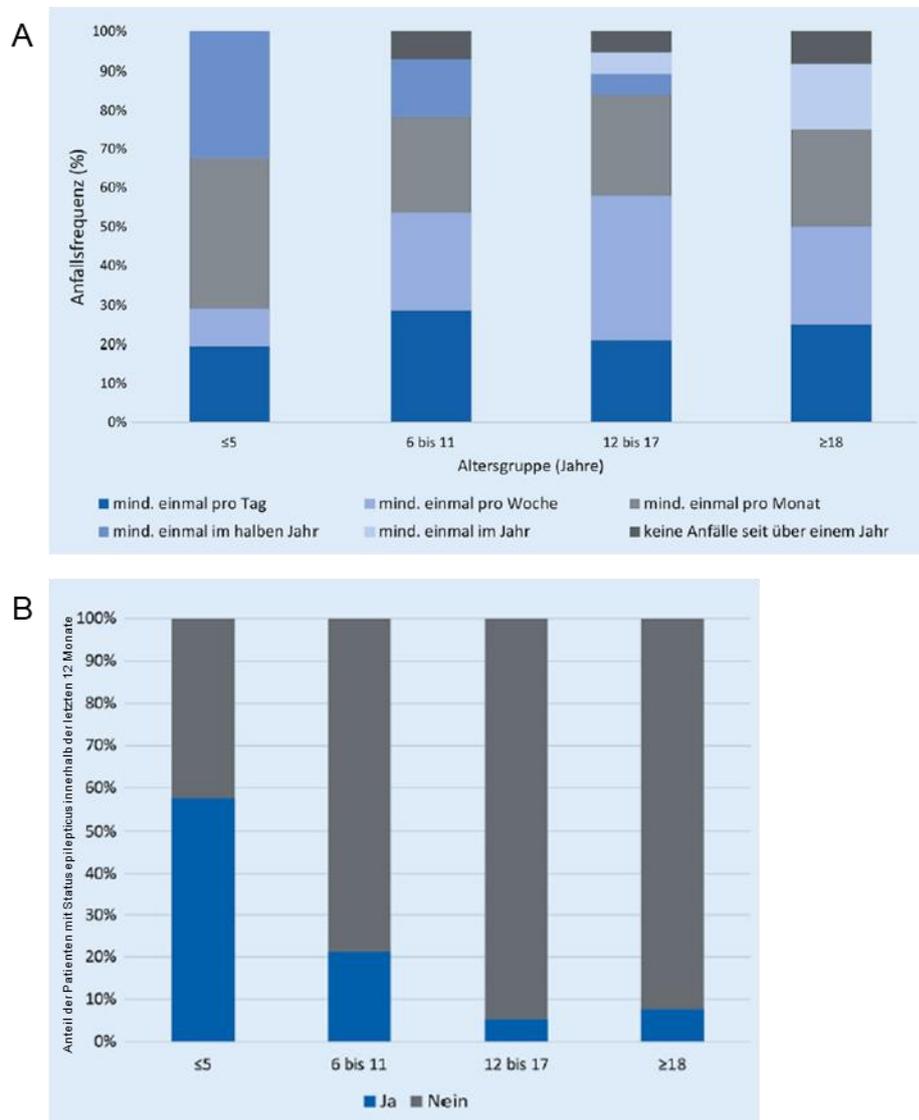


Abbildung 3-3: Allgemeine Anfallsfrequenz (A) und Anteil der Patienten mit Auftreten eines Status epilepticus innerhalb der letzten 12 Monate (B), gruppiert nach Altersgruppen.

Quelle: Kalski et al., 2019 [5], modifiziert.

Typisch für die Erkrankung ist eine altersgerechte Entwicklung der Kinder in den ersten Lebensmonaten [27]. Bei über 90 % der Fälle tritt der erste Anfall innerhalb des ersten Lebensjahres auf [27]. In der Regel ist der erste Anfall zwischen dem dritten und neunten Lebensmonat zu beobachten, mit einem mittleren und medianen Alter von sechs Monaten [2, 31]. Die initialen Anfälle präsentieren sich als langanhaltende generalisierte oder halbseitige tonisch-klonische, klonische Anfälle mit hohem SE-Risiko und sind in vielen Fällen mit Fieber assoziiert. Die Anfallshäufigkeit bis zum Ende des ersten Lebensjahres ist moderat mit etwa einem Anfall pro Monat oder weniger [1, 31]. Zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr werden die Anfälle mit motorischer Komponente häufiger, aber kürzer. Sie treten in verschiedenen Körperregionen auf, wobei die Abfolge darauf hindeutet, dass der gesamte Bewegungsapparat betroffen ist. Als Provokationsfaktoren gelten weiterhin vor allem Fieber, aber auch körperliche Anstrengung oder Emotionen [27].

In der Verschlechterungsphase treten zudem weitere Anfallstypen in Erscheinung. Zu diesen gehören myoklonische Anfälle, fokale Anfälle mit oder ohne eingeschränktes Bewusstsein, fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen, atypische Absencen, atonische Anfälle und nicht konvulsiver SE [27, 33]. SE-Episoden treten bei Kindern mit DS häufiger in einem Alter unter fünf Jahren auf [2, 5]. Im Kleinkindalter kommt es häufig zu anhaltenden klonischen Fieberkrämpfen, die oft einseitig sind und in der Regel länger als 30 Minuten dauern [31]. Zwischen vier und acht Jahren wird häufig ein nicht konvulsiver Zustand beobachtet, der mehrere Stunden anhält und mit Verwirrtheit in Kombination mit erratischem Myoklonus der Extremitäten und um den Mund herum [27]. Neben diesen vorübergehenden Ereignissen gibt es auch schwere Fälle von febrilem (mit Fieber verbundenem) SE, die mehrere Stunden oder Tage andauern. Diese Zustände werden als „akute Enzephalopathie“ bezeichnet. Sie sind in der Regel bei unspezifischen Infektionen in den ersten fünf Lebensjahren zu beobachten und treten einige Monate oder Jahre nach Krankheitsbeginn auf [31]. Ab dem zweiten Lebensjahr zeigen sich bei den Kindern die ersten Entwicklungs- und Verhaltensstörungen sowie neurologische Anzeichen [1]. Die Kinder zeigen eine verlangsamte psychomotorische und sprachliche Entwicklung sowie Verhaltensauffälligkeiten mit autistischen Zügen und einer geistigen Behinderung [27]. In der Regel lernen die Kinder im normalen Alter zu laufen und entwickeln anschließend über einen langen Zeitraum einen unsicheren Gang (Ataxie), der sich mit zunehmendem Alter verschlechtert. Der ataktische Gang führt dazu, dass die Kinder vermehrt zu Stürzen neigen [1, 27, 61, 62].

Zwischen dem sechsten und zehnten Lebensjahr werden die Anfälle tendenziell seltener und kürzer (siehe Abbildung 3-3) [27, 33]. Es gibt allerdings noch immer viele Patienten, die auch nach dem sechsten Lebensjahr eine hohe Anfallsfrequenz aufweisen, und etwa 50 % der Patienten älter als 6 Jahre erfahren immer noch mindestens einmal pro Woche einen Anfall (siehe Abbildung 3-3) [5]. Im Erwachsenenalter prädominieren generalisierte tonisch-klonische Anfälle, die hauptsächlich in Clustern und im Schlaf auftreten [2]. Diese Anfälle können initial fokal sein und sich zu bilateralen tonisch klonischen Anfällen ausbreiten [33]. Myoklonische Anfälle, atypische Absencen und fokale Anfälle mit eingeschränktem Bewusstsein kommen im Erwachsenenalter seltener vor [30]. Die Verhaltensauffälligkeiten nehmen in der Kindheit zu und erreichen im Jugendalter ihren Höhepunkt. Im Erwachsenenalter stagnieren die Verhaltensstörungen oder nehmen ab. Die autistischen Züge bleiben weiterhin bestehen [6, 9, 55, 62]. Halluzinationen und Wahnvorstellungen können auftreten [27]. Die meisten erwachsenen Patienten mit DS weisen eine schwere geistige Beeinträchtigung auf [27]. In der Regel stagniert die kognitive Verschlechterung und autistische Verhaltensstörungen bleiben bestehen [16]. Eine Verschlechterung der Epilepsie und der Verhaltensstörungen sind nach dem sechsten Lebensjahr weiterhin nicht auszuschließen [1].

Zu den prognostischen Faktoren zählt das Auftreten des SE. Bessere kognitive Ergebnisse im Erwachsenenalter sind bei Patienten zu beobachten, die weniger als drei SE-Episoden während ihrer Kindheit hatten. Zu den wichtigsten negativen prognostischen Faktoren gehören motorische Störungen, tonische Anfälle, ein frühes Auftreten von myoklonischen und Absence Anfällen sowie eine längere Behandlung mit kontraindizierten Natriumkanal Blockern [27, 60].

3.2.1.5 Geschlechtsspezifische Merkmale

Aus der aktuellen Literatur geht gesamthaft hervor, dass etwa gleich viele männliche wie weibliche Patienten betroffen sind. In der deutschen Studie von Schubert-Bast et al., wurden 48 % männliche DS-Patienten identifiziert [15]. In der europäischen Querschnittsstudie DISCUSS gab es mit 52 % etwas mehr männliche als weibliche DS-Patienten (deutsche Kohorte: 52,9 % männliche Patienten) [29]. Geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht bekannt.

3.2.1.6 Diagnostik

Eine frühe Diagnose des DS ist wichtig, um sicherzustellen, dass die Patienten schnellstmöglich eine angemessene Behandlung erhalten und kontraindizierte Therapien wie Natriumkanal Blocker, die die Anfallssymptomatik und Prognose verschlechtern, vermieden werden [63]. Da viele klinische Merkmale des DS erst im späteren Verlauf der Erkrankung in Erscheinung treten, kommt es noch immer häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung [31, 64]. Das Verständnis der Ärzte über die Erkrankung und der Zugang zu genetischen Tests haben sich über die letzten Jahre deutlich verbessert, sodass das DS früher diagnostiziert wird [43, 65]. Zum Stand 2017/2018 vergingen im Mittel 44,7 (SD 66,5; Spanne 0–288 Monate) Monate zwischen dem ersten epileptischen Anfall und der Diagnosestellung [5]. Jüngere Kinder können in der Regel schneller diagnostiziert werden [29].

Wiederholte Anfälle geben wichtige Informationen für die Diagnose. Dabei sind verschiedene Anfallstypen charakteristisch für die Altersgruppe, in der sich der Patient befindet (siehe Abbildung 3-2), und die Art der Anfälle in Kombination mit dem Alter des Patienten kann zur Diagnosestellung herangezogen werden [2]. Epileptische Spasmen sind untypisch für das DS und schließen die DS-Diagnose aus [2]. Ein starker Hinweis für die Diagnose ist eine Verschlimmerung der Anfälle durch die Einnahme von Natriumkanal Blockern [66].

Ein Elektroenzephalogramm (EEG) kann zur Diagnose des DS beitragen. Typisch für DS ist eine Verlangsamung der Hirnwellenaktivität ab dem zweiten Lebensjahr [62, 67]. Zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr zeigen die EEG--Veränderungen eine fortschreitende Zunahme anfallsartiger (paroxysmaler) Abnormitäten [68]. Ab diesem Alter treten zudem Entladungen zwischen zwei Krampfanfällen (interiktal) auf, die oft fokal, multifokal und generalisiert sind [2].

Eine bildgebende Untersuchung mithilfe einer Magnetresonanztomographie (MRT) ist in der Regel bei allen Kindern mit neu aufgetretener Epilepsie indiziert [67]. Diese Untersuchung wird für die Differenzialdiagnose dringend empfohlen [9, 59].

Initial und im Verlauf der Erkrankung sollte unabhängig vom Epilepsiesyndrom eine entwicklungsneurologische und psychologische Diagnostik zur Feststellung begleitender Komorbiditäten erfolgen [67]. Typischerweise sind die ersten Verzögerungen bei Kindern zwischen 18 und 36 Monaten zu beobachten [43].

Deuten die klinischen Anzeichen auf das DS hin, so wird eine genetische Untersuchung dringend empfohlen [2, 43, 67]. Das Fehlen einer pathogenen *SCN1A*-Variante oder einer

anderen ursächlichen Variante schließt das DS zwar nicht aus, es deutet auf allerdings auf das Vorliegen einer anderen Epilepsieform hin [2].

3.2.1.7 Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation wird Epidyolex® als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet [69].

Das DS stellt ein schwerwiegendes Epilepsiesyndrom mit Beginn in der frühen Kindheit dar, das oftmals nur unzureichend auf Therapieversuche anspricht. Epidyolex® stellt eine etablierte Behandlungsoption von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS dar, die zur Reduktion der Anfallshäufigkeit und zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes beiträgt [41, 42].

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.

3.2.2.1 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Epidyolex®

Das DS gilt als eines der am schwersten therapierbaren Epilepsiesyndrome mit Beginn in der frühen Kindheit [3]. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der zumeist auftretenden Pharmakoresistenz kann in der klinischen Praxis nicht die Anfallsfreiheit angestrebt werden, sondern eine bestmögliche Verbesserung der Symptomatik. Wichtige Therapieziele bei der Behandlung von DS-Patienten sind demnach:

1. Die Reduktion der Anfallsfrequenz und der Anfallsdauer
2. Die Maximierung der Lebensqualität für den Patienten und seine Angehörigen
3. Die Limitierung von Nebenwirkungen durch Medikamente

Dabei ist vor allem die Reduktion der Anfallshäufigkeit, insbesondere die der konvulsiven Anfälle, von hoher klinischer Relevanz, da eine höhere Anfallshäufigkeit sich negativ auf Komorbiditäten, Lebensqualität und das SUDEP-Risiko auswirkt [3, 6, 28, 43, 70].

Unter Therapie mit zurzeit verfügbaren ASM erreichen DS-Patienten in der Regel keine vollständige Anfallsfreiheit [2]. Vor der Zulassung von Epidyolex® waren im deutschen Versorgungskontext (deutsche Kohorte der DISCUSS Studie) nur 4,4 % der DS-Patienten innerhalb der letzten 3 Monate anfallsfrei, obwohl sie zum Zeitpunkt der Befragung durchschnittlich mit 3 ASM (Median: 3 ASM) behandelt wurden und zusätzlich bereits eine Vortherapie mit durchschnittlich 3,2 ASM (Median: 2 ASM) durchlaufen hatten [29]. Eine damit vergleichbare Anzahl an aktuellen und Vortherapien wurde auch innerhalb der Zulassungsstudien von Epidyolex® beobachtet. Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Studie im Mittel 2,9 (SD 1,0) ASM bzw. im Median 3 (Spanne 1–5) ASM und in der Vergangenheit im Mittel 4,6 (SD 3,8) bzw. im Median 4 (Spanne 0–19) ASM und litten trotzdem weiterhin an einer hohen Anfallslast [41, 42].

Weitere Analysen aus dem deutschen Versorgungskontext zeigen, dass vor der Zulassung von Epidyolex® verschiedene Kombinationen von antiepileptischen Medikamenten zur Behandlung von Patienten mit DS zum Einsatz kamen, die dem Standard der damaligen Leitlinien-Empfehlungen und somit der besten verfügbaren Behandlungspraxis entsprachen [44]. Die Mehrheit der DS-Patienten erreichte unter dieser Basistherapie keine vollständige

Anfallsfreiheit und es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Einsatz der bestmöglichen Behandlung auf die Anfallshäufigkeit gezeigt werden [44]. Somit ist ein Großteil der DS-Patienten laut den Kriterien der ILAE als behandlungsresistent (Versagen von ≥ 2 fachkundig eingesetzten ASM-Schemata, als Monotherapie oder in Kombination, um eine anhaltende Anfallsfreiheit zu erreichen) einzustufen [71]. Behandlungsresistente DS-Patienten weisen trotz bestmöglicher Behandlung weiterhin eine hohe Anfallshäufigkeit mit durchschnittlich zwischen 24–46 oder in Einzelfällen sogar bis zu mehreren Hundert oder Tausend Anfällen pro Monat auf [41, 42]. Es gibt keinerlei Evidenz, die zeigt, dass bei behandlungsresistenten Patienten ein weiterer Wechsel zu einem anderen derzeit verfügbarem ASM überhaupt mit einem Nutzen verbunden ist, oder ob mögliche Risiken/Nebenwirkungen überwiegen. Daher wird bei einer solch schweren Form der behandlungsresistenten Epilepsie eine Optimierung der Behandlung als nicht möglich erachtet.

Mit der Zulassung von Epidyolex[®] und Fenfluramin (Fintepla[®]) in den Jahren 2019 und 2020 stehen in der aktuellen Versorgung Zusatztherapien zur Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS bei Kindern ab 2 Jahren zur Verfügung, die die Symptomatik des DS signifikant reduzieren können. Der Mehrwert der Behandlung mit Epidyolex[®] und somit ebenfalls dessen wichtige Rolle bei der Deckung des therapeutischen Bedarfs wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 15.04.2021 durch die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens attestiert [72]. So führt die Therapie mit Epidyolex[®] in Kombination mit Clobazam nachweislich zu einer Reduktion der konvulsiven Anfälle um 37 % im Vergleich zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie + Placebo und signifikant mehr Patienten erreichten unter Behandlung mit Epidyolex[®] im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der konvulsiven Anfälle um ≥ 75 % [72]. In den Zulassungsstudien zu Epidyolex[®] lag der Anteil an Patienten mit einer Reduktion der konvulsiven Anfälle ≥ 50 % bei 43,9–49,3 % für Epidyolex[®] und bei 26,6–27 % innerhalb der Placebo Gruppe [41, 42]. Die open-label Erweiterungsstudie (GWPCARE5) belegt zudem die langanhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Epidyolex[®] bei der Behandlung von DS-Patienten [73, 74]. Es wurde eine anhaltende mediane Reduktion der monatlichen konvulsiven Anfälle beobachtet. Nach 37–48 Wochen wurde eine Reduktion um 44,3 % festgestellt. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf [73]. Eine Folgeanalyse bestätigte, dass eine mehr als dreijährige Behandlung mit Epidyolex[®] gut vertragen wurde [73, 74].

Auch die innerhalb der US-amerikanischen Querschnittsstudie BECOME zur Charakterisierung von anfallsbezogenen und nicht anfallsbezogenen Ergebnissen bei Patienten mit DS und LGS, die länger als drei Monate mit Epidyolex[®] behandelt wurden, bestätigt die Wirksamkeit von Epidyolex [75, 76]. Insgesamt wurden 498 Betreuungspersonen von LGS- (80 %) oder DS- (20 %) Patienten befragt. Ein beachtlicher Anteil der Befragten berichtete über Verbesserungen bei der Anfallshäufigkeit (84 %), der Anfallsschwere (68 %) und den anfallsfreien Tagen pro Woche (67 %). Viele der Befragten berichteten auch über einen Rückgang des Einsatzes von Notfallmedikamenten (57 %), der Besuche in der Notaufnahme (54 %), der Krankenhausaufenthalte (53 %) und des Auftretens von anfallsbedingten Verletzungen (48 %) [75]. Weiterhin berichtete ein großer Anteil der Befragten über Verbesserungen in mehr als einem der folgenden Bereiche: emotionale Funktionsfähigkeit

(82 %), Kognition und exekutive Funktionen (81 %), Sprache und Kommunikation bei nonverbalen (79 %) und verbalen Patienten (74 %), Aktivitäten des täglichen Lebens (51 %), Schlaf (51 %) und körperliche Funktionsfähigkeit (46 %) [76].

3.2.2.2 Epidyolex® als Teil des aktuellen Therapiestandards

Für Deutschland wurde kürzlich die aktuelle S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ veröffentlicht. Die Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Neuropädiatrie an der Konsensfindung legt nahe, dass die enthaltenen pharmakologischen Therapieempfehlungen für DS-Patienten auch für Kinder herangezogen werden können [77]. Es existiert zudem die deutsche AWMF S1-Leitlinie „Ketogene Ernährungstherapien (KET)“ mit Empfehlungen zu einer ketogenen Ernährungsumstellung bei Epilepsiesyndromen, inklusive des DS [78].

Aufgrund des spezifischeren Therapiealgorithmus für DS wird im Folgenden auf die Behandlungsempfehlungen aktueller, internationaler Leitlinien Bezug genommen, die sich auch auf die Behandlung von Kindern beziehen (siehe Abbildung 3-4). Es existieren verschiedene evidenzbasierte Leitlinien wie die des NICE zu Epilepsien bei Kindern, jungen Menschen und Erwachsenen von April 2022 und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) von Mai 2021 zur Diagnostik und zum Management von Epilepsien bei Kindern und jungen Erwachsenen [79, 80]. Darüber hinaus existieren internationale Konsensuspapiere und Expertenmeinungen zum Management von DS-Patienten [43, 60].

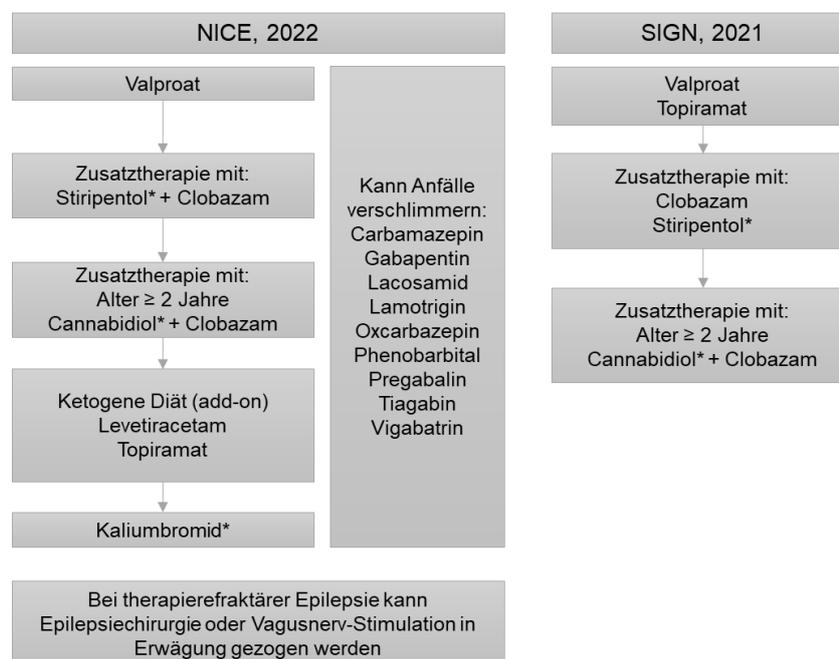


Abbildung 3-4: Therapieempfehlungen bei der Behandlung von DS nach NICE 2022 und SIGN 2021.

*Spezifisch zur Behandlung von DS zugelassen

NICE = National Institute for Health and Care Excellence; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Quellen: NICE, 2022 [79], SIGN, 2021 [80]

Die aktuellen Leitlinien des NICE und SIGN empfehlen konkrete ASM (siehe Abbildung 3-4) [79, 80]. Aufgrund der verschiedenen Anfallsformen, die beim DS auftreten, ist die Therapie symptomatischer Natur und es wird in der Regel eine Kombination verschiedener Wirkstoffe verwendet [43, 79, 80]. Dementsprechend können bei der Behandlung der Krampfanfälle in Zusammenhang mit dem DS sowohl spezifisch für DS zugelassene ASM (Epidyolex[®], Stiripentol, Fenfluramin, Kaliumbromid), als auch generelle ASM mit Zulassung zur Behandlung des zu therapierenden Anfallstyps (Valproat, Clobazam, Topiramate, Levetiracetam) Anwendung finden, sofern sie nicht kontraindiziert sind (z. B. Natriumkanal-Blocker) [79, 80]. Als nicht-medikamentöse Zusatzbehandlung ist die KET zu nennen, die auch von der Gesellschaft für Neuropädiatrie für verschiedene Epilepsiesyndrome empfohlen wird [78-80]. Andere nicht-medikamentöse Interventionen (Vagusnervstimulation, invasive chirurgische Verfahren, Callostomie) sind in dem Therapieschema nach den medikamentösen Behandlungen anzusiedeln [79].

Fenfluramin ist zum momentanen Zeitpunkt noch nicht in den Therapieschemata der Leitlinien abgebildet (siehe Abbildung 3-4). Die SIGN-Leitlinie führt die Zulassungsstudien von Fenfluramin mit hohem Evidenzniveau an, gibt aufgrund des Zulassungsstatus zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung aber keine Empfehlung zu dessen Anwendung [80]. Mit der Zulassung von Fenfluramin veröffentlichte das NICE am 08.07.2022 eine Empfehlung, in welcher dessen Einsatz bei Krampfanfällen empfohlen wird, die nach der Einnahme von zwei oder mehr krampflösenden Medikamenten nicht kontrolliert worden sind [81]. Das Scottish Medicines Consortium hat Fenfluramin am 08.07.2023 ebenfalls als Zusatztherapie zur Behandlung von Krampfanfällen assoziiert mit dem DS nach ≥ 2 Therapieversuchen mit ASM für Patienten ≥ 2 Jahren empfohlen [82].

Die anfallssuppressiven Effekte von Epidyolex[®] werden auf seinen multimodalen Wirkmechanismus zurückgeführt (siehe Modul 2) und gehen daher über die Wirkweisen anderer ASM, hinaus, die als Zusatztherapien bei der Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS eingesetzt werden (Valproat, Stiripentol, Clobazam, Topiramate) [83-85]. Mit der Zulassung von Epidyolex[®] im Jahr 2019 wurde der bis dahin geltende Therapiestandard in den aktuellen evidenzbasierten Leitlinien um Epidyolex[®] als Zusatztherapie in Kombination mit Clobazam bei Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS ab einem Alter von zwei Jahren ergänzt [77, 79, 80]. Im klinischen Alltag setzen die Ärzte Epidyolex[®] regelhaft zur Behandlung von Krampfanfällen assoziiert mit dem DS ein, sodass es sich als Therapiestandard in der Versorgung deutscher DS-Patienten etabliert hat.

3.2.2.3 Fazit

Seit seiner Zulassung hat sich Epidyolex[®] als wirksames Medikament in der Versorgung von DS-Patienten in Deutschland etabliert. Das DS ist eines der am schwersten zu therapierenden Epilepsiesyndrome der frühen Kindheit, welches mit refraktären Krampfanfällen einhergeht, die durch die aktuell zur Verfügung stehenden ASM nicht kontrolliert werden können [2, 29]. Mit Epidyolex[®] steht den Ärzten zur Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit

dem DS ab einem Alter von zwei Jahren seit der Zulassung im Jahr 2019 eine Therapieoption zur Verfügung, die auf einem einzigartigen multimodalen Wirkmechanismus beruht (siehe Modul 2). Epidyolex® zeigt in Langzeit Studien nachweislich eine langanhaltende Wirksamkeit sowie eine gute Verträglichkeit und wird aufgrund dessen von allen aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Krampfanfälle in Zusammenhang mit dem DS empfohlen [79, 80]. Der Mehrwert der Behandlung mit Epidyolex® und somit ebenfalls dessen wichtige Rolle bei der Deckung des therapeutischen Bedarfs wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 15.04.2021 durch die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Indikation DS attestiert [72].

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.

Epidyolex[®] wird angewendet als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren [69].

Innerhalb vorheriger Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation DS wurden Prävalenzwerte von 2,2–4,7:100.000 (Modul 3 Epidyolex[®]) bzw. 1,1–4,54:100.000 (Modul 3 Fintepla[®]) zur Berechnung der Patientenzahlen verwendet [86, 87]. Die Aktualität dieser Zahlen zur Prävalenz wurde im Folgenden überprüft und bestätigt. Es werden die jeweiligen Minimal- und Maximalwerte der Prävalenz verwendet, resultierend in einer **Prävalenz-Spanne von 1,1-4,7:100.000** (entspricht 911-3.892 DS-Patienten ≥ 2 Jahren in Deutschland; Details siehe Abschnitt 3.2.3). Das DS ist somit als seltenes Epilepsiesyndrom zu bezeichnen.

Herleitung

Für die Schätzung der Patientenzahlen in Deutschland wurde die Fachliteratur nach relevanten nationalen und internationalen epidemiologischen Studien durchsucht. Innerhalb der ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex[®] (siehe Nutzenbewertungen zu Epidyolex[®] - DS 2019 und 2020) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Epidemiologie durchgeführt [86]. Aufbauend auf dieser Recherche wurde die Fachliteratur für den Zeitraum von 2020 bis 2023 erneut orientierend durchsucht und die Liste an epidemiologischen Studien um neue Veröffentlichungen ergänzt.

Insgesamt wurden elf epidemiologische Studien für DS identifiziert. Sechs der Studien wurden in der Literaturrecherche für die Nutzenbewertungsverfahren in den Jahren 2019 und 2020 identifiziert [63, 88-92]. Weitere fünf Studien wurden in der aktualisierten Recherche aus dem Jahr 2023 ermittelt [11, 65, 93-95]. Dabei handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie [65], eine Populationsstudie [93], eine retrospektive Kohorten-Studie / Datenbankanalyse [94], eine retrospektive Studie basierend auf Krankenkassendaten [11], sowie um eine retrospektive populationsbasierte Studie [95]. Die Studie von Schubert-Bast et al. (2022) entspricht dabei der Analyse der GKV-Daten, die im vorherigen Modul 3 zu Epidyolex[®] aus dem Jahr 2020 bereits präsentiert wurden [11, 86]. Eine Übersicht aller identifizierter Studien ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Übersicht zu identifizierten epidemiologischen Studien zum DS.

Quelle	Zeit und Land	Methodik	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
Brunklaus, 2012^a [62]	2005–2010 UK	Prospektive, Kohorten-Studie	SCNIA-Testung (Sanger-Sequenzierung) Patienten mit SCNIA-Mutation zwischen 11/2005 und 02/2012	Geburtenkohorte (Alter 3–7 Jahre; geboren: 2003–2007) 88 Patienten mit SCNIA-positivem DS	Prävalenz für Geburtenkohorte: 1:40.900 (1:28.600 ^c)	1:40.900 (1:28.600 ^c)
Rosander, 2015^a [92]	2007–2011 SWE	Retro-spektive, populations-basierte Studie	Patientenselektion und -diagnose basieren auf der schwedischen ICD-10-Kodierung sowie auf den Diagnosekriterien für das DS anhand der 1989 Epilepsie-Klassifikation	47 DS-Patienten im Alter < 18 Jahre (Spanne 1–17 Jahre)	1:45.700 (95 % KI 1:33.800–1:63.400)	1:33.000 (95% KI 1:20.400–1:56.200) Lebendgeburten
Bayat, 2015^a [88]	2004–2009 DNK	Retro-spektive, Kohorten-Studie	Alle Patienten des Danish Epilepsy Center Filadelfia in Dianalund; alle Kinder mit SCNIA-Mutationen, die die diagnostischen Kriterien für DS erfüllten	2005–2010	Prävalenz für Geburtenkohorte: 1:22.000 SCNIA- positive DS-Patienten	1:22.000 SCNIA-positive DS-Patienten
Wu, 2015^a [89]	2007–2010 USA	Retro-spektive, populations-basierte Studie	Elektronische Suche nach Patienten, die ≥ 2 stationäre oder ambulante Ereignisse hatten, aufgrund derer sie eine Krampfanfall- oder Epilepsie-Diagnose vor einem Alter von 12 Monaten erhielten (ICD-9 345; 780.39 oder 780.31) und die im Alter von 24 Monaten ASM verschrieben bekamen.	Alter < 12 Monate	k.A.	1:15.700 Geburten (1:20.900 mit de novo SCNIA)
Symonds, 2019^a [90]	2014–2017 SCT	Prospektive Kohorten-Studie	Kind mit neuer Epilepsie-Diagnose, Kind mit einem fiebrigen/ afebrilen Status epilepticus (Krampfanfall > 30 min), Kind mit zwei oder mehr fiebrigen/ afebrilen epileptischen Anfällen innerhalb von 24 Stunden; Kind mit einem zweiten längeren (410 Minuten) fiebrigen Krampfanfall über einen beliebigen Zeitraum. Genetische Testung auf SCNIA und andere Gene	14 Patienten mit SCNIA-Mutation, 11 Patienten mit SCNIA-Mutation und DS; (Alter < 36 Monate, gesammelt über einen Zeitraum von 3 Jahren)	k.A.	Kinder mit SCNIA-Mutation: 1:12.200 Lebendgeburten (8,26: 100.000; 95 % KI 3,93–12,6) Kinder mit SCNIA-Mutation und DS: 1:15.500
Reaven, 2019^a [91]	2010–2015 USA	Retro-spektive Studie	Krankenkassendaten der Truven Health Analytics MarketScan® Research	Private Versicherung: 0–62 Jahre	1,1:100.000	k.A.

Quelle	Zeit und Land	Methodik	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
		basierend auf Krankenkassendaten	Databases; Patienten mit ICD-9 Codes für Epilepsie oder ähnliche Erkrankungen (345.*, 759.5, 780.32); Selektion DS-Patienten: Keine wiederholte Verschreibung kontraindizierter Medikamente, keine Diagnosen, die atypisch für DS sind, ≥ 2 ASM innerhalb von 90 Tagen des Index-Tages oder die Diagnose fiebriger Anfälle	(Durchschnitt 10,8 [SD 10.8]) Medicaid Versicherung 0–69 Jahre (Durchschnitt 17 [SD 15,5])		
Symonds, 2021^b [65]	2014–2017 SCT	Prospektive Kohorten-Studie	Wiederkehrende (≥ 2 unprovizierte Anfälle, vor dem 3. Geburtstag des Kindes, zwischen 8. Mai 2014 und 7. Mai 2017	Alter < 36 Monate	k.A.	6,5:100.000 (95 % KI 3,2–10,0)
Bjurulf, 2022^b [93]	2000–2018 SWE	Populations-Studie	Normales EEG und keine vorbestehenden Hirnläsionen bei einem normalen Säugling, normale Entwicklung bis zum Auftreten des ersten Anfalls vor dem ersten Lebensjahr, refraktäre klonische oder tonisch-klonische einseitige oder beidseitige Anfälle (zeitgleich oder alternierend), Ausschluss eines anderen Epilepsiesyndroms	Geburten-Kohorte (1.1.2000–31.12.2018) 48 Kinder mit DS (Medianes Alter bei Diagnose: 2 Jahre [Spanne 0,5–10])	1:45.000 (lebende Kinder mit DS)	1:33.000 (95 % KI 1:24.000–1:51.000) (jüngere Kinder: geboren 2010–2018) 1:46.000 (95 % KI 1:32.000–1:79.000) (ältere Kinder: geboren 2000–2009)
Pickrell, 2022^b [94]	1987–2018 UK	Retro-spektive Kohorten-Studie; Datenbank-analyse	Daten aus Primär- und Sekundär-versorgung; Patienten mit CPRD-GOLD; F25G.11 oder F25G.00 oder ICD-10 oder CPRD-GOLD Code für Epilepsie und eine Verschreibung von Stiripentol oder Kaliumbromid im gleichen Jahr	42 Patienten mit bestätigtem oder wahrscheinlichem DS (Alter bei Diagnose: 0–45 Jahre)	1,5:100.000	k.A.
Schubert-Bast, 2022^b [11]	2007–2016 DE	Retro-spektive Studie basierend auf Krankenkassendaten	Krankenkassendaten aus Vilva Healthcare Datenbank der GKV. Patienten mit ICD-10-Diagnose G40/G41 und ≥ 1 Verschreibung von Kaliumbromid oder Stiripentol oder eine Kombination von Valproat und Clobazam mit anderen ASM; Ausschluss anderer	64 DS-Patienten; Mittleres Alter: 33,2 (Spanne 3–82)	4,7:100.000 (Standardisiert auf GKV-Population)	k.A.

Quelle	Zeit und Land	Methodik	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
			Ätiologien			
Poke, 2023^b [95]	2000–2016 NZL	Retro-spektive populations-basierte Studie	Untersuchung medizinischer Akten von Kindern mit Entwicklungsbeeinträchtigung und/ oder abnormalem EEG.	235 Kinder 0–15 Jahre mit Epilepsie-Diagnose und DEE oder ID+E	k.A.	5,1:100.000 (95 % KI 2,1–12,2:100.000)
^a Identifiziert in Literaturrecherchen zu Nutzenbewertungsverfahren 2019/2020 ^b Identifiziert in Literaturrecherche zum Nutzenbewertungsverfahren 2023 ^c Angenommene Gesamtprävalenz unter Berücksichtigung 30 % mutationsnegativer Fälle ASM = Antiepileptikum; CPRD = Clinical Practice Research Datalink; DE = Deutschland DEE = Entwicklungsbedingte und/oder epileptische Enzephalopathien; DNK = Dänemark; DS = Dravet-Syndrom; EEG = Elektroenzephalographie; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; ID+E = Intellektuelle Beeinträchtigung und Epilepsie; k.A. = Keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; NZL = Neuseeland; SCT = Schottland; SD = Standard deviation; SWE = Schweden; UK = United Kingdom; USA = United States of America						

Insgesamt sieben Publikationen berichten Prävalenzdaten aus den Ländern Vereinigtes Königreich, Schweden, Dänemark, USA und Deutschland (siehe Tabelle 3-4) [11, 65, 91-94]. Weitere sechs Studien berichten Inzidenz-Werte [65, 89, 90, 92, 93, 95]. Der gewählte Ansatz dient der möglichst umfassenden Darstellung des Auftretens der Erkrankung in der Bevölkerung. Als chronische Erkrankung ist für die Schätzung der DS-Patientenzahl in Deutschland insbesondere die Prävalenz maßgeblich. Studien, die über die Inzidenz berichten, werden daher nicht zur Abschätzung der Patientenzahlen in Deutschland herangezogen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz konnte eine obere und untere Grenze für die Prävalenz ermittelt werden, die für die weitere Berechnung der Patientenzahl in Deutschland als Grundlage dienen (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Eingeschlossene Studien zur Schätzung der DS-Prävalenz in Deutschland

Quelle	Land	DS-Prävalenz/100.000
Brunklaus, 2012 [62]	Vereinigtes Königreich	2,4 (3,5 ^a)
Rosander, 2015 [92]	Schweden	2,2
Bayat, 2015 [88]	Dänemark	4,5
Reaven, 2019 [91]	USA	1,1
Bjurulf, 2022 [93]	Schweden	2,2
Pickrell, 2022 [94]	Vereinigtes Königreich	1,5
Schubert-Bast, 2022 [11]	Deutschland	4,7
Gesamtspanne	Gesamt	1,1–4,7
^a Angenommene Gesamtprävalenz unter Berücksichtigung 30 % mutationsnegativer Fälle DS = Dravet-Syndrom		

Die untere Prävalenz-Grenze in Höhe von 1,1:100.000 entstammt einer retrospektiven Analyse US-amerikanischer Krankenkassendaten von Patienten im Alter von 0–62 Jahren von Reaven et al. (2019) [91]. Die Verwendung der von Reaven et al. (2019) berichteten Prävalenz als untere Grenze wurde in der Vergangenheit vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als angemessen erachtet [91, 96, 97].

Die von Schubert-Bast et al. (2022) berichtete obere Prävalenz-Grenze von 4,7:100.000 spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider und bezieht sich ebenfalls auf GKV-Daten von Patienten jeglichen Alters im Rahmen nationaler Routinedatenanalysen [11]. Hierbei gilt zu beachten, dass die DS-Patienten mithilfe der ICD-10 Kodierung G40.4 in Kombination mit Medikamentenverschreibungen, die typisch für das DS sind, identifiziert wurden [11]. Da es für das DS keine eigenständige ICD-10 Kodierung gibt und die Kodierung G40.4 (Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome) auch Patienten anderen Epilepsiearten und Epilepsiesyndromen erfasst, ist eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen nicht auszuschließen. Die Autoren selbst bezeichnen aufgrund dieser Unschärfe der Selektionskriterien die identifizierten Patienten als „wahrscheinliche DS-Patienten“ [11]. Der obere Grenzwert von 4,7:100.000 aus der Studie von Schubert-Bast et al. (2022) wird trotzdem dem nächsthöheren Wert von 4,5:100.000 aus der Studie von Bayat et al. (2015) vorgezogen [11, 88]. Dies wird dadurch begründet, dass innerhalb der Studie von Bayat et al. (2015) nur DS-Patienten mit nachgewiesenen *SCN1A*-Mutationen eingeschlossen wurden [88]. Dadurch kann es in der Studie von Bayat et al. (2015) zu einer Unterschätzung der Patienten gekommen sein, da nicht alle Mutationen von konventionellen Methoden entdeckt werden können [88].

Ausgehend von den Studien von Reaven et al. (2019) und Schubert-Bast et al. (2022) ergibt sich somit eine **Prävalenz-Spanne von 1,1–4,7:100.000 für das DS**. Alle weiteren aufgeführten Studien, die Prävalenzen für DS berichten, liegen innerhalb dieser Spanne. Mit der angegebenen Prävalenz-Spanne werden somit Unsicherheiten bezüglich der Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien hinsichtlich der unterschiedlichen Methoden zur Erfassung der DS-Patienten und der betrachteten Altersgruppen Rechnung getragen.

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.

Eine genaue Aussage über die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des DS in Deutschland ist mangels konkreter epidemiologischer Untersuchungen nicht möglich. Das DS ist ein seltenes, schweres Epilepsiesyndrom der frühen Kindheit und geht in der überwiegenden Zahl auf pathogene Varianten des Natriumkanals *SCN1A* zurück [17, 18]. Es handelt sich in den meisten Fällen um de novo Mutationen des *SCN1A*-Gens. Es sind keine spezifischen Ursachen bekannt, weshalb in den nächsten Jahren keine signifikanten Veränderungen der Inzidenz bzw. Prävalenz zu erwarten sind. Für die absoluten inzidenten Patientenzahlen in Deutschland und die Prävalenz spielt daher die demographische Bevölkerungsentwicklung eine bedeutende Rolle.

Demographische Bevölkerungsentwicklung als Anhaltspunkt

Um die Entwicklung der DS-Prävalenz der nächsten fünf Jahren abzuschätzen, wird der vorausberechnete Bevölkerungsstand (nach Modell BEV VARIANTE 01 [G2 L2 W1]) des Statistischen Bundesamtes (Destatis, Deutsches Statistik Informationssystem) zugrunde gelegt [98]. Auf Grundlage der dargestellten demographischen Abschätzung ist nicht von einer signifikanten Änderung der Einwohnerzahl auszugehen, die Einfluss auf die Prävalenz des DS in Deutschland haben könnte (siehe Tabelle 3-5).

Da die Studie zur Bestimmung der oberen und unteren Prävalenz-Grenze von Reaven et al. (2019) und Schubert-Bast et al. (2022) sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten einschlossen, wird laut Auffassung des IQWiG keine Berücksichtigung der Mortalität für diese bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzung benötigt [97].

Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz in Deutschland 2023–2028

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Angenommener Bevölkerungsstand ≥ 2 Jahre^a	82.515.300	82.499.500	82.481.600	82.451.700	82.403.900	82.338.200
Prävalenz pro 100.000 Obergrenze	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Prävalenz pro 100.000 Untergrenze	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Prävalenz DS obere Grenze	3.878	3.877	3.877	3.875	3.873	3.870
Prävalenz DS untere Grenze	908	907	907	907	906	906

a: Herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-01 (G2 L2 W1). Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Steigerung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo. Quelle: Destatis 2022 [98]
DS = Dravet-Syndrom

Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf als Anhaltspunkt

DS-Patienten werden unter dem ICD-10 Code G40.4 (Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome) gemeinsam mit Patienten anderer Epilepsiearten und Epilepsiesyndrome erfasst. Unsicherheiten für die Aussagekraft ICD-10 basierter Daten für das DS ergeben sich aus dem Einschluss anderer Epilepsiearten und Epilepsiesyndrome in ICD--Code G40.4 und aus möglichen Unterschieden im ambulanten und stationären Bereich.

Im Zeitraum von 2017 bis 2021 zeigt sich, dass die stationär diagnostizierten Fälle des ICD-10 Codes G40.4 leicht abnahmen (2017: 6.526 Fälle; 2021: 5.937 Fälle) [99-103]. Bei Betrachtung der insbesondere für das DS relevanten Gruppe der Patienten <18 Jahren zeigt sich, dass diese über den gleichen Zeitraum weitgehend konstant geblieben sind (2017: 2.856 Fälle; 2021: 2.547

Fälle) [99-103]. Auch das Verhältnis der Geschlechtsverteilung bei den Patienten mit sonstigen generalisierten Epilepsien und epileptischen Syndromen blieb stabil [99-103].

Somit geben die stationären Diagnosedaten ebenfalls keine Hinweise auf mögliche Faktoren, die die Prävalenz des DS künftig beeinflussen könnten.

Zusammenfassung der erwarteten Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Gesamthaft ist auf Grundlage der demographischen Bevölkerungsentwicklung in den nächsten fünf Jahren (Tabelle 3-5), sowie der Entwicklung der stationären Diagnosen des IDC-10 Codes G40.4 innerhalb der letzten fünf Jahren nicht von einer relevanten Änderung der DS-Patientenzahlen in Deutschland in den nächsten Jahren auszugehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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)
Epidyolex® (Cannabidiol)	589–3.347	512–2.908
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Basierend auf den Angaben der vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation DS [86, 87] ergeben sich zum Zeitpunkt der jeweiligen Verfahren in den Jahren 2020 und 2021 Spannen von 1.461–3.828 (Modul 3 Epidyolex[®]) bzw. 581–3210 (Modul 3 Fintepla) DS-Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren, wovon 1.279–3.349 (Modul 3 Epidyolex[®]) bzw. 511–2820 (Modul 3 Fintepla) in der GKV versichert sind. Unter Berücksichtigung der Kombination mit Clobazam (Epidyolex[®]) bzw. möglicher Kontraindikationen (Fintepla) ergaben sich in den Beschlüssen des G-BA aus dem Jahr 2021 eine Anzahl von ca. 1.100–3.100 DS-Patienten, die für eine Behandlung mit Epidyolex[®] infrage kommen [72], und von ca. 450–2.450 DS-Patienten, die für eine Behandlung mit Fintepla infrage kommen [104].

Berechnungen unter Berücksichtigung aktualisierter Angaben zur Prävalenz-Spanne in Höhe von 1,1–4,7:100.000 (siehe Abschnitt 3.2.3), sowie zum Bevölkerungsstand, dem GKV-Anteil und dem Anteil an Patienten, die mit Clobazam behandelt werden können, ergibt sich eine Anzahl von **589–3.347 DS-Patienten, die für eine Behandlung mit Epidyolex[®] infrage kommen**. Davon sind **512–2.908 DS-Patienten in der GKV versichert**. Diese Zahlen sind mit denen der vorherigen Verfahren vergleichbar.

Berechnung der Zielpopulation mit Angabe einer Unsicherheitsspanne

Die folgenden Berechnungen (Tabelle 3-7) beziehen sich auf die Fachinfo-konforme Population der DS-Patienten, für die eine Behandlung mit Epidyolex[®] infrage kommt. Gemäß der Zulassung, kann Epidyolex[®] bei Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS im Alter von ≥ 2 Jahren in Kombination mit Clobazam eingesetzt werden [69].

Tabelle 3-7: Anzahl der DS-Patienten ab 2 Jahren mit Clobazam-Kombinationstherapie in Deutschland, die für eine Behandlung mit Epidyolex® in Frage kommen.

Schritt	Beschreibung	Untergrenze	Obergrenze
1	Gesamtbevölkerung im Jahr 2022 ^a	84.358.845	
	Bevölkerung \geq 2 Jahren im Jahr 2022 ^a	82.804.879	
2	Prävalenz pro 100.000	1,1	4,7
	Anzahl der DS-Patienten \geq 2 Jahren	898	3.838
3	Anteil der Patienten mit Clobazam	64,7 %	86%
	Zielpopulation: DS-Patienten \geq 2 Jahren unter Berücksichtigung der Kombinationstherapie mit Clobazam	589	3.347
4	Gesamtzahl GKV-Patienten im Jahr 2022 ^c	73.294.000	
	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung	86,9 %	
	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	512	2.908
a: Destatis (2023) [105]			
b: Bundesministerium für Gesundheit (2022) [106]			
DS = Dravet-Syndrom; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Für die Berechnung der Zielpopulation wurden in Schritt 1 die Daten zur deutschen Bevölkerung \geq 2 Jahren aus dem Jahr 2022 zugrunde gelegt [105]. Anschließend wurde in Schritt 2 basierend auf den Bevölkerungszahlen aus Schritt 1 und der in Tabelle 3-4 identifizierten unteren und oberen Grenze der DS-Prävalenz die Gesamtanzahl der DS-Patienten \geq 2 Jahren berechnet. Da die Studie zur Bestimmung der oberen und unteren Prävalenz-Grenze von Reaven et al. (2019) und Schubert-Bast et al. (2022) sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten einschlossen, wird laut Auffassung des IQWiG keine Berücksichtigung der Mortalität für diese bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzung benötigt [97].

In Schritt 3 wird weiterhin eine Einschränkung auf solche DS-Patienten \geq 2 Jahren vorgenommen, die für eine Behandlung mit Clobazam geeignet sind. Der Anteil an Patienten im deutschen Versorgungskontext, die theoretisch mit Clobazam behandelt werden könnten, ist unbekannt und kann nur anhand von Versorgungsdaten geschätzt werden. Die deutsche Kohorte der DISCUSS-Studie liefert Angaben zum Versorgungsanteil von Clobazam bei DS-Patienten. Insgesamt erhielten 39,7 % der Patienten zum Zeitpunkt der Studie Clobazam und 25,0 % wurden in der Vergangenheit mit Clobazam behandelt [29]. Aus diesen Daten ergibt sich eine Summe von 64,7 % der DS-Patienten, die für eine Behandlung mit Clobazam geeignet sind. Daher wurde der Wert von 64,7 % als Untergrenze eingesetzt. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass darüber hinaus weitere Patienten für eine Behandlung mit Clobazam infrage kommen, wurde für die Obergrenze der in den Zulassungsstudien von Epidyolex® beobachtete Prozentsatz von 86 % verwendet. Es ergibt sich eine Gesamtanzahl von **589–3.347** DS-Patienten in einem Alter \geq 2 Jahren, die für eine Behandlung mit Epidyolex® in Kombination mit Clobazam geeignet sind. Dies entspricht der Zielpopulation.

Im letzten Schritt wurde anschließend der Anteil der GKV-Patienten berechnet. Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2022 insgesamt 73.294.000 Personen in der GKV versichert [106]. Bei einer Gesamtbevölkerung von 84.358.845 im Jahr 2022 entspricht dies 86,9 % [105]. Ausgehend von der geschätzten Patientenzahl der Zielpopulation, ergibt sich somit eine Anzahl von **512–2.908 GKV-Patienten in der Zielpopulation**.

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
Epidyolex® (Cannabidiol)	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	beträchtlich	512–2.908
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

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, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten der in Abschnitt 3.2.1 genannten Zielpopulation. Insgesamt besteht für **512–2.908** Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen, der mit dem Ausmaß beträchtlich zu bezeichnen ist.

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.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2 erfolgte anhand einer orientierenden Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsartikeln. Ältere Bezeichnungen des DS, wie beispielsweise SMEI (severe myoclonic epilepsy of infancy) wurden in der Recherche berücksichtigt.

Zudem wurde für Abschnitt 3.2 auf öffentlich zugängliche Quellen zurückgegriffen. Diese umfassten Daten, die vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt wurden (www.destatis.de), öffentliche Berichte des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bundesgesundheitsministerium.de), Dokumente der EMA (www.ema.europa.eu) und des G BA (www.gba.de).

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. Dravet, C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 3-9.
2. Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmschurst, J. M., Specchio, N. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1349-1397.
3. Wolff, M., Casse-Perrot, C., Dravet, C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 45-8.
4. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E. et al. Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommission. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(4): 272-281.
5. Kalski, M., Schubert-Bast, S., Kieslich, M., Leyer, A.-C., Polster, T. et al. Klinische Charakteristika, Ressourcenverbrauch, Lebensqualität und Versorgungssituation beim Dravet-Syndrom in Deutschland. *Zeitschrift für Epileptologie* 2019; 32(4): 326-338.
6. Lagae, L., Brambilla, I., Mingorance, A., Gibson, E., Battersby, A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(1): 63-72.
7. GW Research Ltd A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. . GWEP1424 12.1 12.3 Tables 2018.
8. GW Research Ltd A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. GWEP1332B 12.1 12.3 Tables 2016.

9. Brunklaus, A., Dorris, L., Zuberi, S. M. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52(8): 1476-82.
10. Sinoo, C., de Lange, I. M., Westers, P., Gunning, W. B., Jongmans, M. J. et al. Behavior problems and health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2019; 90: 217-227.
11. Schubert-Bast, S., Kay, L., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2022; 126: 108442.
12. Shmueli, S., Sisodiya, S. M., Gunning, W. B., Sander, J. W., Thijs, R. D. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A): 69-74.
13. Cooper, M. S., McIntosh, A., Crompton, D. E., McMahon, J. M., Schneider, A. et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016; 128: 43-47.
14. Sakauchi, M., Oguni, H., Kato, I., Osawa, M., Hirose, S. et al. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 50-4.
15. Skluzacek, J. V., Watts, K. P., Parsy, O., Wical, B., Camfield, P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 95-101.
16. Lersch, R., Jannadi, R., Grosse, L., Wagner, M., Schneider, M. F. et al. Targeted Molecular Strategies for Genetic Neurodevelopmental Disorders: Emerging Lessons from Dravet Syndrome. *Neuroscientist* 2022: 10738584221088244.
17. Guerrini, R. Dravet syndrome: the main issues. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16 Suppl 1: S1-4.
18. Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C. et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68(6): 1327-32.
19. Zuberi, S. M., Brunklaus, A., Birch, R., Reavey, E., Duncan, J. et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology* 2011; 76(7): 594-600.

20. Uhlen, M., Fagerberg, L., Hallstrom, B. M., Lindskog, C., Oksvold, P. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347(6220): 1260419.
21. Catterall, W. A., Kalume, F., Oakley, J. C. NaV1.1 channels and epilepsy. *J Physiol* 2010; 588(Pt 11): 1849-59.
22. Meisler, M. H., Kearney, J. A. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005; 115(8): 2010-7.
23. Escayg, A., Goldin, A. L. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia* 2010; 51(9): 1650-8.
24. Bekkers, J. M. Pyramidal neurons. *Curr Biol* 2011; 21(24): R975.
25. Bender, A. C., Morse, R. P., Scott, R. C., Holmes, G. L., Lenck-Santini, P. P. SCN1A mutations in Dravet syndrome: impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome. *Epilepsy Behav* 2012; 23(3): 177-86.
26. Lagae, L., Brambilla, I., Mingorance, A., Gibson, E., Battersby, A. DISCUSS Dravet – Key socioeconomic findings from a large multinational survey of Dravet syndrome caregivers. 12th EPNS Congress, Lyon 2017.
27. Gataullina, S., Dulac, O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* 2017; 44: 58-64.
28. Ragona, F., Granata, T., Dalla Bernardina, B., Offredi, F., Darra, F. et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia* 2011; 52(2): 386-92.
29. Strzelczyk, A., Lagae, L., Kurlmann, G., Flege, S., Bast, T. et al. Klinische Charakteristika und Lebensqualität beim Dravet-Syndrom: Ergebnisse der deutschen Kohorte des „Dravet syndrome caregiver survey“ (DISCUSS). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2021.
30. Genton, P., Velizarova, R., Dravet, C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 44-9.
31. Li, W., Schneider, A. L., Scheffer, I. E. Defining Dravet syndrome: An essential prerequisite for precision medicine trials. *Epilepsia* 2021; 62(9): 2205-2217.

32. Camfield, P., Camfield, C., Nolan, K. Helping Families Cope with the Severe Stress of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016; 43 Suppl 3: S9-S12.
33. Connolly, M. B. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci* 2016; 43 Suppl 3: S3-8.
34. Novy, J., Belluzzo, M., Caboclo, L. O., Catarino, C. B., Yogarajah, M. et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain* 2013; 136(Pt 10): 3187-99.
35. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E. et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-23.
36. Thurman, D. J., Logroscino, G., Beghi, E., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C. et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58(1): 17-26.
37. Donner, E. J., Camfield, P., Brooks, L., Buchhalter, J., Camfield, C. et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2017; 70: 7-15.
38. 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; 128(11): 1052-1060.
39. Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-2.
40. Scheffer, I. E., Samuel Berkovic, Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J. et al. ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(4): 296-306.
41. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21): 2011-2020.
42. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A. et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(5): 613-621.

43. Wirrell, E. C., Hood, V., Knupp, K. G., Meskis, M. A., Nabbout, R. et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022; 63(7): 1761-1777.
44. Schubert-Bast, S., Wolff, M., Wiemer-Kruel, A., von Spiczak, S., Trollmann, R. et al. Seizure management and prescription patterns of anticonvulsants in Dravet syndrome: A multicenter cohort study from Germany and review of literature. *Epilepsy Behav* 2019; 98(Pt A): 88-95.
45. Auvin, S., Damera, V., Martin, M., Holland, R., Simontacchi, K. et al. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2021; 123: 108239.
46. Cetica, V., Chiari, S., Mei, D., Parrini, E., Grisotto, L. et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology* 2017; 88(11): 1037-1044.
47. Rosenow, F., Weber, J., Deutsche Gesellschaft für, N., Österreichische Gesellschaft für, N. S2k-Leitlinie: Status Epilepticus im Erwachsenenalter. *Der Nervenarzt* 2021; 92(10): 1002-1030.
48. Wirrell, E. C. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016; 43 Suppl 3: S13-8.
49. Trinka, E., Leitinger, M. Neue Definition und Klassifikation des Status epilepticus – Was ändert sich für die Praxis? *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(4): 233-236.
50. Wirrell, E. C., Laux, L., Donner, E., Jette, N., Knupp, K. et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* 2017; 68: 18-34 e3.
51. Guzzetta, F. Cognitive and behavioral characteristics of children with Dravet syndrome: an overview. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 35-8.
52. Reilly, C., Bjurulf, B., Hallbook, T. Intellectual functioning and adaptive behaviour in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65(6): 831-837.

53. Alanis-Guevara, I., Pena, E., Corona, T., Lopez-Ayala, T., Lopez-Meza, E. et al. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7(3): 481-5.
54. Licheni, S. H., McMahon, J. M., Schneider, A. L., Davey, M. J., Scheffer, I. E. Sleep problems in Dravet syndrome: a modifiable comorbidity. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(2): 192-198.
55. Marchese, F., Cappelletti, S., Filippini, M., Guido, C. A., Passamonti, C. et al. Comorbidities in Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2021; 3: 2167–2179.
56. Delogu, A. B., Spinelli, A., Battaglia, D., Dravet, C., De Nisco, A. et al. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 55-8.
57. Frasier, C. R., Zhang, H., Offord, J., Dang, L. T., Auerbach, D. S. et al. Channelopathy as a SUDEP Biomarker in Dravet Syndrome Patient-Derived Cardiac Myocytes. *Stem Cell Reports* 2018; 11(3): 626-634.
58. Strzelczyk, A., Kalski, M., Bast, T., Wiemer-Kruel, A., Bettendorf, U. et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23(3): 392-403.
59. Grochtdreis, T., Dams, J., Konig, H. H., Konnopka, A. Health-related quality of life measured with the EQ-5D-5L: estimation of normative index values based on a representative German population sample and value set. *Eur J Health Econ* 2019; 20(6): 933-944.
60. Cardenal-Munoz, E., Auvin, S., Villanueva, V., Cross, J. H., Zuberi, S. M. et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open* 2022; 7(1): 11-26.
61. Villas, N., Meskis, M. A., Goodliffe, S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav* 2017; 74: 81-86.
62. Brunklaus, A., Ellis, R., Reavey, E., Forbes, G. H., Zuberi, S. M. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135(Pt 8): 2329-36.

63. de Lange, I. M., Gunning, B., Sonsma, A. C. M., van Gemert, L., van Kempen, M. et al. Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav* 2019; 90: 252-259.
64. Bremer, A., Lossius, M. I., Nakken, K. O. Dravet syndrome--considerable delay in making the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2012; 125(5): 359-62.
65. Symonds, J. D., Elliott, K. S., Shetty, J., Armstrong, M., Brunklaus, A. et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain* 2021; 144(9): 2879-2891.
66. de Lange, I. M., Gunning, B., Sonsma, A. C. M., van Gemert, L., van Kempen, M. et al. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia* 2018; 59(6): 1154-1165.
67. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Neubauer, B. A., Hahn, A. Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien des Kindesalters. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-0071_S1_Diagnostische-Prinzipien-bei-Epilepsien-des-Kindesalters_2018-03.-abgelaufen.pdf, [Aufgerufen am: 18.11.2023]. 2017
68. Bureau, M., Dalla Bernardina, B. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 13-23.
69. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 04.07.2023
70. Nabbout, R., Chemaly, N., Chipaux, M., Barcia, G., Bouis, C. et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 176.
71. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-77.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2021
73. Devinsky, O., Nabbout, R., Miller, I., Laux, L., Zolnowska, M. et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2019; 60(2): 294-302.
74. Scheffer, I. E., Halford, J. J., Miller, I., Nabbout, R., Sanchez-Carpintero, R. et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62(10): 2505-2517.
75. Salazar, T. D., Berg, A., Danese, S. R., Perry, M. S., Meskis, M. A. et al. Seizure-Related Outcomes With Real-World Use of Cannabidiol (CBD) in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: BECOME, A Caregiver Survey (P13-8.006). *Neurology* 2022; 98(18 Supplement): 884.
76. Berg, A., Perry, M. S., Salazar, T. D., Meskis, M. A., Danese, S. et al. Non-Seizure Related Outcomes With Real-World Use of Cannabidiol (CBD) in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: BECOME, A Caregiver Survey (P1-8.003). *Neurology* 2022; 98(18 Supplement): 887.
77. AWMF, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Holtkamp, M., May, T., Berkenfeld, R., Bien, C., Coban, I. et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 030/041. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023
78. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), Klepper, J. S1 Leitlinie Ketogene Ernährungstherapien (KET). URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-0211_S1_Ketogene_Diaeten_2022-02.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021
79. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022

80. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN 159, Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

81. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Fenfluramine for treating seizures associated with Dravet syndrome. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta808/resources/fenfluramine-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82613256607429>, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2022

82. Scottish Medicines Consortium (SMC), SMC Advice on new medicines - fenfluramine oral solution (Fintepla®) SMC2569. URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7875/fenfluramine-fintepla-final-sept-2023-for-website.pdf>, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2023

83. Löscher, W., Klein, P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* 2021; 35(9): 935-963.

84. Reddy, D. S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Exp Neurol* 2023; 359: 114237.

85. Gray, R. A., Whalley, B. J. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord* 2020; 22(S1): 10-15.

86. GW Pharmaceuticals plc, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cannabidiol (Epidyolex®) Modul 3 A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4080/2020-10-15_Modul3A_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2020

87. Zogenix GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fenfluramin (Fintepla®) Modul 3 A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4421/2021-02-01_Modul3A_Fenfluramin.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2021

88. Bayat, A., Hjalgrim, H., Moller, R. S. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015; 56(4): e36-9.

89. Wu, Y. W., Sullivan, J., McDaniel, S. S., Meisler, M. H., Walsh, E. M. et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics* 2015; 136(5): e1310-5.

90. Symonds, J. D., Zuberi, S. M., Stewart, K., McLellan, A., O'Regan, M. et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142(8): 2303-2318.
91. Reaven, N. L., Funk, S. E., Lyons, P. D., Story, T. J. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav* 2019; 93: 65-72.
92. Rosander, C., Hallbook, T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(7): 628-633.
93. Bjurulf, B., Reilly, C., Sigurdsson, G. V., Thunstrom, S., Kolbjør, S. et al. Dravet syndrome in children-A population-based study. *Epilepsy Res* 2022; 182: 106922.
94. Pickrell, W. O., Guelfucci, F., Martin, M., Holland, R., Chin, R. F. M. Prevalence and healthcare resource utilization of patients with Dravet syndrome: Retrospective linkage cohort study. *Seizure* 2022; 99: 159-163.
95. Poke, G., Stanley, J., Scheffer, I. E., Sadleir, L. G. Epidemiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy and of Intellectual Disability and Epilepsy in Children. *Neurology* 2023; 100(13): e1363-e1375.
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1021. Cannabidiol (Dravet-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: G20-24. Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4083/2020-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahl_Cannabidiol_D-595.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2021
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1095. Fenfluramin (Dravet-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: G21-06. Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4424/2021-02-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Fenfluramin_D-642.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2021
98. Statistisches Bundesamt (Destatis), Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1687356063174&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421->

0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb, [Aufgerufen am: 21.06.2023]. 2022

99. Statistisches Bundesamt (Destatis), Gesundheit / Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten für das Jahr 2017. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131400, [Aufgerufen am: 18.11.2023]. 2018

100. Statistisches Bundesamt (Destatis), Gesundheit / Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten für das Jahr 2018. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131401, [Aufgerufen am: 18.11.2023]. 2020

101. Statistisches Bundesamt (Destatis), Gesundheit / Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten für das Jahr 2019. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00140902, [Aufgerufen am: 18.11.2023]. 2021

102. Statistisches Bundesamt (Destatis), Gesundheit / Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten für das Jahr 2020. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00140903, [Aufgerufen am: 18.11.2023]. 2022

103. Statistisches Bundesamt (Destatis), Gesundheit / Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten für das Jahr 2021. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00145366, [Aufgerufen am: 18.11.2023]. 2022

104. 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: Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4923/2021-07-15_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-642_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 16.11.2023]. 2021

105. Statistisches Bundesamt (Destatis), Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1687352548957&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>, [Aufgerufen am: 21.06.2023]. 2023

106. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf, [Aufgerufen am: 21.06.2023]. 2022

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 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
In Kombination mit Clobazam (Suspension)	Siehe oben	Kontinuierlich 1–3x täglich	kontinuierlich	365
In Kombination mit Clobazam (Tabletten)	Siehe oben	Kontinuierlich 1–4x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlung mit Epidyolex®

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

Da Epidyolex® laut Zulassung zur Behandlung des DS spezifisch in Kombination mit Clobazam angewendet werden soll [1], wird im Folgenden auch die Behandlung mit Clobazam beschrieben.

Behandlung in Kombination mit Clobazam

Clobazam ist erhältlich als Suspension zum Einnehmen oder in Form von Tabletten. Clobazam in Form von Suspension zum Einnehmen ist dabei insbesondere für jüngere Kinder geeignet, da es eine genauere Dosierung in Bezug auf das Körpergewicht ermöglicht und einfacher einzunehmen ist als Tabletten.

In Form einer Suspension wird Clobazam laut Fachinformation angewendet bei „Epilepsie bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren als Zusatzmedikation [...], wenn die Standardbehandlung mit einem oder mehreren Antikonvulsiva fehlgeschlagen ist. Zur Behandlung von einfacher oder komplexer partieller Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung und zur Behandlung aller Arten von generalisierter Epilepsie (tonisch-klonisch, myoklonisch, Absencen)“ [2]. Die Dosis kann gemäß Fachinformation „einmal täglich oder verteilt auf 2–3 Dosen (bei gleicher Tagesgesamtdosis) eingenommen werden“ [2].

Clobazam in Form von Tabletten wird laut Fachinformation angewendet zur „Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren“ [3]. Die Dosis kann gemäß Fachinformation ungeteilt oder in mehreren Einzeldosen aufgeteilt genommen werden: „Wird die Dosis über den Tag verteilt, sollte der höhere Dosisanteil am Abend eingenommen werden. Dosierungen bis zu 30 mg Clobazam können auch als abendliche Einmalgabe verordnet werden“ [3]. Da in der Fachinformation keine weiteren Angaben zur Applikationshäufigkeit gemacht werden und die maximale Dosis 80 mg (entsprechend 4x 20 mg Tabletten) darstellt, wird davon ausgegangen, dass die Clobazam Tabletten auf 1–4 tägliche Verabreichungen aufgeteilt werden.

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Die Behandlung der Patienten mit weiteren ASM ist patientenindividuell unterschiedlich, da die behandelnden Ärzte auf patientenindividueller Basis die Auswahl, Anzahl, sowie Dosierung der begleitenden ASMs bestimmen. Dementsprechend ist eine pauschale Aussage über die Anwendung der weiteren ASMs nicht möglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	Kontinuierlich 2x täglich	365
In Kombination mit Clobazam (Suspension, Tabletten)	Siehe oben	Kontinuierlich 1–3x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	365	5 mg/kg, 2x täglich; (10 mg/kg/Tag) ^a DDD: 700 mg/Tag	51.465–281.050 mg (511–2.810,5 ml; 5,11–28,105x 100 ml Flaschen) DDD: 255.500 mg (2.555 ml; 25,55x 100 ml Flaschen)
In Kombination mit Clobazam (Suspension)	Siehe oben	365	Kinder: 0,3–1 mg/kg KG/Tag Erwachsene: 60 mg/Tag DDD: 20 mg/Tag	1.543,95–21.900 mg (766,5–10.950 ml; 5,11–73x 150 ml Flaschen) DDD: 7.300 mg (3.650 ml; 24,33x 150 ml Flaschen)
In Kombination mit Clobazam (Tabletten)	Siehe oben	365	Kinder: 0,3–1 mg/kg KG/Tag Erwachsene: 80 mg/Tag DDD: 20 mg/Tag	1.543,95–29.200 mg (91,25–1.460x 20 mg Tabletten; 1,825–29,2x Packung mit jeweils 50 Tabletten) DDD: 7.300 mg (365x 20 mg Tabletten; 7,3x Packung mit jeweils 50 Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: In Einzelfällen kann die Erhaltungsdosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) auf die maximal empfohlene Dosis von 20 mg/kg/Tag erhöht werden. DDD = Daily Defined Dose.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten, Packungen oder Flaschen ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. 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 antiepileptischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt. Wo gemäß Fachinformation möglich und sinnvoll, wurden auch teilbare Tabletten herangezogen. Bei flüssigen Formulierungen wurde gemäß den Graduierungen der Applikationsspritzen auf eine messbare Anzahl an Millilitern gerundet.

Die Dosierung von Antiepileptika hängt in vielen Fällen vom Körpergewicht der Patienten ab. Daraus ergeben sich Unterschiede im Jahresverbrauch bei Kindern und Erwachsenen. Zur Berechnung der Spanne des Jahresverbrauchs wurden daher, gemäß der Zulassung von Epidyolex® zur Behandlung von Patienten ab 2 Jahren, 2-jährige Patienten als Untergrenze und erwachsene Patienten als Obergrenze verwendet. Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurde die jeweils niedrigste Dosierung auf die 2-jährigen Kinder zur Bestimmung der Untergrenze und die jeweils höchste Dosierung auf die erwachsenen Patienten zur Bestimmung der Obergrenze angewendet.

Zur Berechnung der Dosierung anhand des Körpergewichts werden Daten der deutschen Bevölkerung (Mikrozensus 2017) laut der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes verwendet [4]. Dabei wird von einem Referenzgewicht von 77 kg für Erwachsene und von 14,1 kg für 2-jährige Kinder ausgegangen [4]. Zusätzlich werden die Kosten anhand der Daily Defined Dose (DDD) gemäß der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 berechnet [5].

Behandlung mit Epidyolex®

Innerhalb der Fachinformation wird unabhängig vom Alter der DS-Patienten eine Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag genannt, die ebenfalls von der EMA empfohlen wird [1, 6]. Die Erhaltungsdosis kann nach individuellem klinischem Ansprechen und der Verträglichkeit auf max. 20 mg/kg/Tag erhöht werden [1]. Da eine Erhöhung der Erhaltungsdosis Einzelfällen entspricht, wird für die Berechnung der Verbrauchsspanne die Standard-Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen. Die DDD beträgt 700 mg und bezieht sich auf einen 70 kg schweren Erwachsenen mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag [5].

Da die Fachinformation eine Aufteilung der Tagesdosis auf zwei Einzeldosen vorsieht [1], entspricht die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag einer 5 mg/kg/Einzeldosis. Angewendet auf ein Körpergewicht von 14,1 kg für 2-jährige Kinder werden bei

5 mg/kg/Einzeldosis insgesamt 70,5 mg benötigt. Bei einem 77 kg schweren Erwachsenen und einer Einzeldosis von 5 mg/kg werden entsprechend 385 mg benötigt. Die DDD aufgeteilt auf zwei Dosen entspricht 350 mg pro Einzeldosis.

Ein Milliliter Epidyolex® enthält 100 mg CBD [1]. Die beigelegten Applikationsspritzen ermöglichen eine Abmessung mit einer Genauigkeit bis zu 0,05 ml. Somit werden 0,70 ml für 70,5 mg (2-jährige Kinder), 3,85 ml für 385 mg (Erwachsene) und 3,5 ml für 350 mg (DDD) benötigt. Bei zwei Einzeldosen pro Tag entspricht dies einem insgesamten Tagesverbrauch von 141 mg bzw. 1,40 ml (2-jährige Kinder), 770 mg bzw. 7,7 ml (Erwachsene) und 700 mg bzw. 7 ml (DDD). Bei 365 Tagen Behandlung resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 51.465 mg bzw. 511 ml (2-jährige Kinder), 281.050 mg bzw. 2.810,5 ml (Erwachsene) und 255.500 mg bzw. 2.555 ml (DDD).

Eine Flasche Epidyolex® beinhalten 100 ml [1]. Für 511 ml (2-jährige Kinder) werden daher 5,11 Flaschen benötigt, für 2.810,5 ml (Erwachsene) 28,105 Flaschen und für 2.555 ml (DDD) 25,55 Flaschen. Somit ergibt sich eine Spanne von 51.465–281.050 mg, 511–2.810,5 ml und 5,11–28,105 Flaschen für Epidyolex®. Im Einzelfall kann der maximale Jahresverbrauch durch eine Verdopplung der Dosierung von 10 mg/kg/Tag auf 20 mg/kg/Tag auf 56,21 Flaschen (Erwachsene) erhöht werden.

Behandlung in Kombination mit Clobazam

Laut den Fachinformationen können Dosen bis zu 30 mg als Einmalgabe verabreicht werden, während Dosen >30 mg auf 2–3 Einzeldosen pro Tag aufgeteilt werden sollen [2, 3].

Die Dosierung von Clobazam bei Kindern beträgt unabhängig von der Darreichungsform 0,3–1 mg/kg/Tag [2, 3]. Daher wird zur Bestimmung der unteren Grenze der Spanne des Jahresverbrauchs eine Dosierung von 0,3 mg/kg/Tag auf 2-jährige Patienten angewandt. Dies entspricht bei einem Gewicht von 14,1 kg einer Einmaldosis von 4,23 mg pro Tag. Für die Obergrenze wird die in den Fachinformationen angegebene maximale Dosierung für Erwachsene von 60 mg (Suspension zum Einnehmen) [2] und 80 mg (Tabletten) [3] angewendet. Da die max. Dosierung für Erwachsene 30 mg überschreitet, wird sie auf mehrere Einzeldosen pro Tag verteilt. Die DDD beträgt 20 mg und kann als Einmaldosis eingenommen werden, da sie unter 30 mg liegt [5].

Clobazam Suspension zum Einnehmen

Ein Milliliter Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Clobazam [2]. Die beigelegten Applikationsspritzen ermöglichen eine Abmessung mit einer Genauigkeit bis zu 0,1 ml. Basierend darauf beträgt der tägliche Verbrauch von Clobazam 2,1 ml für 4,23 mg (2-jährige Kinder; tägliche Einzeldosis), 30 ml für 60 mg (Erwachsene; aufgeteilt auf 2–3 Einzeldosen mit je 20–30 mg bzw. 10–15 ml pro Einzeldosis) und 10 ml für 20 mg (DDD, tägliche Einzeldosis). Bei 365 Tagen Behandlung resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 1.543,95 mg bzw. 766,5 ml (2-jährige Kinder), 21.900 mg bzw. 10.950 ml (Erwachsene) und 7.300 mg bzw. 3.650 ml (DDD).

Eine Flasche Clobazam Suspension zum Einnehmen beinhaltet 150 ml [1]. Für 766,5 ml (2-jährige Kinder) werden daher 5,11 Flaschen benötigt, für 10.950 ml (Erwachsene) 73 Flaschen und für 3.650 ml (DDD) 24,33 Flaschen. Somit ergibt sich eine Spanne von 1.543,95–21.900 mg, 766,5–10.950 ml und 5,11–73 Flaschen für die Clobazam Suspension zum Einnehmen.

Clobazam Tabletten

Eine Tablette enthält entweder 10 mg oder 20 mg Clobazam. Beide Varianten können in 5 mg große Dosen geteilt (10 mg Tablette) bzw. geviertelt (20 mg Tablette) werden [3]. Im Folgenden wird die höhere Dosierung von 20 mg pro Tablette für die weiteren Berechnungen verwendet. Basierend darauf beträgt der tägliche Verbrauch von Clobazam 0,25 Tabletten für 4,23 mg (2-jährige Kinder; tägliche Einzeldosis), 4 Tabletten für 80 mg (Erwachsene; aufgeteilt auf 4 Einzeldosen mit je einer Tablette) und 1 Tablette für 20 mg (DDD, tägliche Einzeldosis). Bei 365 Tagen Behandlung resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 1.543,95 mg bzw. 91,25 Tabletten (2-jährige Kinder), 29.200 mg bzw. 1.460 Tabletten (Erwachsene) und 7.300 mg bzw. 365 Tabletten (DDD).

Die größte und wirtschaftlichste Packung Clobazam beinhaltet 50 Tabletten [3]. Für 91,25 Tabletten (2-jährige Kinder) werden 1,825 Packungen mit jeweils 50 Tabletten benötigt, für 1.460 Tabletten (Erwachsene) entsprechend 29,2 Packungen und für 365 Tabletten (DDD) 7,3 Packungen. Somit ergibt sich eine Spanne von 1.543,95–29.200 mg, 91,25–1.460 Tabletten mit 20 mg und 1,83–29,2 Packungen mit 50 Tabletten für die Clobazam Tabletten.

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Die Behandlung der Patienten mit weiteren ASM ist patientenindividuell unterschiedlich, da die behandelnden Ärzte auf patientenindividueller Basis die Auswahl, Anzahl, sowie Dosierung der begleitenden ASMs bestimmen. Dementsprechend ist eine pauschale Aussage über die Anwendung der weiteren ASMs nicht möglich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Epidyolex®	Epidyolex® 100 mg/ml orale Lösung 1x 100 ml Flasche (PZN 15609907): 1.228,84 € 3x 100 ml Flasche (PZN 18372222): 3.598,70 €	1.178,69 € 3.452,25 €
In Kombination mit Clobazam (Suspension)	Clobazam Syri Pharma® 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen: 1x 150 ml (PZN 15882218): 177,14 €	154,15 €
In Kombination mit Clobazam (Tabletten)	Gelistete Festbeträge: 50x 10 mg: 19,22 € 50x 20 mg: 23,92 €	19,22 € 23,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Patientenindividuell unterschiedlich	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-12 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Epidyolex® auf Basis der im Jahr 2023 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt. Gemäß § 130 Abs. 1a SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € kalkuliert [7]. Der Herstellerrabatt beträgt nach § 130a Abs. 1b SGB V im Jahr 2023 12 % des Herstellerabgabepreises (netto) [7]. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a SGB V [7] wie folgt berechnet:

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

Die Kosten für 100 mg/ml Epidyolex betragen als Apothekenabgabepreis für eine 100 ml Flasche 1.228,84 € und für 3x 100 ml 3.598,70 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>), Stand 15.11.2023. Zu berücksichtigen sind nach § 130a Abs. 1b SGB V der Herstellerrabatt in Höhe von 12 % des Herstellerabgabepreises (netto) und nach § 130 Abs. 1a

SGB V ein Apothekenabschlag von 2,00 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Somit ergeben sich für Epidyolex® Kosten für die GKV in Höhe von:

1x 100 ml Packung: $1.228,84 \text{ €} - 2,00 \text{ €} - 48,15 \text{ €} = 1.178,69 \text{ €}$

3x 100 ml Packung: $3.598,70 \text{ €} - 2,00 \text{ €} - 144,45 \text{ €} = 3.452,25 \text{ €}$

Analog wurden die Kosten für die GKV für die anderen Arzneimittel berechnet. Patientenzuzahlungen wurden dabei durchgängig nicht berücksichtigt. Festbeträge wurden – wo verfügbar – entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet. Die verbindlichen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge zum Stand 01.11.2023 – und nicht der Abgabepreis eines eventuell günstigeren Fertigarzneimittels – angegeben [8].

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 3-13 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 3-13: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	Überwachung der Leberfunktion: GOP 32058 (Bilirubin gesamt) GOP 32069 (GOT ^a) GOP 32070 (GPT ^b)	Max. 4 pro Jahr	Max. 4 pro Jahr
In Kombination Clobazam (Suspension, Tabletten)	Siehe oben	Überwachung der Leberfunktion: siehe Epidyolex® Überwachung der Nierenfunktion: GOP 32067 (Kreatinin)	Max. 4 pro Jahr	Max. 4 pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: entspricht Aspartataminotransferase (AST) b: entspricht Alaninaminotransferase (ALT) c: In der Fachinformation von Clobazam aufgeführte Kontrollen zur Leberfunktion werden nicht gesondert aufgeführt, da diese bereits mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Epidyolex® abgedeckt sind.</p> <p>GKV = gesetzliche Krankenversicherung; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation von Epidyolex® sieht vor, dass eine regelmäßige Überwachung der Serumtransaminasen (Alaninaminotransferase [ALT] und/oder Aspartataminotransferase [AST]) und der Gesamtbilirubinwerte durchgeführt wird [1]. Die Werte der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubins sollen vor der Behandlung mit Epidyolex®, sowie nach 1, 3 und 6 Monaten nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung und anschließend in regelmäßigen, undefinierten Abständen untersucht werden [1]. Für die Berechnungen wird von max. 4 Überprüfungen der Werte pro Jahr ausgegangen.

Die Fachinformationen von Clobazam (Suspension, Tabletten) sehen bei einer Langzeitbehandlung eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion vor [2, 3]. Die Leberfunktion kann analog zu Epidyolex® durch die Überwachung der Serumtransaminasen und der Gesamtbilirubinwerte überwacht werden. Die Nierenfunktion wird anhand des Kreatininspiegels im Blut gemessen und unter Berücksichtigung des Geschlechts und des Körpergewichts mithilfe einer Formel in die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate umgerechnet [9].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 32058 (Bilirubin gesamt)	0,25 €
GOP 32069 (GOT ^a)	0,25 €
GOP 32070 (GPT ^b)	0,25 €
GOP 32067 (Kreatinin, enzymatisch)	0,40 €
a: entspricht Aspartataminotransferase (AST) b: entspricht Alaninaminotransferase (ALT)	
GKV = gesetzliche Krankenversicherung; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase	

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

Die Überprüfung der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubinwertes gehören laut den Einheitlichen Bewertungsmaßstab- (EBM)-Katalog zur Kategorie „quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten, auch mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien“ [10]. Die quantitative Bestimmung des Gesamtbilirubins wird durch die Gebührenordnungsposition (GOP) 32058 beschrieben [10]. Die quantitative Bestimmung der AST wird durch die GOP 32069 und die der ALT durch die GOP 32070 beschrieben [10]. Die GOP 32058, 32069 und 32070 werden mit Gesamtkosten von jeweils 0,25 € je Untersuchung angegeben [10].

Für die in der Fachinformation von Clobazam vorgesehene Nierenfunktion kann die Kreatinin-Konzentration im Plasma bestimmt werden. Diese wird durch GOP 32067 abgebildet und die Gesamtkosten betragen 0,40 € pro Untersuchung [10].

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	GOP 32058 (Bilirubin gesamt)	Max. 1,00 €
		GOP 32069 (GOT ^a)	Max. 1,00 €
		GOP 32070 (GPT ^b)	Max. 1,00 €
In Kombination mit Clobazam (Suspension, Tabletten) ^c	Siehe oben	GOP 32067 (Kreatinin, enzymatisch)	Max. 1,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: entspricht Aspartataminotransferase (AST) b: entspricht Alaninaminotransferase (ALT) c: In der Fachinformation von Clobazam aufgeführte Kontrollen zur Leberfunktion werden nicht gesondert aufgeführt, da diese bereits mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Epidyolex® abgedeckt sind. GKV = gesetzliche Krankenversicherung; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Epidyolex ^{®a}	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	5.880,33 € - 32.341,83 € ^b (DDD: 29.401,66 €)	Max. 3,00 €	Keine	5.883,33 € - 32.344,83 € (DDD: 29.404,66 €)
In Kombination mit Clobazam (Suspension)	Siehe oben	787,71 € - 11.252,95 € (DDD: 3.750,98 €)	Max. 1,60 € ^c	Keine	789,31 € - 11.254,55 € (DDD: 3.752,58 €)
In Kombination mit Clobazam (Tabletten)	Siehe oben	43,65 € - 698,46 € (DDD: 174,62 €)	Max. 1,60 € ^c	Keine	45,25 € - 700,06 € (DDD: 176,22 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich			
a: Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Packungsgröße mit 3x 150 ml verwendet.					
b: In Einzelfällen kann eine Dosiserhöhung von 10 mg/kg/Tag auf 20 mg/kg/Tag angewendet werden. Dementsprechend betragen die maximalen Jahrestherapiekosten in Einzelfällen 64.683,66 € €.					

c: In der Fachinformation von Clobazam aufgeführte Kontrollen zur Leberfunktion werden nicht gesondert aufgeführt, da diese bereits mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Epidyolex® abgedeckt sind.

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.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Epidyolex® kontraindiziert bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels haben (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 6.1). Eine weitere Kontraindikation von Epidyolex® besteht bei Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache oder oberen Normgrenze (ULN, Upper limit of normal) übersteigen und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4) [1].

Aus den Gegenanzeigen ist keine Änderung des Versorgungsanteils mit Epidyolex® zu erwarten.

Patientenpräferenzen

Zu dem vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Informationen zu Patientenpräferenzen vor.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es liegen Daten zum deutschen Versorgungskontext aus der deutschen Kohorte der DISCUSS Studie vor [11]. Zum Zeitpunkt der Studie im Jahr 2016 wurden 39,7 % der DS-Patienten mit Clobazam behandelt [11]. Weitere Publikationen von Schubert-Bast et al. (2019, 2022) berichten mit 34 % und 41 % ähnliche Anteile an DS-Patienten, die mit Clobazam behandelt werden [12]. Es ist nicht bekannt, wie sich dieser Anteil seit der Markteinführung von Epidyolex® verändert hat, da Patienten mit therapieresistenter Epilepsie auf die Kombination von Clobazam und Epidyolex® neu eingestellt werden konnten.

Therapieabbrüche

Innerhalb der Zulassungsstudien GWEP1332B und GWEP1424 kam es in den Epidyolex®-Behandlungsarmen bei bis zu 6,7 % der Patienten zu einem Therapieabbruch [13, 14]. Daher könnten bis zu 93,3 % der für die Behandlung mit Epidyolex® in Frage kommenden Patienten dauerhaft eine Therapie mit Epidyolex® in Anspruch nehmen.

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.

Aufgrund der in Abschnitt 3.3.6 dargestellten Versorgungsanteile ist nicht davon auszugehen, dass sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten Änderungen ergeben.

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.

Für die Angaben zur Dosierung und Anwendung der Arzneimittel wurden die aktuellen Versionen der jeweiligen Fachinformationen, sowie offiziellen Quellen der Zulassungsbehörden herangezogen [1-3].

Zur Berechnung der gewichtsabhängigen Dosierungen wurden durchschnittliche Körpermaße der deutschen Bevölkerung (Mikrozensus 2017) aus öffentlich zugänglichen Quellen verwendet [4]. Die DDD wurde der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 entnommen [5].

Die Preise der Arzneimittel wurden der LauerTaxe (Stand 15.11.2023) oder der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbandes entnommen [8]. Die GOP wurden dem EBM (4. Quartal 2023, Stand 29.09.2023) entnommen [10].

Informationen zum deutschen Versorgungskontext wurden in einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert [11-15].

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. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 04.07.2023

2. Syri Pharma Limited, Desitin Arzneimittel GmbH Clobazam Syri Pharma® 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Fachinformation 2021.

3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Frisium®. Fachinformation 2020.

4. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe), Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=87481791&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=67086272&p_version=3&p_dim=D.002&p_dw=3246&p_direction=drill, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 02.08.2023]. 2023

6. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR - Public assessment report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2019

7. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 9 des Gesetzes vom 16. August 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 217) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbetragee-und-Zuzahlungen/Festbetragee/node.html>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 01.11.2023
9. MSD Manual, Chung, P. H. Nierenfunktionstests. URL: <https://www.msmanuals.com/de-de/heim/nieren-und-harnwegserkrankungen/diagnose-von-erkrankungen-der-nieren-und-harnwege/nierenfunktionstests>, [Aufgerufen am: 03.08.2023]. 2022
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2023.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand: 4. Quartal 2023
11. Strzelczyk, A., Lagae, L., Kurlemann, G., Flege, S., Bast, T. et al. Klinische Charakteristika und Lebensqualität beim Dravet-Syndrom: Ergebnisse der deutschen Kohorte des „Dravet syndrome caregiver survey“ (DISCUSS). Monatsschrift Kinderheilkunde 2021.
12. Schubert-Bast, S., Wolff, M., Wiemer-Kruel, A., von Spiczak, S., Trollmann, R. et al. Seizure management and prescription patterns of anticonvulsants in Dravet syndrome: A multicenter cohort study from Germany and review of literature. *Epilepsy Behav* 2019; 98(Pt A): 88-95.
13. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A. et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(5): 613-621.
14. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21): 2011-2020.
15. Schubert-Bast, S., Kay, L., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2022; 126: 108442.

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.

Die folgende Beschreibung wurde aus der aktuellen European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation (Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Epidyolex entnommen [1]. Es wurden die Abschnitte 4.1-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4, und 6.6 berücksichtigt.

Anwendungsgebiete

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

Epidyolex[®] wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

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 LGS and DS

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

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

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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4).

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

Tabelle 3-17: 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/Tag (20 mg/kg/Tag)	zweimal täglich 12,5 mg/kg/Tag (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.

Besondere Patientengruppen

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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Dosititration sollte entsprechend den Angaben in der nachstehenden Tabelle durchgeführt werden.

Tabelle 3-18: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung

Einschränkung der Leberfunktion	Anfangsdosis bei LGS, DS und TSC	Erhaltungsdosis 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 5.2).

Die orale Einnahme wird empfohlen; falls erforderlich ist die enterale Anwendung über nasogastrale und gastrostomische Sonden akzeptabel.

Weitere Informationen zur Verwendung von Ernährungssonden siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Dosisverringern 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.5).

Somnolenz und Sedierung

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

Erhöhte Anfallshäufigkeit

Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter der Behandlung mit Cannabidiol zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Anfallshäufigkeit kommen, was möglicherweise eine Dosisanpassung von Cannabidiol und/oder den gleichzeitig angewendeten Antiepileptika oder ein Absetzen von Cannabidiol erforderlich macht, falls das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist. In den klinischen Phase-3-Studien, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8 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 CYP3A4/2C19-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 Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase (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 Dosisverringerng 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, Stiripentol und Everolimus 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4).

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

Stiripentol

Als Cannabidiol in einer Studie mit gesunden Probanden mit Stiripentol kombiniert wurde, kam es zu einem Anstieg der Stiripentolwerte von 28 % bei der höchsten gemessenen Plasmakonzentration (C_{\max}) und 55 % bei der AUC. Bei den Patienten waren die Auswirkungen jedoch geringer, mit einem Anstieg der Stiripentolspiegel von 17 % bei C_{\max} 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.

Everolimus

Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol (zweimal täglich 12,5 mg/kg) mit dem P-gp- und CYP3A4-Substrat Everolimus (5 mg) in einer Studie mit gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der Everolimus-Exposition um das etwa 2,5-Fache sowohl bei C_{\max} als auch bei AUC. Als Mechanismus für diese Wechselwirkung wird eine Hemmung des intestinalen P-gp-Effluxes vermutet, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Everolimus führt, da Cannabidiol die Midazolam-Exposition in einer anderen Interaktionsstudie nicht beeinflusste. Die Halbwertszeit von Everolimus wurde nicht beeinflusst, wodurch das Fehlen systemischer hemmender Effekte von Cannabidiol auf die P-gp- und CYP3A4-Aktivität bestätigt wird. Wenn Cannabidiol bei Patienten, die Everolimus einnehmen, eingeleitet wird, müssen die therapeutischen Wirkstoffspiegel von Everolimus überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Bei der Einführung von Everolimus bei Patienten, die eine gleichbleibende Dosis Cannabidiol einnehmen, wird eine niedrigere Anfangsdosis von Everolimus empfohlen, bei gleichzeitiger Überwachung der therapeutischen Wirkstoffspiegel.

Potenzielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

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

In-vivo-Daten aus der Verabreichung von Cannabidiol (zweimal täglich 750 mg) zeigten bei kontinuierlicher Einnahme der Erhaltungsdosis und gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Koffein (200 mg), einem empfindlichen CYP1A2-Substrat, eine im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Koffein um 15 % erhöhte Koffein-Exposition bei C_{\max} 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 Dosisverringerng in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der potenziellen Hemmung der Enzymaktivität sollte eine Dosisverringerng 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 Dosisverringerng der Substrate kann erforderlich sein, wenn Cannabidiol gleichzeitig mit den Substraten dieser UGTs verabreicht wird.

Empfindliche P-gp-Substrate bei oraler Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol mit oral angewendetem Everolimus, einem P-gp- und CYP3A4-Substrat, hat die Bioverfügbarkeit von Everolimus erhöht, was wahrscheinlich auf die Hemmung des intestinalen P-gp-Effluxes von Everolimus zurückzuführen ist. Die Exposition anderer oral verabreichter empfindlicher P-gp-Substrate (z. B. Sirolimus, Tacrolimus, Digoxin) kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol erhöhen. Sowohl eine therapeutische Arzneimittelüberwachung als auch eine Dosisreduktion anderer P-gp-Substrate sollten in Betracht gezogen werden, wenn diese oral und gleichzeitig mit Cannabidiol angewendet werden sollen.

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-Einzelhöchstosis (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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8).

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 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.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 12 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es können nasogastrale Sonden aus Silikon mit einer Länge von mindestens 50 cm und höchstens 125 cm und einem Durchmesser von mindestens 5 Ch und höchstens 12 Ch verwendet werden. Nasogastrale Sonden aus Silikon, die 50 cm oder kürzer sind und einen Durchmesser von 5 Ch oder weniger haben, sollten nicht verwendet werden. Magensonden aus Silikon mit einer Länge von 0,8 bis 4 cm und einem Durchmesser von 12 Ch bis 24 Ch können verwendet werden. Sonden aus Polyvinylchlorid und Polyurethan sollten nicht verwendet werden.

Nach der Anwendung sollte die enterale Ernährungssonde mindestens einmal mit Wasser, das Raumtemperatur hat, gespült werden. Wenn mehr als ein Arzneimittel angewendet wird, sollte die Sonde zwischen den einzelnen Arzneimittel-Gaben gespült werden. Es wird empfohlen, dass das Spülvolumen etwa das 5-Fache des Vorfüllvolumens der Sonde beträgt (dabei mindestens 3 ml bei den kürzesten/dünnsten Sonden und höchstens 20 ml bei den längsten/dicksten Sonden). Bei Patienten mit Flüssigkeitsrestriktion muss das Spülvolumen unter Umständen angepasst werden. Enterale Sonden mit ENFit®-Anschlüssen erfordern die Verwendung von ENFit-kompatiblen Spritzen und Flaschenadaptern. Zur Maximierung der Dosierungsgenauigkeit sollten 1-ml-Spritzen für Dosen ≤ 1 ml verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen 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.

Aus Anhang IIB der EPAR-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [1].

Im Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist dazu geschrieben [1]: „Die Behandlung mit Epidyolex® sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.“

Aus Anhang IIC der EPAR-Produktinformation ergeben sich folgende sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen [1]:

- 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.

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

Es bestehen 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.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID der EPAR-Produktinformation genannt [1]:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt 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 durch.

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).

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

Es bestehen 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.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-RMP beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind, sind in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Bedeutende identifizierte Risiken		
Hepatozelluläre Schädigung	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> Spezifisch erhöhte Pharmakovigilanz-Nachverfolgung von Nebenwirkungen und Arzt-zu-Arzt Nachverfolgungsprozess zur Weiterverfolgung von Berichten zu signifikanten Transaminase-Erhöhungen. Interner medizinischer Begutachtungsausschuss für die beschleunigte Überprüfung wichtiger Fälle. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalelem CSR Juni 2026.
Somnolenz und Sedierung	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalelem CSR Juni 2026.
Lethargie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalelem CSR Juni 2026.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Pneumonie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten <ul style="list-style-type: none"> Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung zu berichteten Pneumonien Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Hautausschlag und Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten <ul style="list-style-type: none"> Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung zu berichteten Hautausschlägen und Überempfindlichkeitsreaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Bedeutende potenzielle Risiken		
Suizidalität	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Verschlechterung der Krampfanfälle	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung SmPC Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung SmPC Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Aggression	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen • Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalelem CSR Juni 2026.
Euphorie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften • Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalelem CSR Juni 2026.
Einfluss auf kognitive Entwicklung	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalelem CSR Juni 2026.
Harnverhalt	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalelem CSR Juni 2026.
Fehlende Informationen		
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Aktivitäten beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Europäisches und internationales Register für antiepileptische Medikamente und Schwangerschaft • Nordamerikanisches Antiepileptikum Register für Schwangere
Langzeit-Sicherheit	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtig 	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalelem CSR Juni 2026.
CSR = Clinical Study Report; SmPC = Summary of product characteristics		

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

Es 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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen 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.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Quellen zugrunde: der EPAR [2], die EPAR Produktinformation (Anhang I) [1] und die Zusammenfassung des Risk Management Plans (EU RMP) [3].

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. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 04.07.2023

2. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR - Public assessment report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2019

3. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR - Risk-management-plan summary. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

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 3-20: 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)
	keine	n. a.	n. a.
n. a. = nicht anwendbar			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist der 04.07.2023 [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.

Für die Anwendung des Arzneimittels sind entsprechend der Fachinformation keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen erforderlich, welche bisher nicht oder nicht vollständig im gültigen EBM abgebildet sind.

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

Es wurde die EBM-Version vom 4. Quartal 2023 (Stand 29.09.2023) 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. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 04.07.2023

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2023.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand: 4. Quartal 2023