



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-351 Cannabidiol

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

Cannabidiol [zur Behandlung des Dravet-Syndroms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Nicht angezeigt

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

Für Anfälle im Zusammenhang mit dem Dravet Syndrom:

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

Im Anwendungsgebiet Epilepsie:

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: AMice-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-351 (Cannabidiol)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten Cochrane-Reviews vor.

3.2 Systematische Reviews

Lattanzi S et al., 2020 [2]

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

Siehe auch:

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with DS and seizures uncontrolled by concomitant AEDs

Intervention:

- CBD (in addition to an existing AED treatment)

Komparator:

- Placebo (in addition to an existing AED treatment)

Endpunkte:

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

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=3

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

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

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

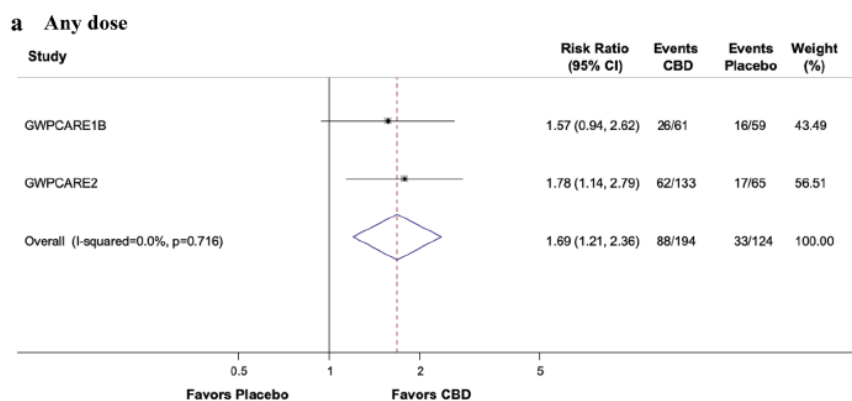
Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Fifty Percent or Greater Reduction in Convulsive Seizure Frequency

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



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

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

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

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

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

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

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

Sharawat IK et al., 2021 [5]

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

Siehe auch:

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Patientinnen und Patienten mit DS

Intervention:

- Fenfluramin

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

TABLE 1 Demographic characteristics of included trials

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

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

^aIncluding 31 patients <6 years.

^bIncluding 24 patients <6 years.

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

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

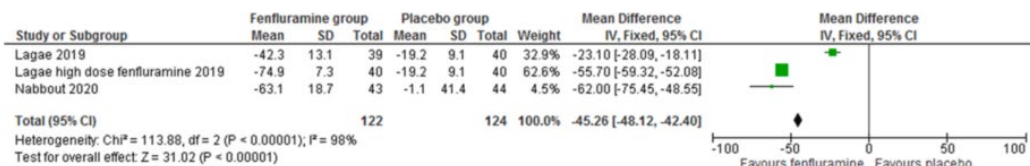


Fig. 2. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in reducing monthly convulsive seizure frequency (in percentage) as compared to baseline.

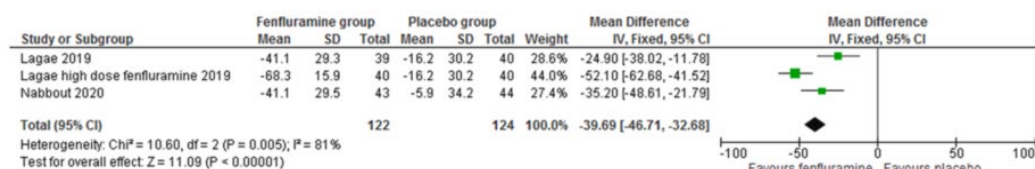


Fig. 3. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in reducing total monthly seizure frequency (in percentage) as compared to baseline.

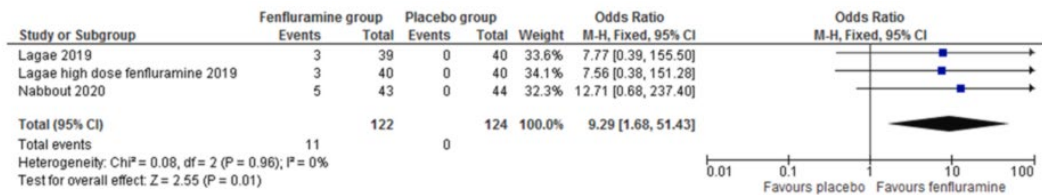


Fig. 4. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in terms of number of patients with complete/near complete seizure freedom.

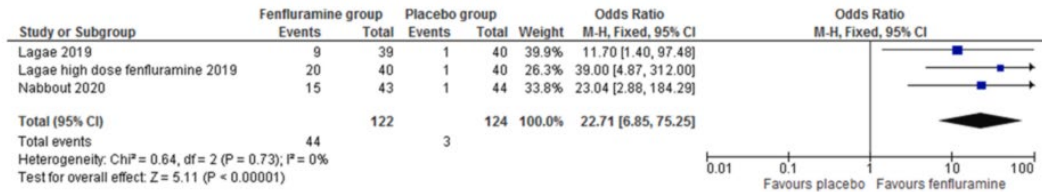


Fig. 5. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of in terms of number of patients with at least 75 % reduction in seizure frequency.

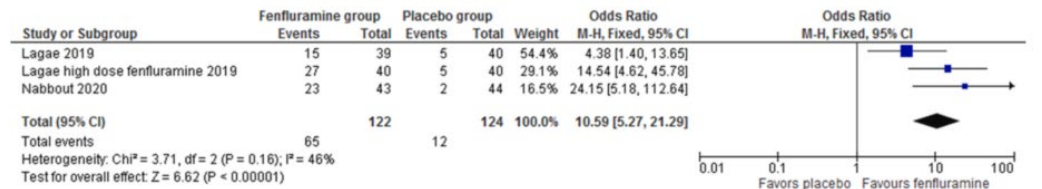


Fig. 6. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in terms of number of patients with at least 50 % reduction in seizure frequency.

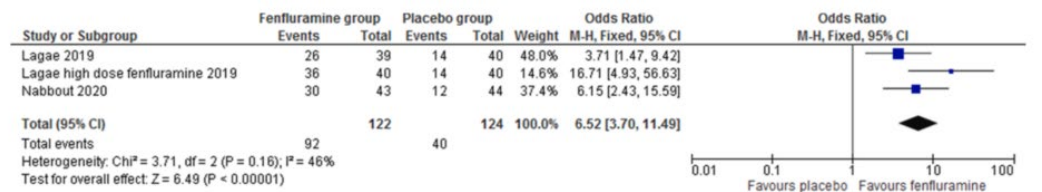


Fig. 7. Meta-analysis forest plot showing pooled estimate for efficacy of fenfluramine in terms of number of patients with at least 25 % reduction in seizure frequency.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.3 Leitlinien

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

Epilepsies in children, young people and adults

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

- All searches were updated on April 2021

LoE/GoR

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

Empfehlungen

First-line treatment

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

Second-line treatment

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

Further treatment options

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

- ketogenic diet
- levetiracetam
- topiramate.

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

Other treatment considerations

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 27.07.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 28.07.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 28.07.2022

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

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

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

Referenzen

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

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

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

Verfahrens-Nr.: 2022-B-351

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

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Das Dravet-Syndrom ist eine seltene entwicklungsbedingte und epileptische Encephalopathie (<i>engl.</i> developmental and epileptic Encephalopathy, kurz DEE), die sich bei vorher gesunden Kindern in der Regel bis zum Alter von 6 bis 12 Monaten manifestiert ^{1,2}. Nach Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) müssen die Anfälle bis zum 20. Lebensmonat aufgetreten sein ³.</p> <p>Hieraus ergibt sich, dass Kinder mit Dravet-Syndrom bis zum Erreichen des 2. Lebensjahres in der Regel mit Valproat und meistens auch mit Clobazam sowie Levetiracetam (dieses wird in der Regel in Unkenntnis des Syndroms eingesetzt und ist erwartungsgemäß unwirksam) behandelt wurden, ohne dass eine Anfallsfreiheit erreicht wurde ⁴.</p> <p>Auf Grund der Anfallsschwere und Therapierefraktärität wird im Verlauf, meist ab dem 2. Lebensjahr eine Zusatztherapie notwendig. Diese erfolgt in der Regel mit zur Behandlung von epileptischen Anfällen (Krampfanfällen) im Zusammenhang mit Dravet Syndrom spezifischen und unspezifische Antikonvulsiva in Kombination ⁵. Keine dieser Therapien ist für jeden Patienten mit Dravet-Syndrom gleichermaßen zweckmäßig.</p>

Zu den spezifisch zugelassenen Medikamenten für das Dravet-Syndrom gehören Stiripentol, Cannabidiol und Fenfluramin². Fenfluramin wurde erst kürzlich zugelassen und hierfür liegen bislang nur wenige Daten vor, so dass uns als Gutachter eine Einschätzung als Vergleichstherapie aktuell nicht möglich ist.

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

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

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

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

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

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

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

Ab dem 2. Lebensjahr erfolgen weitere Zusatztherapien, eine Behandlung mit 3 oder 4 parallel eingesetzten Antikonvulsiva ist eher die Regel⁵. Häufig eingesetzt werden spezifisch zugelassene Medikamente für das Dravet-Syndrom wie Stiripentol, Cannabidiol und Fenfluramin, für letzteres liegen noch wenige Erfahrungen vor, zudem besteht für Fenfluramin aufgrund kardialer Risiken in der Indikation Dravet-Syndrom ein Programm für den kontrollierten Zugang (Anmeldung für Verordner beim BfArM notwendig). Weitere unspezifische, und nicht speziell für das Dravet Syndrom zugelassene Medikamenten, die klinisch eingesetzt werden, sind Kaliumbromid, Topiramat, Zonisamid,

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

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

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

Referenzliste:

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