

Cannabidiol (Dravet-Syndrom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-119

Version: 1.0

Stand: 20.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1724

DOI: 10.60584/A23-119

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cannabidiol (Dravet-Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.12.2023

Interne Projektnummer

A23-119

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-119>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (Dravet-Syndrom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-119>.

Schlagwörter

Cannabidiol, Dravet-Syndrom, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung

Keywords

Cannabidiol, Dravet Syndrome, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ulrich Brandl, Universitätsklinikum Jena

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Lars Beckmann
- Merlin Bittlinger
- Reza Fathollah-Nejad
- Deborah Ingenhag-Reister
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Cannabidiol ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Cannabidiol wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Brandl, Ulrich	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur	I.20
I Anhang A Suchstrategien.....	I.21
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.22

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam	I.6
Tabelle 3: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam	I.11
Tabelle 5: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	I.18

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam (im Folgenden Cannabidiol + Clobazam) als Zusatztherapie im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ^b	<p>patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie^{c, d} soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat, Valproinsäure^e <p>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol, Fenfluramin sowie Bromid spezifisch zugelassen. In Leitlinien werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramamat empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle zugelassen sind.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt zunächst der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden führt er jedoch aus, dass es sich bei den in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um eine pharmakoresistente Population handle, bei der bereits eine patientenindividuelle, bestmögliche Therapie eingesetzt wurde. Daher betrachtet der pU zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch placebokontrollierte Studien als adäquates Studiendesign. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Abweichend dazu hat der pU die Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) identifiziert und schließt diese in seine Bewertung ein. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete RCTs zum Vergleich von Cannabidiol mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bisherigen anfallssuppressiven Basistherapie. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 18 Jahren mit einer klinischen Diagnose des Dravet-Syndroms, deren Anfälle mit ihrer bestehenden anfallssuppressiven Medikation nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Diese Studien sind nicht geeignet einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt jeweils zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam als Zusatztherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cannabidiol + Clobazam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam.

Tabelle 3: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ^b	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^{c, d} soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat, Valproinsäure^e unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol, Fenfluramin sowie Bromid spezifisch zugelassen. In Leitlinien werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramamat empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle zugelassen sind.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von

Cannabidiol festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam (im Folgenden Cannabidiol + Clobazam) als Zusatztherapie im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ^b	<p>patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie^{c, d} soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat, Valproinsäure^e <p>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol, Fenfluramin sowie Bromid spezifisch zugelassen. In Leitlinien werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramamat empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle zugelassen sind.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt zunächst der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden führt er jedoch aus, dass es sich bei den in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um eine pharmakoresistente Population handle, bei der bereits eine patientenindividuelle, bestmögliche Therapie eingesetzt wurde. Daher betrachtet der pU zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch placebokontrollierte Studien als adäquates Studiendesign. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine 12-wöchige Behandlungsdauer anführt. Dabei berücksichtigt der pU nicht, dass die Erhaltungstherapie laut Fachinformation von Cannabidiol frühestens 1 Woche nach Beginn der Behandlung begonnen werden kann. Diese Abweichung hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da keine relevante Studie identifiziert wurde (siehe das nachfolgende Kapitel I 3).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cannabidiol (Stand zum 05.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Cannabidiol (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cannabidiol (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cannabidiol (letzte Suche am 06.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Cannabidiol (letzte Suche am 20.12.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU schließt in seine Bewertung die 2 RCTs GWEP1424 [2] und GWEP1332 (Teil B) [3] ein. Diese Studien waren die Grundlage für die Zulassung von Cannabidiol im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B)

Die Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) haben ein fast identisches Design und werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete RCTs zum Vergleich von Cannabidiol mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bisherigen anfallssuppressiven Basistherapie. Die Studien wurden in den Jahren 2014 – 2018 durchgeführt und sind abgeschlossen. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 18 Jahren mit einer klinischen Diagnose des Dravet-Syndroms, deren Anfälle mit ihrer bestehenden anfallssuppressiven Medikation nicht vollständig kontrolliert werden konnten. In die Studie GWEP1424 wurden 199 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1:1 einer Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, 20 mg/kg/Tag oder einer der beiden Placebogruppen (10 mg/kg/Tag-Dosis-äquivalent oder 20 mg/kg/Tag-Dosis-äquivalent) randomisiert zugeteilt. In die Studie GWEP1332 (Teil B) wurden 120 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag oder Placebo randomisiert zugeteilt. Beide Studien bestanden aus einer 4-wöchigen Baselinephase, in der unter anderem die Anfallshäufigkeit bei den

Patientinnen und Patienten unter ihrer bisherigen anfallssuppressiven Therapie erfasst wurde. Die doppelblinde Behandlungsphase der Studien betrug 14 Wochen, aufgeteilt in eine 2-wöchige Titrationsphase und eine 12-wöchige Erhaltungsphase mit einer anschließenden 10-tägigen Auslaufphase sowie einer 4-wöchigen Nachbeobachtung. Primärer Endpunkt der Studien war die Veränderung der Anzahl der konvulsiven Krampfanfälle gegenüber der Baselinephase.

In die Studien wurden Patientinnen und Patienten mit jeglicher anfallssuppressiver Begleitmedikation eingeschlossen. Gemäß Fachinformation darf Cannabidiol im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Verbindung mit Clobazam angewendet werden [4]. Für das Dossier legt der pU daher jeweils eine Teilpopulation der Studien vor, deren anfallssuppressive Therapie Clobazam umfasste (GWEP1424: N = 126; GWEP1332 [Teil B]: N = 78).

Anfallssuppressive Basistherapie in den Studien

Gemäß Einschlusskriterien beider Studien sollte die aktuelle anfallssuppressive Therapie aus ≥ 1 verschiedenen Medikamenten bestehen, deren Dosierung bereits mindestens 4 Wochen vor dem Screening stabil gewesen sein musste und während der 4-wöchigen Baselinephase, und während der gesamten Studiendauer nicht verändert werden durfte. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen waren jeweils 4 Wochen vor Studienbeginn und während des gesamten Studienverlaufs nicht erlaubt. Die Einnahme von Notfallmedikamenten war zulässig. Ebenso sollten nicht medikamentöse Maßnahmen wie eine ketogene Diät oder Vagusnervstimulation bereits 4 Wochen vor Studieneinschluss und während des gesamten Studienverlaufs in einem stabilen Regime beibehalten werden. Die Aufnahme einer ketogenen Diät oder eine Vagusnervstimulation war während der Studie verboten. Die Patientinnen und Patienten sollten laut Einschlusskriterium der Studien in der Baselinephase von 28 Tagen trotz ihrer bisherigen anfallssuppressiven Therapie mindestens 4 konvulsive Krampfanfälle gehabt haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen bekannt sind, unter Auswahl von 8 verschiedenen anfallssuppressiven Wirkstoffen bestimmt (siehe Tabelle 4). Die Therapie soll nach Wahl der Studienärztin bzw. des Studienarztes in Abhängigkeit von Basis- und Vortherapie(n) sowie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Der G-BA weist zusätzlich darauf hin, dass in den eingeschlossenen Studien darauf zu achten ist, dass die patientenindividuelle Auswahl der anfallssuppressiven Zusatztherapie vor der Randomisierung erfolgt und durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). Darüber hinaus sieht der G-BA die

unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.

Abweichend hiervon wurde in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen, die nicht verändert werden durfte. Als Kontrolle wurde in der Vergleichsgruppe lediglich Placebo gegeben, obwohl die Anfälle der Patientinnen und Patienten gemäß der Einschlusskriterien der Studien durch die aktuelle Basistherapie unzureichend kontrolliert waren. Eine Anpassung der Therapie nach individuellen Kriterien wie Anfallshäufigkeit, Vortherapien, Nebenwirkungen und Kontraindikationen war verboten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit in keiner der vom pU vorgelegten Studien umgesetzt.

Aus Sicht des pU wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) hingegen umgesetzt, da es sich bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um eine pharmakoresistente Population gehandelt habe und eine weitere Anpassung der bestehenden anfallssuppressiven Therapie nicht möglich gewesen sei. Er begründet dies damit, dass zum einen bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten bereits eine Therapieeskalation stattgefunden habe, die – gemessen an den Empfehlungen zu Therapien der letzten Linie der aktuellen Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [5] – keine weitere Optimierung mehr ermögliche. Zum anderen gehe die individuelle Pharmakoresistenz der Probanden weit über die Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) für das Vorliegen einer Pharmakoresistenz hinaus (das Versagen von mind. 2 anfallssuppressiven Medikamenten bei adäquatem Einsatz) [6]. Diese Einschätzung ist nicht sachgerecht. Der pU macht in Modul 4 A seines Dossiers zwar sowohl Angaben zu anfallssuppressiven Therapien in der Historie als auch zu bestehenden anfallssuppressiven Therapien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Es fehlen jedoch Angaben dazu, warum bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Therapieoption mehr dargestellt haben. Aus den vorliegenden Angaben ergeben sich keine Hinweise, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht mehr für eine individuelle anfallssuppressive Zusatztherapie infrage gekommen wären bzw. keine Option der Optimierung mehr bestand. Bezogen auf die Argumentation des pU im Hinblick auf Therapien der letzten Linie wird beispielsweise gemäß der Leitlinie des NICE [5] Kaliumbromid empfohlen, sofern andere Therapien nicht erfolgreich waren. Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nur maximal 2,4 % der Patientinnen und Patienten in der Studie GWEP1424 und maximal 10,5 % in der Studie GWEP1332 (Teil B) Bromid erhalten haben. Vor Einschluss in die Studie erhielten maximal 4,5 % der Patientinnen und Patienten in der Studie GWEP1424 und 0 % in der Studie GWEP1332 (Teil B) Bromid. Die Angaben beziehen sich jeweils auf die vom pU vorgelegte Teilpopulation, deren anfallssuppressive Therapie

Clobazam umfasste. Der Großteil der Patientinnen und Patienten hat eine Therapie mit (Kalium-)Bromid somit ohne Angabe von Gründen noch nicht erhalten. Darüber hinaus lässt sich aus den Angaben zu Vortherapien und Therapien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht ableiten, dass patientenindividuell nicht noch empfohlene Wirkstoffe einer früheren Therapielinie – wie beispielsweise Topiramate oder Levetiracetam – infrage gekommen wären.

Gemäß aktueller Leitlinien [5,7,8] ist eine individuelle Optimierung der medikamentösen Therapie auch bei Patientinnen und Patienten, die trotz anfallssuppressiver Therapie nicht anfallsfrei sind bzw. deren Anfälle nicht ausreichend kontrolliert werden können, möglich und sinnvoll. Dies kann z. B. durch einen Wechsel auf eine andere anfallssuppressive Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren anfallssuppressiven Medikaments zur bestehenden Therapie geschehen. Zwar sinkt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgchance, anfallsfrei zu werden [7]. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch pharmakoresistente Patientinnen und Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können. Ebenso ist das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf bestimmte Medikamente nicht dauerhaft und fluktuiert vielmehr während des Krankheitsverlaufs [6]. Ein erneuter Therapieversuch ist daher sinnvoll und möglich. Auch wurde interdisziplinär national konsentiert, dass es bei der Vielzahl vorhandener anfallssuppressiver Medikamente nur wenige therapeutische Situationen gibt, in denen eine Optimierung der Therapie nicht infrage kommt [9].

Fazit

Die vom pU vorgelegten placebokontrollierten Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt jeweils zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam als Zusatztherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cannabidiol + Clobazam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ^b	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^{c, d} soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat, Valproinsäure^e unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol, Fenfluramin sowie Bromid spezifisch zugelassen. In Leitlinien werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramamat empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle zugelassen sind.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cannabidiol festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Miller I, Scheffer IE, Gunning B 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. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073>.
3. Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21): 2011-2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.
4. Jazz Pharmaceuticals. Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults [online]. 2022. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT 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): 1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
7. Holtkamp M, May T, Berkenfeld R et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [online]. 2023. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 159, Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management; A national clinical guideline [online]. 2021. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>.
9. Hamer HM, Holtkamp M, Kaiser T et al. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. *Seizure* 2020; 78: 53-56. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.03.004>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Cannabidiol

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
epilepsy OR dravet syndrome OR seizure OR spasm[Condition] AND cannabidiol OR GWP42003[Other Terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(cannabidiol* OR GWP42003* OR GWP-42003* OR (GWP 42003*)) AND (epilep* OR dravet* OR seizure* OR spasm*)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(cannabidiol OR GWP42003 OR GWP-42003 OR GWP 42003) AND (epilepsy OR dravet syndrome OR epilep* OR seizure* OR spasm*)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 und 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 klinischem 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.

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.

Absetzen

Wenn Cannabidiol abgesetzt werden muss, sollte die Dosis um ca. 10 % pro Tag über 10 Tage schrittweise verringert werden. Eine langsamere oder schnellere Titration kann nach Ermessen des behandelnden Arztes klinisch erforderlich sein.

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 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. 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 (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis (siehe Module 3A–3C) empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren (DS, LGS) bzw. im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren (TSC) ist bisher noch nicht erwiesen.

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.

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatozelluläre Schädigung

Cannabidiol kann dosisbezogene Erhöhungen der Lebertransaminasen verursachen. Wenn es zu erhöhten Transaminasewerten kommt, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Valproat, oder eine Dosisanpassung von Clobazam in Betracht gezogen werden.

Überwachung

Bevor die Behandlung mit Cannabidiol eingeleitet wird, müssen die Serumtransaminasewerte und die Gesamtbilirubinwerte ermittelt werden. Zu Beginn der Behandlung soll eine regelmäßige Überwachung der Serumtransaminasen und Gesamtbilirubinwerte nach 1, 3 und 6 Monaten stattfinden. Bei Patienten mit bekannten Erhöhungen der Serumtransaminasen 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.

Somnolenz und Sedierung

Cannabidiol kann Schläfrigkeit und Sedierung verursachen, die häufiger zu Beginn der Behandlung auftreten und bei fortgesetzter Behandlung nachlassen können.

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.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Cannabidiol nicht aus.

Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust bzw. einer verminderten Gewichtszunahme führen. Anhaltender Gewichtsverlust/fehlende Gewichtszunahme sollte regelmäßig überprüft werden, um die Fortsetzung der Behandlung mit Cannabidiol zu bewerten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren

Starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und dessen Metabolite senken. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

UGT-Inhibitoren

Cannabidiol ist ein Substrat für die Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um bekannte UGT-Inhibitoren handelt, ist Vorsicht geboten. Eine Dosisverringern von Cannabidiol und/oder des Inhibitors kann erforderlich sein.

Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat, Stiripentol und Everolimus bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht (siehe Module 3A–3C für weitere Information). Eine Wechselwirkung mit Phenytoin und Lamotrigin kann basierend auf in-vitro-Daten nicht ausgeschlossen werden.

Potenzielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

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

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Cannabidiol ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2C19, UGT1A9 und UGT2B7 ist, und prognostizieren Wechselwirkungen mit CYP2B6-Substraten, UGT1A9, CYP2C8 und CYP2C9-Substraten.

Aufgrund der potenziellen Hemmung der Enzymaktivität sollte eine Dosisverringern der 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.

Empfindliche P-gp-Substrate bei oraler Anwendung

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und toxikologische Veränderungen bei laktierenden Tieren, wenn die Mutter mit Cannabidiol behandelt wurde, gezeigt.

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.

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.

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. 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Dravet-Syndrom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cannabidiol [1]. Demnach wird Cannabidiol als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom in Verbindung mit Clobazam bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere damit, dass es sich bei dem Dravet-Syndrom um eine der am schwersten zu behandelnden Epilepsieformen handle, bei der häufig eine Pharmakoresistenz vorliege. Unter Therapie mit den zurzeit verfügbaren anfallssuppressiven Medikamenten sei in der Regel keine vollständige Anfallsfreiheit erreichbar und in der klinischen Praxis werde demnach eine Verbesserung der Symptomatik angestrebt. Als wichtige Therapieziele nennt er die Reduktion der Anfallsfrequenz und -dauer, die Maximierung der Lebensqualität sowie die Limitierung der Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland am 31.12.2022	–	82 804 879
2	Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom (1,1 bis 4,7 Patientinnen und Patienten pro 100 000 Personen)	–	911–3892
3	Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist	64,7–86	589–3347
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	86,9	512–2908

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland am 31.12.2022

Der pU beschreibt, dass er als Ausgangsbasis seiner Berechnung die Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland zugrunde legt. Dafür zieht er die nach Altersjahren differenzierte Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt heran [2]. Dieser Quelle zufolge beträgt am 31.12.2022 die Anzahl der ≥ 2 -Jährigen in Deutschland 82 804 879 Personen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom

Für die Angabe zur Prävalenz des Dravet-Syndroms verweist der pU auf die von ihm durchgeführte Literaturrecherche im Rahmen des letzten Verfahrens zu Cannabidiol im vorliegenden Anwendungsgebiet [3,4]. Er gibt an, dass er aufbauend auf dieser Recherche die Fachliteratur für den Zeitraum von 2020 bis 2023 erneut durchsucht hat. Insgesamt identifiziert er 11 Publikationen mit epidemiologischen Angaben zum Dravet-Syndrom [5-15], wobei ihm 5 davon im letzten Verfahren noch nicht vorlagen [6,8,9,12,13].

Aus den identifizierten Publikationen bildet der pU eine Spanne für die Prävalenz des Dravet-Syndroms von 1,1 bis 4,7 Patientinnen und Patienten pro 100 000 Personen.

Die Untergrenze beruht auf der Publikation Reaven et al. (2019) [10] mit Ergebnissen einer Routinedatenanalyse auf Basis einer Datenbank mit ca. 90 Millionen Versicherten aus den USA (Privatversicherte auf nationaler Ebene und Medicaid-Versicherte aus 7 Bundesstaaten). Die Analyse betrachtet Patientinnen und Patienten mit medizinischem und medikamentösem Versicherungsschutz zwischen Oktober 2010 bis September 2015. Außerdem wird eine kontinuierliche Versicherung über den Zeitraum von 2 Jahren ab der 1. Epilepsie- bzw. Anfallsdiagnose oder dem 1. Einsatz eines antiepileptischen Medikaments als Voraussetzung für den Einschluss genannt. Auf Grundlage eines Algorithmus, der verschiedene Diagnosen gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision (ICD-9) sowie Verschreibungen bestimmter antiepileptischer Medikamente berücksichtigt, wurden in der Analyse Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose, Dravet-Syndrom oder Lennox-Gastaut-Syndrom identifiziert und voneinander unterschieden. Mit Blick auf das Dravet-Syndrom wurden in der Analyse 989 Patientinnen und Patienten identifiziert. Dies entspricht dem pU zufolge, auf die Gesamtzahl der Versicherten in der Datenbank bezogen, einer Prävalenz von ca. 1,1 pro 100 000 Personen.

Die vom pU angesetzte Obergrenze basiert auf der Publikation Schubert-Bast et al. (2022) [12] zu einer Routinedatenanalyse anhand der Vilva Healthcare Research Datenbank, die Daten von etwa 5 % der gesetzlich Versicherten aus Deutschland beinhaltet. In der Analyse wurden die Patientinnen und Patienten mit wahrscheinlich vorliegendem Dravet-Syndrom auf Basis der folgenden Kriterien identifiziert:

- ≥ 1 Diagnose gemäß der Codierungen G40 (Epilepsie) oder G41 (Status epilepticus) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) und
- ≥ 1 Verordnung von entweder Stiripentol oder Kaliumbromid oder
- eine Kombinationstherapie von Valproat und Clobazam mit anderen anfallssuppressiven Medikamenten (unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Verordnungen von Natriumkanalblockern, mit spezifischen Hirnpathologien oder mit konkurrierender Ätiologie [z. B. tuberöse Sklerose oder wahrscheinliches Lennox-Gastaut-Syndrom])

Ausgewertet wurden Daten aus einer 10-jährigen Zeitspanne von Januar 2007 bis Dezember 2016. Die Prävalenzermittlung bezieht sich in der Analyse auf das Jahr 2016, um laut der Autorinnen und Autoren die genauesten und aktuellsten epidemiologischen Daten zu erhalten. Auf Basis der zuvor beschriebenen Erkrankungsdefinition wurden in der Analyse 64 Patientinnen und Patienten mit wahrscheinlichem Dravet-Syndrom im Jahr 2016 identifiziert. Unter Mitberücksichtigung einer Standardisierung auf die deutsche GKV-Population (nach Alter und Geschlecht) weist die Publikation für die Erkrankung eine Prävalenz von 4,7 pro 100 000 Personen aus.

Ausgehend von diesen Prävalenzangaben und der Bevölkerungszahl aus Schritt 1 ergibt sich eine Spanne von 911 bis 3892 Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom in Deutschland.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist

In Schritt 3 der Berechnung nimmt der pU eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vor, für die eine Therapie mit Clobazam, das in Verbindung mit Cannabidiol eingesetzt wird, geeignet ist.

Für einen entsprechenden Anteil verweist der pU zum einen auf die DISCUSS-Studie [16], eine von der Dravet Syndrome European Federation durchgeführte europäische Querschnittstudie auf Basis einer anonymen Befragung unter Personen, die Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom betreuen. Der Betrachtungszeitraum war vom 23.06.2016 bis 04.08.2016. Die vom pU vorgelegte Publikation beinhaltet Daten der deutschen Kohorte dieser Untersuchung, die 68 Teilnehmerinnen und Teilnehmer umfasst. Der Befragung zufolge wird ein Anteil in Höhe von 39,7 % aktuell mit Clobazam behandelt, während in der Vergangenheit 25 % bereits Clobazam eingenommen haben. Diese beiden Anteile summiert der pU zu einem Gesamtanteil in Höhe von 64,7 %, den er als Untergrenze ansieht.

Zum anderen verweist der pU auf die Zulassungsstudien zu Cannabidiol und nennt auf deren Grundlage einen Prozentsatz in Höhe von 86 % ohne Angabe von Referenzen.

Ausgehend von der Spanne von 64,7 % bis 86 % und der Anzahlen aus dem vorherigen Schritt schätzt der pU eine Spanne von 589 bis 3347 Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt berechnet der pU, unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 86,9 % [2,17], eine Spanne von 512 bis 2908 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Die vom pU berechnete Spanne liegt in der Größenordnung der Angaben aus bisherigen Beschlüssen im Anwendungsgebiet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom

Zur Untergrenze der Prävalenz pro 100 000 Personen

Für die Bestimmung der Untergrenze der Prävalenz auf Grundlage der Publikation Reaven et al. (2019) überträgt der pU die Anzahl der in der Routinedatenanalyse [10] identifizierten Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom auf die Gesamtzahl der Versicherten aus der Datenbank, auf der die Analyse basiert. In der Analyse wird, neben den Kriterien für die Identifikation der Patientinnen und Patienten mit den ausgewählten Erkrankungen, eine kontinuierliche Versicherung über einen Zeitraum von 2 Jahren vorausgesetzt. Der Publikation ist jedoch nicht zu entnehmen, wie viele der 90 Millionen Versicherten aus der Datenbank dieses zusätzliche Kriterium erfüllt haben. Da sich die Anzahl der identifizierten Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom aus der Stichprobe mit 2-jähriger kontinuierlicher Versicherung ergibt, führt die Bezugnahme auf die Gesamtheit der Versicherten aus der Datenbank durch den pU zu einer tendenziellen Unterschätzung der Prävalenz pro 100 000 Personen.

Außerdem ergibt sich Unsicherheit aufgrund der in der Analyse einbezogenen anti-epileptischen Medikamente. Es fällt auf, dass z. B. zu Stiripentol, einem Wirkstoff, der als Option innerhalb der vorliegenden patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt wird (siehe Kapitel II 2), aufgrund der fehlenden Zulassung der US-amerikanischen Food and Drug Administration keine Daten verfügbar waren (siehe Supplemental Appendix 2 zur Publikation [10]). Es ist fraglich, ob dadurch Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in der Analyse übersehen wurden.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass sich die Übertragbarkeit der Prävalenz pro 100 000 Personen auf die deutsche GKV-Population auf Grundlage der Publikation [10] nicht

einschätzen lässt, was zu Unsicherheit führt. Es gibt z. B. keine Informationen zur Altersstruktur der Versicherten in der Datenbank, sondern nur zu denjenigen mit den ausgewählten Erkrankungen und es ist nicht zu entnehmen wie viele der Versicherten aus der Datenbank zum Personenkreis des Medicaid-Programms zählen oder aus welchen 7 Bundesstaaten sie stammen.

Vor dem Hintergrund der Unsicherheiten, die auch in anderen epidemiologischen Studien zum Dravet-Syndrom vorliegen (vergleiche frühere Dossierbewertung zu Cannabidiol [4]), ist es dennoch nachvollziehbar, dass der pU die Publikation von Reaven et al. [10] zur Bildung einer Untergrenze berücksichtigt.

Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass die Untergrenze von einer weiteren vorgelegten Publikation des pU gestützt wird. In der retrospektiven Kohortenstudie von Pickrell et al. [8] basierend auf der Clinical Practice Research Datalink GOLD Datenbank aus dem Vereinigten Königreich wurde die Prävalenz bestätigter Fälle des Dravet-Syndroms im Jahr 2017 auf 1,1 pro 100 000 Personen geschätzt (1,5 pro 100 000 Personen unter zusätzlichem Einbezug wahrscheinlicher Fälle).

Zur Obergrenze der Prävalenz pro 100 000 Personen

Die Obergrenze der Prävalenzspanne entnimmt der pU der GKV-Routinedatenanalyse von Schubert-Bast et al. [12]. Trotz vorgenommener Standardisierung auf die GKV-Population lässt sich die Übertragbarkeit aufgrund fehlender Informationen zur Morbiditätsstruktur in der dort zugrunde gelegten Vilva Healthcare Research Datenbank nicht abschließend bewerten. Dies führt zu Unsicherheit. Außerdem ergibt sich durch die Seltenheit des Dravet-Syndroms und die damit verbundene geringe Anzahl an Betroffenen in den einzelnen Altersgruppen (z. B. wurden in der Analyse keine Patientinnen und Patienten in der Altersklasse von 0 bis 1 Jahr identifiziert [12]) generell Unsicherheit im Rahmen der Standardisierung auf die gesamte GKV-Population. Des Weiteren weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass das Fehlen eines spezifischen ICD-10-Codes für das Dravet-Syndrom (zumindest vor Oktober 2020) eine Limitation aller retrospektiven Analysen auf Basis von Routinedaten darstellt. Sie beschreiben Möglichkeiten von Fehlklassifikationen innerhalb der Analyse. Exemplarisch kann darauf hingewiesen werden, dass die zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom herangezogenen Wirkstoffe Valproat und Clobazam häufiger in der Behandlung verschiedener Epilepsieformen eingesetzt werden, auch wenn versucht wurde diesem Aspekt durch verschiedene Ausschlusskriterien zu begegnen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist

Der pU veranschlagt in Schritt 3 eine Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist. Es ist nachvollziehbar, dass nicht zwingend alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 für eine Behandlung mit Cannabidiol in Verbindung

mit Clobazam infrage kommen, weil es sich um eine Zusatztherapie handelt [1]. Der S2k-Leitlinie zum 1. epidemiologischen Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter zufolge wird Cannabidiol in Verbindung mit Clobazam bei vorliegendem Dravet-Syndrom erst nach erfolglosem Einsatz klassischer Anfallssuppressiva empfohlen [18]. Clobazam allein ist als Zusatztherapie bei epileptischen Anfällen auch nur bei Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer Standardbehandlung aus einem oder mehreren Antiepileptika nicht anfallsfrei waren [19] bzw. wenn die Standardbehandlung mit einem oder mehreren Antikonvulsiva fehlgeschlagen ist [20].

Die Anteilsspanne des pU ist jedoch aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit behaftet:

- Die auf die Zulassungsstudien von Cannabidiol bezogene Obergrenze (86 %) lässt sich mithilfe der vom pU eingereichten Unterlagen nicht nachvollziehen. Die genannten Zulassungsstudien weisen spezifische Ein- und Ausschlusskriterien auf (z. B. Einschluss von Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren sowie mit stabil eingestellter antidepressiver Therapie über mindestens 4 Wochen etc. in der Studie GWEP1424 [21]). Daher ist die Übertragbarkeit der daraus entnommenen Anteilswerte auf die Population der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom im Versorgungsalltag fraglich.
- Die Autorengruppe der Publikation zur DISCUSS-Studie [16], auf der die Untergrenze von 64,7 % beruht, weist auf verschiedene Limitationen der Studie hin. Die retrospektive Erfassung könne z. B. zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Außerdem seien Kleinkinder in der Studie unterrepräsentiert.
- Es erscheint außerdem möglich, dass Patientinnen und Patienten, die gemäß den vorliegenden Daten bisher nicht mit Clobazam behandelt wurden, dennoch für eine Behandlung mit Cannabidiol in Verbindung mit Clobazam infrage kommen könnten.

Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren

Mit Bezug auf das Dravet-Syndrom stehen frühere Verfahren zu Cannabidiol selbst in Verbindung mit Clobazam [4,22,23] und zu Fenfluramin [24-26] im selben Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Angaben im vorliegenden Dossier (512 bis 2908 Patientinnen und Patienten) liegen – mit Blick auf die Untergrenze – in einer ähnlichen Größenordnung wie im Beschluss zu Fenfluramin (ca. 450 bis 2450 Patientinnen und Patienten). Die Obergrenze aus dem vorliegenden Dossier liegt näher an der Angabe aus dem Beschluss zum früheren Verfahren zu Cannabidiol (ca. 1100 bis 3100 Patientinnen und Patienten) als an derjenigen aus dem Verfahren zu Fenfluramin (siehe oben). Bei diesem Abgleich ist im Wesentlichen auf die nachfolgenden Aspekte hinzuweisen.

Zur Untergrenze der Patientenzahl

Die Untergrenze aus dem Verfahren zu Fenfluramin beruht auf der Angabe aus dem damaligen Dossier des Herstellers [25,27]. In der zugehörigen Bewertung wurde die Untergrenze für tendenziell unterschätzt befunden [26], wie auch in der vorliegenden Bewertung. Beide Angaben beruhen auf der gleichen Prävalenz des Dravet-Syndroms (1,1 pro 100 000 Personen), aber es wurden unterschiedliche unsichere Anteilswerte für Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikationen [26,27] bzw. für diejenigen, für die Clobazam geeignet ist, angesetzt. Außerdem wurde bei Fenfluramin ohne Notwendigkeit ein Anteil für die Berücksichtigung der Mortalität veranschlagt [25,26], sodass die Angabe zur Patientenzahl im aktuellen Dossier etwas höher liegt als im Beschluss zu Fenfluramin (512 vs. 450 Patientinnen und Patienten). Vor diesem Hintergrund ist die aktuell vorgelegte Untergrenze der Anzahl aus dem Beschluss zu Fenfluramin vorzuziehen.

Zur Obergrenze der Patientenzahl

Die Obergrenze der Patientenzahl aus dem vorliegenden Dossier ist etwas geringer als die Angabe im Beschluss des früheren Verfahrens zu Cannabidiol [22,23] (2908 vs. 3100 Patientinnen und Patienten), obwohl beide Angaben auf der gleichen Prävalenz des Dravet-Syndroms beruhen (4,7 pro 100 000 Personen [4]). Die Differenz resultiert aus unterschiedlichen Annahmen zur zugrunde liegenden Bevölkerungszahl bzw. zur GKV-Population und einem hier etwas geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Clobazam infrage kommt (86 % vs. 90 %).

Im Vergleich zum Beschluss aus dem Verfahren zu Fenfluramin [24,25] liegt die aktuelle Obergrenze der Patientenzahl in einem höheren Bereich (2908 vs. 2450 Patientinnen und Patienten). Dies ist im Wesentlichen auf eine geringere angenommene Prävalenz des Dravet-Syndroms pro 100 000 Personen sowie die zusätzlich vorgenommene, aber nicht notwendige, Berücksichtigung der Mortalität in der Berechnung zu Fenfluramin [26] zurückzuführen. Bei der Prävalenzangabe aus dem Verfahren zu Fenfluramin (4,54 pro 100 000 \approx 1 pro 22 000) handelt es sich eigentlich um eine auf Lebendgeborene bezogene Angabe zur Häufigkeit des Dravet-Syndroms in Dänemark [5]. Vor dem Hintergrund, dass sich die aktuell vorgelegte Angabe (4,7 pro 100 000) auf Fälle des Dravet-Syndroms aller Altersgruppen und außerdem den deutschen Versorgungskontext bezieht [12], erscheint diese zur Ermittlung einer Obergrenze besser geeignet, was dafür spricht, dass die im Dossier vorgelegte Angabe eine bessere Annäherung darstellt als die Angabe aus dem früheren Beschluss zu Fenfluramin [24,25].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher

werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, eine genaue Aussage über die Entwicklung der Prävalenz des Dravet-Syndroms in Deutschland sei mangels konkreter epidemiologischer Untersuchungen nicht möglich. Ausgehend von der von ihm angenommenen Prävalenzspanne (1,1 bis 4,7 pro 100 000 Personen, siehe Schritt 2 der Berechnung in Abschnitt II 1.3.1) und der Variante G2-L2-W1 (Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [28] berechnet der pU eine annähernd konstante Prävalenz der ≥ 2 -Jährigen mit Dravet-Syndrom in den Jahren 2023 bis 2028.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cannabidiol + Clobazam	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom	512–2908	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Die vom pU berechnete Spanne liegt in der Größenordnung der Angaben aus bisherigen Beschlüssen im Anwendungsgebiet.

a. Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- 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

Der pU macht Angaben zu den Jahrestherapiekosten der Zusatztherapie mit Cannabidiol in Verbindung mit Clobazam und beschreibt mit Bezug auf die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies begründet er damit, dass die Auswahl, Anzahl sowie Dosierung der begleitenden anfallssuppressiven Medikamente patientenindividuell erfolge und somit eine pauschale Aussage über deren Anwendung nicht möglich sei. Aus diesem Grund kann in der vorliegenden Bewertung keine Kommentierung zu den Kosten der vom G-BA aufgelisteten Wirkstoffe erfolgen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Cannabidiol und Clobazam von einer täglichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Da in den Fachinformationen [1,19,20] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

II 2.2 Verbrauch

Der pU ermittelt für Cannabidiol und Clobazam in den beiden verfügbaren Darreichungsformen (Suspension zum Einnehmen und Tabletten) jeweils eine Spanne für den Jahresverbrauch. Er geht dabei von den folgenden Dosierungen aus:

- Bei Cannabidiol entnimmt der pU der Fachinformation [1] als untere Grenze der Dosierung die empfohlene Erhaltungsdosis in Höhe von 2-mal 5 mg/kg Körpergewicht (10 mg/kg/Tag). Als Obergrenze der Dosierung legt der pU die empfohlene Höchstdosis

von 2-mal täglich 10 mg/kg Körpergewicht (20 mg/kg/Tag) zugrunde (siehe Fußnote in der Tabelle 3-11 des Dossiers zum Jahresverbrauch).

- Bei Clobazam als Suspension zum Einnehmen nimmt der pU als untere Grenze eine Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht an. Dies entspricht der Untergrenze der im Allgemeinen ausreichenden Erhaltungsdosis bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren im Rahmen der Behandlung von Epilepsie in Kombination mit einem oder mehreren Antikonvulsiva [20]. Als Obergrenze veranschlagt der pU eine Dosis von 60 mg und damit die maximale Dosis bei Erwachsenen [20].
- Für Clobazam als Tabletten geht der pU von einer Dosierung in Höhe von 0,3 mg/kg Körpergewicht als Untergrenze aus. Dabei handelt es sich um die Untergrenze der im Allgemeinen ausreichenden Erhaltungsdosis bei Kindern ab 6 Jahren im Rahmen der Kombinationsbehandlung der Epilepsie mit einem Antiepileptikum oder mehreren anderen Antiepileptika [19]. Als Obergrenze setzt der pU eine Dosis von 80 mg an; dies entspricht den Angaben in der Fachinformation für die maximale Tagesdosis bei Erwachsenen[19].

Der Verbrauch von Cannabidiol und Clobazam (in beiden Darreichungsformen) richtet sich somit teilweise nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen auf Grundlage der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [29]

- als Untergrenze das durchschnittliche Gewicht 2-Jähriger (14,1 kg) und
- als Obergrenze das durchschnittliche Gewicht Erwachsener (77,0 kg) zugrunde.

Der pU versucht in seiner Verbrauchsermittlung außerdem der Skalierbarkeit der verschiedenen Darreichungsformen Rechnung zu tragen (geringstmögliche Dosierungsschritte in ml bei Cannabidiol [0,05 ml-Schritte] und Clobazam als Suspension [0,1 ml-Schritte] aufgrund der verfügbaren Applikationsspritzen sowie Teilbarkeit der Clobazam-Tabletten in gleiche Dosen zu je 5 mg).

Es ergibt sich die folgende Bewertung der Verbrauchsermittlung des pU:

- Bei Cannabidiol sollte die berechnete Dosis gemäß der Fachinformation [1] auf den nächsten Teilstrich der Applikationsspritze aufgerundet werden. Unter Berücksichtigung der 2-mal täglichen Gabe entsteht so ein geringfügig höherer täglicher Verbrauch als vom pU angenommen. Zusätzlich liegt gemäß der aktuelleren Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 das durchschnittliche Gewicht Erwachsener inzwischen bei 77,7 kg [30], was sich auf die Obergrenze des Cannabidiol-Verbrauchs auswirkt. Zusammengefasst ist so von einem Verbrauch von gerundet 5,48 bis 56,94 Durchstechflaschen pro Jahr auszugehen (Angabe des pU: 5,11 bis 56,21 Durchstechflaschen).

- Bei der Untergrenze von Clobazam als Suspension vernachlässigt der pU die Haltbarkeit des von ihm herangezogenen Präparates. Unter Berücksichtigung der Haltbarkeit von 60 Tagen nach Anbruch [20] ergibt sich ein höherer Jahresverbrauch als vom pU angenommen (6,1 statt 5,11 Durchstechflaschen). Die Verbrauchsobergrenze des pU für diese Darreichungsform von Clobazam ist hingegen korrekt berechnet.
- Die vom pU berechnete Obergrenze des Jahresverbrauchs der Clobazam-Tabletten ist ebenfalls plausibel. Bei der Untergrenze ist jedoch anzumerken, dass gemäß der Fachinformation zu den Tabletten für Kinder unter 6 Jahren keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können [19]. Bei Kindern ab 6 Jahren ist aufgrund des höheren Körpergewichts von einem höheren Verbrauch auszugehen als der pU auf Basis des Gewichts 2-Jähriger ausweist.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cannabidiol und Clobazam als Suspension geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2023 wieder.

Es ist auf den folgenden Aspekt bei der Berechnung der Obergrenze zu Clobazam auf Basis der Suspension hinzuweisen: Es ist ein Präparat verfügbar, das zwar eine kürzere Haltbarkeit nach Anbruch aufweist (siehe Fachinformation [31]), aber wirtschaftlicher ist als das vom pU angesetzte Präparat [20].

Bei den Clobazam-Tabletten rechnet der pU auf Grundlage des Festbetrags der Packung mit 50 Tabletten à 20 mg ohne Abzug von Rabatten (23,92 €). Der Festbetrag entspricht zwar dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2023. Nach Abzug des Apothekenrabatts in Höhe von derzeit 2,00 € pro Packung ergeben sich jedoch geringere Kosten pro Packung (21,92 €). Ein Herstellerrabatt ist aufgrund des vorliegenden Solitärstatus des Präparates nicht zu veranschlagen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus der Fachinformation ergeben, sind nachvollziehbar [1,19,20]. Er berücksichtigt Kosten für die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion im Rahmen der kombinierten Anwendung von Cannabidiol und Clobazam.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cannabidiol eine Untergrenze der Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 5883,33 € bestehend aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Obergrenze beträgt 64 686,66 €, gemäß einer eigenen Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU zu den maximalen Arzneimittelkosten

(siehe Fußnote in der Tabelle 3-16 des Dossiers zu den Jahrestherapiekosten) zuzüglich der von ihm ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten von Cannabidiol sind unterschätzt, sofern man je Gabe hinsichtlich der Dosierung von einer Aufrundung bis zum nächsten Teilstrich der Applikationsspritze ausgeht und außerdem für die Obergrenze die aktuelleren Mikrozensusdaten zum Körpergewicht Erwachsener heranzieht (siehe Abschnitt II 2.2).

Für das in Verbindung mit Cannabidiol eingesetzte Clobazam ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 789,31 € bis 11 254,55 € (Suspension) bzw. 45,25 € bis 700,06 € (Tabletten). Die Angaben bestehen ebenfalls aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Zu den Arzneimittelkosten von Clobazam ergibt sich die folgende Bewertung:

- Die auf der Suspension basierende Untergrenze ist aufgrund der nicht berücksichtigten Haltbarkeit des angesetzten Präparates (siehe Abschnitt II 2.2) unterschätzt. Die Obergrenze hingegen ist überschätzt, weil der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat heranzieht (siehe Abschnitt II 2.3).
- Die Untergrenze auf Grundlage der Tabletten ist unterschätzt, weil der pU das Körpergewicht 2-Jähriger ansetzt, obwohl die angesetzte Dosierung aus der Fachinformation [19] sich auf Kinder ab 6 Jahren bezieht und somit bei Kindern ab 6 Jahren von einem höheren Verbrauch (siehe Abschnitt II 2.2) und damit höheren Kosten auszugehen ist. Die Obergrenze ist überschätzt, weil der pU den Apothekenrabatt nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.3).

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Cannabidiol	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom	5880,33–64 683,66	3,00	0	5883,33–64 686,66 ^b	Die Arzneimittelkosten von Cannabidiol sind unterschätzt, sofern man je Gabe die Dosis gemäß den Vorgaben in der Fachinformation [1] aufrundet und für die Obergrenze aktuellere Mikrozensusdaten heranzieht. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten von Clobazam als Suspension ist unterschätzt. Die entsprechende Obergrenze ist überschätzt. Bei den Arzneimittelkosten von Clobazam als Tablette ist die Untergrenze unterschätzt und die Obergrenze überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
+ Clobazam		–				
▪ als Suspension zum Einnehmen		787,71–11 252,95	1,60	0	789,31–11 254,55	
▪ als Tabletten		43,65–698,46	1,60	0	45,25–700,06	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^{c,d} unter Auswahl von:	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom	patientenindividuell unterschiedlich				Der pU beschreibt zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Aus diesem Grund entfällt die Kommentierung zu den einzelnen Wirkstoffen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. Sofern Kostenspannen ausgewiesen wurden, bezieht sich die Untergrenze auf die Erhaltungsdosis bei Kindern (bei Clobazam-Tabletten bezogen auf Kinder ab 6 Jahren; für Kinder unter 6 Jahren keine Dosierungsempfehlung gegeben [19]) kombiniert mit dem Durchschnittsgewicht von 2-Jährigen. Die Obergrenze bezieht sich auf die Höchstdosis und das Durchschnittsgewicht von Erwachsenen.</p> <p>b. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU</p> <p>c. 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, Topiramamat, Valproinsäure^d unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p> <p>d. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Gegenanzeigen der Fachinformation von Cannabidiol [1] wieder. Ihm zufolge ist aufgrund dieser keine Änderung des Versorgungsanteils zu erwarten. Zu den Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen von Clobazam [19,20] äußert sich der pU nicht.

Darüber hinaus beschreibt der pU, dass ihm keine Informationen zu Patientenpräferenzen vorliegen.

Für den Anteil an Therapieabbrüchen verweist der pU auf die pivotalen Studien GWEP1332B und GWEP1424 [21,32].

Im Abschnitt zur Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich macht der pU stattdessen Angaben zum Anteil der mit Clobazam behandelten Patientinnen und Patienten auf Grundlage von Daten der deutschen Kohorte der DISCUSS-Studie [16], der im Abschnitt II 1.3.1 (siehe Schritt 2 der Berechnung) erwähnten Routinedatenanalyse [12] und einer weiteren Publikation zu einer Kohortenstudie aus Deutschland [33].

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Jazz Pharmaceuticals. Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1702986454086#abreadcrumb>.
3. GW Pharmaceuticals. Cannabidiol (Epidyolex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 31.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/600/#dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (Dravet-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-24_cannabidiol_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Bayat A, Hjalgrim H, Moller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015; 56(4): e36-e39. <https://doi.org/10.1111/epi.12927>.
6. Bjurulf B, Reilly C, Sigurdsson GV et al. Dravet syndrome in children-A population-based study. *Epilepsy Res* 2022; 182: 106922. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106922>.
7. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135(Pt 8): 2329-2336. <https://doi.org/10.1093/brain/aws151>.
8. Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M et al. Prevalence and healthcare resource utilization of patients with Dravet syndrome: Retrospective linkage cohort study. *Seizure* 2022; 99: 159-163. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.05.018>.
9. Poke G, Stanley J, Scheffer IE et al. Epidemiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy and of Intellectual Disability and Epilepsy in Children. *Neurology* 2023; 100(13): e1363-e1375. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000206758>.
10. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD et al. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav* 2019; 93: 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.045>.

11. Rosander C, Hallbook T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(7): 628-633. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12709>.
12. Schubert-Bast S, Kay L, Simon A 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. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108442>.
13. Symonds JD, Elliott KS, Shetty J et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain* 2021; 144(9): 2879-2891. <https://doi.org/10.1093/brain/awab162>.
14. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142(8): 2303-2318. <https://doi.org/10.1093/brain/awz195>.
15. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics* 2015; 136(5): e1310-e1315. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1807>.
16. Strzelczyk A, Lagae L, Kurlemann G et al. Klinische Charakteristika und Lebensqualität beim Dravet-Syndrom: Ergebnisse der deutschen Kohorte des „Dravet syndrome caregiver survey“ (DISCUSS). *Monatsschr Kinderheilkd* 2021.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022 [Zugriff: 20.12.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
18. Holtkamp M, May T, Berkenfeld R et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf.
19. Sanofi. Frisium [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Desitin. Clobazam Syri Pharma 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Miller I, Scheffer IE, Gunning B 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. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073>.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_BAnz.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7453/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4923/2021-07-15_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-642_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7675/2021-07-15_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-642_TrG.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fenfluramin (Dravet-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-06_fenfluramin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Zogenix. Fenfluramin (Fintepla); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 31.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/649/#dossier>.
28. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1703150795754#abreadcrumb>.

29. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2018 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=69704914&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
30. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
31. Ethypharm. Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen; Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2021 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/2022/01/FI-Epaclob-2021-02.pdf>.
32. Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21): 2011-2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.
33. Schubert-Bast S, Wolff M, Wiemer-Kruel A 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. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.021>.