

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex®)

Jazz Pharmaceuticals

Modul 3 C

*Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit
Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren*

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

Stand: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Versorgungsrealität der TSC-Patienten in Deutschland	13
Tabelle 3-2: Klinische Diagnosekriterien für TSC	23
Tabelle 3-3: Nomenklatur der epileptischen Anfallsarten	29
Tabelle 3-4: Übersicht zu identifizierten epidemiologischen Studien zum TSC.	41
Tabelle 3-5: Eingeschlossene Studien zur Schätzung der TSC-Prävalenz in Deutschland.	43
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der TSC-Prävalenz in Deutschland 2023-2028	44
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten mit TSC in Deutschland, die für eine Behandlung mit Epidyolex® in Frage kommen.	47
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosen.....	75
Tabelle 3-19: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	77
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken.....	89
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	94

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 3-1: Altersabhängige Ausprägungen der klinischen TSC-Manifestationen.....	25
Abbildung 3-2: Zusammenfassung der festgestellten TAND innerhalb der TOSCA-Studie ..	27
Abbildung 3-3: Altersverteilung der Krankenhauspatienten mit TSC (Q85.1) als Haupt- oder Nebendiagnose im Jahr 2019 in Deutschland	32
Abbildung 3-4: Therapieempfehlungen der evidenzbasierten Leitlinien für TSC-Patienten mit Epilepsie über zwei Jahren, bzw. im Erwachsenenalter (DGN/DGfE, 2023)	37
Abbildung 3-5: Hospitalisierte Patienten mit Haupt- der Nebendiagnose TSC (Q85.1) in den Jahren 2019-2022 in Deutschland	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
AML	Angiomyolipome
ALT	Alaninaminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartataminotransferase
ASM	Anfallssuppressives Medikament (anti-seizure medication)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve)
BNS-Krämpfe	Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe
C _{max}	Höchste gemessene Plasmakonzentration
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DDD	Daily Defined Dose
DE	Deutschland
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DS	Dravet-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalographie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD-Liste	The European Union reference dates list
FRA	Frankreich
GABA	γ-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HKG	Hongkong
ICD-10	International classification of diseases 10th revision
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie (International league against epilepsy)
IQ	Intelligenzquotient
IQR	Interquartile range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Infantile Spasmen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
JPN	Japan
k. A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LAM	Lymphangioliomyomatose
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
mTOR	Mechanisches Zielmolekül von Rapamycin (Mechanistic target of rapamycin)
n. a.	nicht anwendbar
NHI	National Health Insurance
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (UK)
NMI	Keine Mutation nachgewiesen (No mutation identified)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Report)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RMP	Risikomanagementplan
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SE	Status epilepticus
SEGA	Subependymale Riesenzellastrozytome
SEN	Subependymale Knötchen
SF-36	Short Form (36 items) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SmPC	Summary of product characteristics
SNDS	Système des Données de Santé
SUDEP	Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (Sudden unexpected death in epilepsy)
SVN	Slowenien
SWE	Schweden
TAND	TSC-assoziierte neuropsychiatrische Störungen (TSC-associated neuropsychiatric disorders)
TOSCA	Tuberous Sclerosis Registry to Increase Awareness
TSC	Tuberöse Sklerose, Tuberous sclerosis complex
TWN	Taiwan
u.a.	Unter anderem
UGT	Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase
UK	Vereinigtes Königreich
ULN	Obere Normgrenze (Upper limit of normal)
WHO	World Health Organization
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Epidyolex® wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet [1]. Zudem hat Epidyolex® eine Zulassung als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC,

Tuberous sclerosis complex) bei Patienten ab 2 Jahren [1]. Für dieses Anwendungsgebiet in Zusammenhang mit TSC ist eine Kombination mit Clobazam gemäß Fachinformation nicht notwendig.

Das vorliegende Modul 3C bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren“ [1].

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

Ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hat am 30.03.2023 (2022-B-352) sowie am 28.09.2023 (2023-B-200) [4, 5] stattgefunden. Im Zuge dieser Beratungen wurde die zVT für TSC wie folgt bestimmt [5]:

„Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol als adjuvante Therapie:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von

Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH).“ [5]

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Beratungsgespräche zur Bestimmung der zVT haben am 30.03.2023 (2022-B-352) und am 28.09.2023 (2023-B-200) stattgefunden [4, 5]. Im Zuge dieser Beratungen wurde die zVT für TSC vom G-BA wie folgt bestimmt [5]:

„Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol als adjuvante Therapie:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vorthherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von

Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH).“ [5]

Der G-BA hat die zVT anhand der bekannten Kriterien unter Berücksichtigung der folgenden Erwägungen bestimmt [5]:

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

Für das Anwendungsgebiet Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) ist neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol nur der Wirkstoff Everolimus für Personen mit refraktären partiellen Anfällen spezifisch zugelassen.

Für bestimmte Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind folgende Wirkstoffe:

Brivaracetam, Bromid, Carbamazepin, Cenobamat, Clobazam, Clonazepam, Eslicarbazepin, Ethosuximid, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Mesuximid, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid.

Für die Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom oder auch BNS-Krämpfe) sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Clonazepam, Nitrazepam, Prednisolon, Prednison, Tetracosactidhexaacetat (ACTH), Vigabatrin.

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

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der vorliegenden Indikation epilepsiechirurgische Maßnahmen in Betracht.

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

Für Anfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose liegt der Beschluss gemäß § 35a SGB V zu Cannabidiol vom 04. November 2021 vor.

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

- Beschluss zu Retigabin vom 03. Juli 2014 [6]
 - Beschluss zu Perampanel vom 06. November 2014 [7], 17. Mai 2018 [8] und 03. Juni 2021 [9, 10]
 - Beschluss zu Brivaracetam vom 04. August 2016 [11], 17. Januar 2019 [12] und 01. September 2022 [13]
 - Beschluss zu Vigabatrin vom 19. Dezember 2019 [14]
 - Beschluss zu Cenobamat vom 19. November 2021 [15]
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

Der G-BA hat im Beratungsgespräch erläutert, dass eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen als zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol heranzuziehen ist. Der pharmazeutische Unternehmer stimmt der zVT grundsätzlich zu, möchte aber auf Diskrepanzen zur Umsetzbarkeit hinsichtlich der Studienpopulation der zugrundeliegenden Studie und der Auswahl der vom G-BA benannten Wirkstoffe im Hinblick auf das Anwendungsgebiet hinweisen.

Umsetzung der zVT

Die Umsetzung einer „patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie“ erscheint nur dann möglich, wenn es sich bei der untersuchten Population nicht um therapieresistente Patienten handelt. Bei TSC muss davon ausgegangen werden, dass die Mehrzahl der Patienten einen therapierefraktären Verlauf aufweist, der eine weitere patientenindividuelle Verbesserung

mit dem vorhandenen Arsenal an anfallssuppressiven Medikamenten (ASM, anti-seizure medication) nicht zulässt. Das Einschlusskriterium der zugrundeliegenden Studie GWEP1521 „Gut dokumentierte Epilepsie in der klinischen Vorgeschichte, die durch die derzeitigen AEDs nicht vollständig kontrolliert wurde“ und die hohe Anzahl der Vor- und Begleittherapien zeigen, dass in der vorliegenden Studie therapieresistente Patienten eingeschlossen worden sind. Vor diesem Hintergrund erscheint die Abbildung der zVT in Form einer Placebo-kontrollierten Studie als adäquates Studiendesign, da die Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bereits bestmöglich patientenindividuell versorgt worden sind. Dieses Studiendesign wird auch für anfallssupprimierende Zusatztherapien in der Epilepsie von der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörde empfohlen [16, 17].

Für die Nutzenbewertung in dem Anwendungsgebiet TSC liegt eine solche Studie vor: in die Zulassungsstudie GWEP1521 wurden therapieresistente Patienten eingeschlossen, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatten, und auch aktuell verschiedene ASM einnahmen. Trotzdem wiesen die Patienten weiterhin eine hohe Anzahl an Krampfanfällen auf. Der Vergleich im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie stellt die beste Möglichkeit dar, den Zusatznutzen von Epidyolex® als Zusatztherapie in dem Anwendungsgebiet zu untersuchen, da bei den Patienten der Placebo-Population ein (erneuter) Wechsel der Therapie aufgrund der intensiven Vortherapien keine Aussicht auf eine weitere Reduktion der Anfallshäufigkeit versprach. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie und Gesellschaft für Epileptologie, die an dem Beratungsverfahren beteiligt war, bestätigt die Bewertung der Studienpopulation als therapierefraktär: „ausnahmslos an einer therapierefraktären Kohorte (die meisten Patienten hatten im Median vor der Studienmedikation 7 oder mehr anfallssupprimierende Medikamente) in randomisierten, doppelblinden Placebostudien“ [18].

Berücksichtigung des Versorgungsalltags

Da es sich bei TSC um eine therapieresistente, sehr seltene Form der Epilepsie handelt, steht nicht zu erwarten, dass die auftretenden Krampfanfälle vollständig kontrolliert werden können [19]. Die aktuelle, deutsche Kohortenstudie von Strzelczyk et al. zeigt, dass ca. 86,4 % der TSC-Patienten mit Krampfanfällen trotz einer anfallssuppressiven Therapie weiterhin an einer hohen Anfallshäufigkeit (37,7 % mit mindestens 1 Anfall/Tag, 67,6 % mit mindestens 1 Anfall/Woche und 86,4 % mit mindestens 1 Anfall pro Monat) leiden. Die Patienten mit therapieresistentem Verlauf erhalten im Durchschnitt mehr ASM als Patienten mit milderem Verlauf [20].

Grundsätzlich entspricht eine patientenindividuelle Zusatztherapie als zVT unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid den Empfehlungen der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [21]. Epidyolex® wird in dieser aktuellen Leitlinie dann als Zusatztherapie empfohlen, wenn zuvor mindestens 2 ASM keinen ausreichenden Erfolg gezeigt haben [21, 22]. Lamotrigin oder Oxcarbazepin können bei Patienten mit Beginn der Epilepsie >2 Jahren in der Erstlinie eingesetzt werden, als Zusatztherapie können Levetiracetam und Lacosamid verwendet werden (oder je nach

Vorthherapie auch Lamotrigin oder Oxcarbazepin). Bei mit Vigabatrin vorbehandelten Patienten können Lamotrigin oder Oxcarbazepin als Zusatztherapie eine Option darstellen [18].

Die Versorgungsrealität zeigt eine Konzentration auf die in den Leitlinien empfohlenen ASM, wobei im Einzelfall zusätzliche Therapieoptionen herangezogen werden (siehe Tabelle 3-1). Dabei werden die Wirkstoffe Lamotrigin (34,7 %), Valproinsäure (32,8 %), Everolimus (32,5 %), Oxcarbazepin (28,7 %), Vigabatrin (19 %), Levetiracetam (17,9 %) und Lacosamid (8,6 %) am häufigsten eingesetzt [20]. Die übrigen anfallssupprimierenden Medikamente überschreiten nicht die 5 %-Hürde und haben keinen besonderen Stellenwert in der Versorgung.

Tabelle 3-1: Versorgungsrealität der TSC-Patienten in Deutschland

Verschriebene Medikation	n	% (n = 268)	zVT G-BA
Lamotrigin	93	34,7	Ja
Valproat	88	32,8	Ja
Everolimus	87	32,5	Ja
Oxcarbazepin	77	28,7	Ja
Vigabatrin	51	19,0	Ja
Levetiracetam	48	17,9	Ja
Lacosamid	23	8,6	Ja
Topiramat	13	4,9	Ja
Zonisamid	10	3,7	Ja
Carbamazepin	10	3,7	Ja
Clobazam	10	3,7	Nein
Brivaracetam	10	3,7	Ja
Sultiam	9	3,4	Nein
Phenytoin	7	2,6	Nein
Ethosuximid	7	2,6	Nein
Perampanel	7	2,6	Ja
Phenobarbital	6	2,2	Nein
Rufinamid	6	2,2	Nein
Primidon	4	1,5	Nein
Cannabidiol	3	1,1	Nein
Gabapentin	3	1,1	Ja
Pregabalin	2	0,7	Ja
Eslicarbazepin	1	0,4	Ja
Felbamat	1	0,4	Nein
Mesuximid	1	0,4	Nein
Tetrahydrocannabinol	1	0,4	zbAM
Cenobamat	-	-	Ja

Verschriebene Medikation	n	% (n = 268)	zVT G-BA
Clonazepam	-	-	Ja
Nitrazepam	-	-	Ja
Glukokortikoide	-	-	Ja
Tetracosactid	-	-	Ja
Routinemäßig verabreichte Medikamente gegen TSC-assoziierte Epilepsie über drei Monate in Deutschland. Die grau hinterlegten Medikamente sind Bestandteil der zVT. zbAM = zu bewertendes Arzneimittel; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: modifiziert nach Strzelczyk et. al 2021 [20]			

Die Studienpopulationen der zulassungsrelevanten Studien zu Epidyolex® zeigen hinsichtlich der Anzahl der Vor- und Begleittherapie vergleichbare Daten. Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Studie im Mittel 2,65 (SD 1,0) ASM bzw. im Median 3 (Spanne 0–4) ASM und in der Vergangenheit im Mittel 4,84 (SD 3,2) bzw. im Median 4 (Spanne 0–13) ASM. Dennoch ist zu Baseline im Sinne einer Therapieresistenz bei der Studienpopulation immer noch eine hohe Anfallsfrequenz bei den TSC-Patienten zu beobachten [23].

Die Daten aus dem Versorgungsalltag zeigen, dass Patienten mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC regelhaft mit einer Vielzahl an ausgewählten Wirkstoffen (zumeist in Kombination) behandelt werden und ca. 57 % der Population trotz der intensiven Polypharmakotherapie weiterhin Krampfanfälle aufweisen. Diese therapieresistente Population wurde in die Studien zu Epidyolex® eingeschlossen. Ein Vergleich gegenüber einer Placebo-Kontrolle ist bei Vorliegen einer Therapieresistenz adäquat, da eine Optimierung in diesem Fall nicht mehr indiziert ist. Somit ist die zVT aus Sicht des pU für diese Population adäquat umgesetzt.

Auswahl der Wirkstoffe der zVT

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine Diskrepanz der Auswahl der Wirkstoffe der vom G-BA benannten zVT und dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Epidyolex aus den folgenden Gründen:

Die vom G-BA im Beratungsgespräch benannten Wirkstoffe Vigabatrin, Glukokortikoide (Prednison und Prednisolon), Tetracosactid (Adrenocorticotropes Hormon, ACTH), Clonazepam und Nitrazepam weisen eine Zulassung zur Behandlung infantiler Spasmen bei West-Syndrom bzw. BNS-Krämpfe auf, und haben damit nicht unmittelbar das gleiche Anwendungsgebiet wie Epidyolex® [18], obwohl es in Einzelfällen zu Überschneidungen kommen kann. Infantile Spasmen treten klassischerweise bei Säuglingen auf, wobei sie meist zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat und in über 90 % der Fälle vor dem 12. Lebensmonat beginnen und sich in der Regel vor dem 2. Lebensjahr auflösen [24, 25]. Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaft ist die Manifestation als Infantile Spasmen (West-Syndrom) bei betroffenen Patienten mit TSC unter 1 Jahr von der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit TSC ab 2 Jahren abzugrenzen [26]. Die Wirkstoffe Vigabatrin und Clonazepam haben zusätzlich noch eine allgemeine Zulassung zur Behandlung

von Epilepsie bzw. von bestimmten Anfallstypen [27, 28]. Weitere vorhandene Leitlinien des NICE, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und der Gesellschaft für Neuropädiatrie zur Epilepsie bei Kindern/Erwachsenen, sowie eine europäische und internationale Konsensus Leitlinie (TSC-spezifisch) befassen sich teilweise mit infantilen Spasmen/West Syndrom und grenzen diese von der Behandlung von epileptischen Anfällen ab [21, 29].

In der Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie und Gesellschaft für Epileptologie wird diese Einschätzung bestätigt und betont, dass „die Standardbehandlung epileptischer Anfälle bei TSC [...] vom Zeitpunkt der Manifestation [abhängt]“ [18]. In den Empfehlungen der Fachgesellschaft wird folgende Unterscheidung vorgenommen:

- Therapie von Säuglingen, bei denen eine Manifestation als West-Syndrom vorliegt: initial Vigabatrin und eine Zusatztherapie mit Prednisolon oder ACTH und
- Therapie ab 2 Jahren: entsprechend der Behandlung einer fokalen/multifokalen Epilepsie [18, 26].

Für die Patienten ab 2 Jahren entspricht die Behandlung gemäß der Empfehlung der Fachgesellschaft der einer fokalen/multifokalen Epilepsie und ist daher grundsätzlich von der Manifestation als West-Syndrom zu differenzieren [18, 19, 30]. Es werden laut der Gesellschaft für Neuropädiatrie und Gesellschaft für Epileptologie zur Behandlung der fokalen/multifokalen Epilepsie in Verbindung mit TSC Lamotrigin, Oxcarbazepin, Levetiracetam oder Lacosamid als Zusatztherapie empfohlen [1, 26]. Damit besteht aus Sicht des pU eine Diskrepanz zwischen dem Anwendungsgebiet von Epidyolex® und dem Anwendungsgebiet von Nitrazepam, Tetracosactid (ACTH) und Glukokortikoiden, die berücksichtigt werden sollte.

Fazit

Der pharmazeutische Unternehmer folgt den Vorgaben des G-BA einer patientenindividuellen zVT. Über 50 % der TSC-Patienten mit Krampfanfällen sind therapierefraktär. Für diese Patienten, die trotz des Einsatzes und der Kombination einer Vielzahl an ASM weiterhin Krampfanfälle aufweisen, ist der Nachweis des Zusatznutzens in einem Placebo-kontrollierten Studiendesign aus Sicht des pU angemessen, da bei diesen Patienten aufgrund der bereits erfolgten Vortherapien und der vorliegenden Therapieresistenz kein weiterer Therapiewechsel indiziert ist. Zudem werden Placebo-kontrollierte Studien von der europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörde zur Untersuchung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung der Epilepsie gefordert und stellen den Goldstandard zur Untersuchung von Zusatztherapien bei seltenen Formen von Epilepsien dar [16, 17].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet von Epidyolex® wurde der aktuellen Version der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) entnommen [1]. Informationen zu weiteren Arzneimitteln wurde aus deren jeweiliger Fachinformation entnommen [27, 28, 31].

Die Wahl der zVT folgt der finalen Niederschriften zu dem Beratungsgespräch zu Epidyolex® in der Indikation TSC [5].

Dokumente der Behörden (G-BA, EMA, Bundesministerium der Justiz) wurden von offiziellen Online-Quellen bezogen [6-17, 21].

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 04.07.2023
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für den Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro [Aufgerufen am: 31.10.2023]. 2023
3. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 9 des Gesetzes vom 16. August 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 217) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-200 [Aufgerufen am: 01.11.2023]. 2023

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-350, 2022-B-341, 2022-B-352. [Aufgerufen am: 30.05.2023]. 2023

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

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

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

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, fokale Anfälle, 4 bis <12 Jahre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4864/2021-06-03_AM-RL-XII_Perampanel_D-604_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, primär generalisierte Anfälle, 7 bis < 12 Jahre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4865/2021-06-03_AM-RL-XII_Perampanel_D-634_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

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

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

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

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vigabatrin (West-Syndrom). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4090/2019-12-19_AM-RL-XII_Vigabatrin_D-472_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2019

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

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

17. European Medicines Agency (EMA), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Revision 3 (Draft). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2018

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Abteilung Fachberatung Medizin, Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2022-B-352 (Cannabidiol). Indikation: Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose. [Aufgerufen am: 07.07.2023]. 2023

19. Schubert-Bast, S., Strzelczyk, A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211031100.
20. Strzelczyk, A., Grau, J., Bast, T., Bertsche, A., Bettendorf, U. et al. Prescription patterns of antiseizure drugs in tuberous sclerosis complex (TSC)-associated epilepsy: a multicenter cohort study from Germany and review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14(6): 749-760.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/resources/cannabidiol-for-treating-seizures-caused-by-tuberous-sclerosis-complex-pdf-82613671472581>, [Aufgerufen am: 19.11.2023]. 2023
23. Thiele, E. A., Bebin, E. M., Bhathal, H., Jansen, F. E., Kotulska, K. et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021; 78(3): 285-292.
24. Lux, A. L., Osborne, J. P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004; 45(11): 1416-28.
25. Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmschurst, J. M., Specchio, N. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1349-1397.
26. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), S3-Leitlinie Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom). URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-0221_S3_Therapie-der-Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie-West-Syndrom_2021-10.pdf, [Aufgerufen am: 19.11.2023]. 2021
27. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Sabril® 500 mg Filmtabletten Sabril® Beutel. Fachinformation Stand Januar 2021.

28. Neuraxpharma Clonazepam neuraxpharm® 2,5 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung Fachinformation Stand September 2021.

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

30. Nabbout, R., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V. et al. Historical Patterns of Diagnosis, Treatments, and Outcome of Epilepsy Associated With Tuberous Sclerosis Complex: Results From TOSCA Registry. Front Neurol 2021; 12: 697467.

31. European Medicines Agency (EMA), Votubia: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Einleitung

Die TSC, welche in der Literatur auch als Morbus Pringle-Bourneville-Syndrom bezeichnet wird, ist eine seltene, teilweise autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch die Ausbildung gutartiger Tumore in mehreren Organsystemen gekennzeichnet ist. Besonders häufig werden die Tumore im zentralen Nervensystem, in der Haut, in den Nieren, in der Lunge und im Herzen gefunden [1].

Die neurologischen und neuropsychiatrischen Manifestationen als Folge der Tumore haben die größten Einflüsse auf Morbidität und Mortalität der Betroffenen, wobei Epilepsie bei etwa 80 % der TSC-Patienten als häufigstes neurologisches Symptom auftritt. In den meisten Fällen (80 %) beginnen die Krampfanfälle bereits in den ersten drei Lebensjahren [2, 3]. In der Baseline Phase der Phase-III-Studie GWPCARE6 zu Epidyolex® hatten die Patienten im Median 54,1 (IQR 26,4–102) Krampfanfälle innerhalb von 28 Tagen, also fast zwei Krampfanfälle pro Tag [4]. Die Behandlung der TSC-assoziierten Epilepsie ist besonders herausfordernd, da die Krampfanfälle gewöhnlich refraktär gegenüber einer Behandlung mit aktuell verfügbaren ASM sind [5].

Die Krankheitslast bei TSC-Patienten mit Epilepsie ist, insbesondere durch die häufigen epileptischen Krampfanfälle, höher als bei anderen chronischen Krankheiten und belastet die Patienten, die Familien und die betreuenden Personen. Die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen sinkt, je häufiger Krampfanfälle auftreten [6, 7]. Zudem ist die Mortalität bei TSC-Patienten mit Krampfanfällen signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die häufigsten Todesursachen sind epileptische Ereignisse, wie die Ausprägung eines Status epilepticus oder plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP, Sudden unexpected death in epilepsy) [8, 9]. Außerdem stehen epileptische Anfälle, ein früher Beginn der Krampfanfälle und refraktäre Epilepsien in Zusammenhang mit geistiger Behinderung und anderen TSC-assoziierten neuropsychiatrischen Störungen (TAND, TSC-associated neuropsychiatric disorders) [5, 10].

3.2.1.2 Ursachen der Erkrankung

TSC wird bei ca. 75–90 % der Patienten durch Mutationen im *TSC1* Gen auf Chromosom 9 oder im *TSC2* Gen auf Chromosom 16 verursacht. Bei den übrigen Patienten wird vermutet, dass aufgrund von genetischen Mosaiken keine Mutation nachgewiesen werden kann (NMI, No mutation identified). Ungefähr in einem Drittel der Fälle handelt es sich um eine autosomal -dominant vererbte Mutation, während etwa zwei Drittel der Mutationen spontan auftreten. Bekannt sind über 1.500 unterschiedliche Mutationen, wobei Deletionen, Missensemutationen und Nonsensemutationen vorkommen [1, 11].

Der Großteil (51–82 %) der Mutationen tritt im *TSC2* Gen auf. Generell haben TSC-Patienten mit einer Mutation im *TSC2* Gen oder NMI-Patienten eine höhere Rate an infantilen Spasmen (IS) (kurze, symmetrische Krampfanfälle in den ersten Lebensjahren) als Patienten mit Mutationen im *TSC1* Gen. Zudem resultieren Mutationen im *TSC2* Gen oft in einer gesteigerten Anfallshäufigkeit sowie in einem höheren Risiko, eine refraktäre Epilepsie auszubilden. NMI-Patienten sprechen besser auf ASM an als Patienten, bei denen Mutationen in dem *TSC1* oder *TSC2* Gen für die Erkrankung ursächlich sind [2, 3, 12].

Bei den beiden Genen *TSC1* und *TSC2* handelt es sich um Tumorsuppressorgene, welche für die Proteine Hamartin (*TSC1*) und Tuberin (*TSC2*) kodieren. *TSC1* und *TSC2* bilden zusammen mit einem weiteren Protein, TBC1 Domain Family Member 7 (*TBC1D7*), einen heteromeren Proteinkomplex. Die primäre Funktion des *TSC1-TSC2*-Komplexes ist es, die Signaltransduktion des mechanistischen Zielmoleküls von Rapamycin (mTOR, Mechanistic target of rapamycin) zu hemmen [1, 11, 13].

Sogenannten kortikale Tubera gehören bei TSC zu den häufigsten gutartigen Tumoren im Gehirn und sind namensgebend für die Erkrankung. Sie sind maßgeblich an der Epileptogenese beteiligt und kommen bei 82,2 % der TSC-Patienten vor. Der epileptische Herd ist bei TSC-Patienten in oder um die Tubera lokalisiert [14–16]. Tubera sind fokale Fehlbildungen und entstehen bereits während der fetalen Entwicklung. Sie bestehen aus morphologisch und funktionell stark abnormen Riesenzellen und Astrozyten, sowie leicht dysfunktionalen Neuronen. Durch die morphologische Veränderung der Nervenzellen geht die normalerweise sechsschichtige Struktur der Hirnrinde verloren [17, 18]. Durch diese Veränderungen in Morphologie und Funktion kommt es zu der Ausprägung einer Epilepsie. Es konnte gezeigt werden, dass ein Ungleichgewicht innerhalb der Tubera, welches zwischen verminderter Hemmung von c-Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptoren und erhöhter Erregung aufgrund molekularer Veränderung von Glutamaterezeptoren in den abnormen Nervenzellen entsteht eine Rolle spielt. Der zugrundeliegende Mechanismus der Epileptogenese ist bis heute allerdings nicht vollständig geklärt. [14, 18].

3.2.1.3 Diagnostik

Eine frühzeitige Diagnose und eine angemessene frühzeitige, lebenslange Überwachung und Behandlung der Patienten ist von entscheidender Bedeutung um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer TSC-assoziierten Epilepsie – eine frühzeitige Erkennung und Kontrolle von Krampfanfällen

steht in engem Zusammenhang mit einer besseren Entwicklung und neurologischen Ergebnissen [3, 19, 20].

Diagnostik der Grunderkrankung TSC

Laut internationaler Empfehlungen wird die Diagnose einer TSC auf der Grundlage genetischer und klinischer Diagnosekriterien gestellt [21]. Die derzeit gültige Aktualisierung der Kriterien wurde von einer internationalen TSC Konsensus Arbeitsgruppe im Jahr 2021 publiziert [21, 22]. Darin sind die folgenden, unabhängigen genetischen und klinischen Diagnosekriterien für TSC definiert:

Genetische Diagnosekriterien

Die Identifizierung einer pathogenen Variante in TSC1 oder TSC2 ist ausreichend für die Diagnose oder Vorhersage von TSC, unabhängig von klinischen Befunden [21]. Dies ist wichtig, da die Manifestationen von TSC im Laufe der Zeit in verschiedenen Altersstufen auftreten [16, 23]. Etwa 10–15 % der TSC-Patienten, bei denen die klinischen Diagnosekriterien (siehe nächster Abschnitt) zutreffen, weisen keine Genmutation auf [24], sodass die Nichtidentifizierung einer pathogenen TSC1- oder TSC2-Variante die TSC-Diagnose nicht ausschließt [21].

Klinische Diagnosekriterien

Klinische Manifestationen können in den folgenden Organsystemen auftreten: Gehirn, Herz, Augen, Nieren, Lunge und Haut. Die aktuellen klinischen Diagnosekriterien umschreiben elf Hauptkriterien und sieben Nebenkriterien, die in Tabelle 3-2 abgebildet sind.

Tabelle 3-2: Klinische Diagnosekriterien für TSC

Quelle: Northrup et al., 2021 [21]

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Hypomelanotische Flecken (≥ 3 ; mindestens 5 mm Durchmesser)	Konfettiartige Hautläsionen
Angiofibrome (≥ 3) oder fibröse Plaques auf Stirn oder Kopfhaut	Zahnschmelzdefekte (≥ 3)
Unguale Fibrome (≥ 2)	Intraorale Fibrome (≥ 2)
„Shagreen patch“ (lederartig verfestigte lumbosakrale Läsion)	Retinaler achromatischer Fleck
Multiple Netzhauthamartome	Multiple Nierenzysten
Multiple kortikale Tubera und/oder radiale Migrationslinien	Nichtrenale Hamartome
Subependymale Knötchen (SEN)	Sklerotische Knochenläsionen
Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA)	
Kardiale Rhabdomyome	
Lymphangioliomyomatose (LAM)	
Angiomyolipome (≥ 2)	

LAM = Lymphangioliomyomatose; SEGA = Subependymale Riesenzellastrozytome;
SEN = Subependymale Knötchen; TSC = Tuberöse Sklerose

Eine **eindeutige TSC-Diagnose** kann gestellt werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft [22]:

- Die Identifizierung einer pathogenen *TSC1*- oder *TSC2*-Mutation durch molekulargenetische Tests
- 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptmerkkriterium mit ≥ 2 Nebenkriterien

Eine **mögliche TSC-Diagnose** kann gestellt werden, wenn Folgendes zutrifft:

- Entweder 1 Hauptkriterium oder ≥ 2 Nebenkriterien

Diagnostik der TSC-assoziierten Epilepsie

In Verbindung mit der klinischen TSC-Diagnose führt das Auftreten von Krampfanfällen zur Diagnose einer TSC-assoziierten Epilepsie.

Das Auftreten einer Epilepsie gibt oft den ersten Hinweis auf die Grunderkrankung TSC, sodass die TSC Diagnose meist erst nach dem Einsetzen der Epilepsie gestellt wird [25]. Epileptische Anfälle treten bereits früh – meist im Säuglings- oder frühen Kindesalter – auf, wobei die Patienten entweder an fokalen Krampfanfällen oder an infantilen Spasmen leiden. Im Tuberous Sclerosis Registry to Increase Awareness (TOSCA)-Register wurde bei etwa 78 % der TSC-Patienten im Alter von weniger als 2 Jahren Epilepsie diagnostiziert, wobei die Krampfanfälle bis ins Erwachsenenalter andauerten. [2, 26]. Bei einem Teil der Patienten werden die Krampfanfälle jedoch erst im Erwachsenenalter diagnostiziert, so dass bei Patienten mit TSC ein lebenslanges Epilepsierisiko besteht [2].

Es wird empfohlen, dass zur Diagnose der TSC routinemäßig eine Elektroenzephalografie (EEG) durchgeführt werden sollte – unabhängig davon, ob bereits Krampfanfälle aufgetreten sind oder nicht. Das EEG kann bei Bedarf verlängert werden, um Wach- und Schlafphasen zu erfassen und bei einer vermuteten, aber nicht durch ein EEG eindeutig klinisch bestätigten Epilepsie zusätzlich mit einem 24-h Video EEG ergänzt werden. Zudem wird empfohlen, dass TSC-Patienten initial von einem (pädiatrischen) Neurologen mit Expertise in der Epilepsie untersucht und beurteilt werden und das weitere Management/Überwachung der Patienten abgestimmt wird [21].

3.2.1.4 Natürlicher Krankheitsverlauf

Der Großteil (80 %) der TSC-Patienten leidet unter Epilepsie, was mit einem schweren Krankheitsverlauf einhergeht. Die TSC-assoziierte Epilepsie entwickelt sich in den meisten Fällen (ca. 80 %) bereits in den ersten drei Lebensjahren [2, 3]. TSC kann viele Organe

betreffen, was zu gutartigen Tumoren führt, die bevorzugt im Gehirn, in der Haut und in den Nieren auftreten. Je nach Organmanifestation kann die Erkrankung schwerer oder milder verlaufen, wobei Kinder mit TSC oftmals schwerer betroffen sind, da der Anteil an Epilepsiepatienten im Kindesalter erhöht ist. Asymptomatische und mildere Verläufe werden hingegen häufig erst im Erwachsenenalter diagnostiziert [2, 3, 9, 27]. Da die Symptomatik von TSC sehr vielfältig ist und Epidyolex® ausschließlich in der Behandlung von Krampfanfällen zugelassen ist, wird der Fokus im Folgenden auf die epileptischen Manifestationen gelegt.

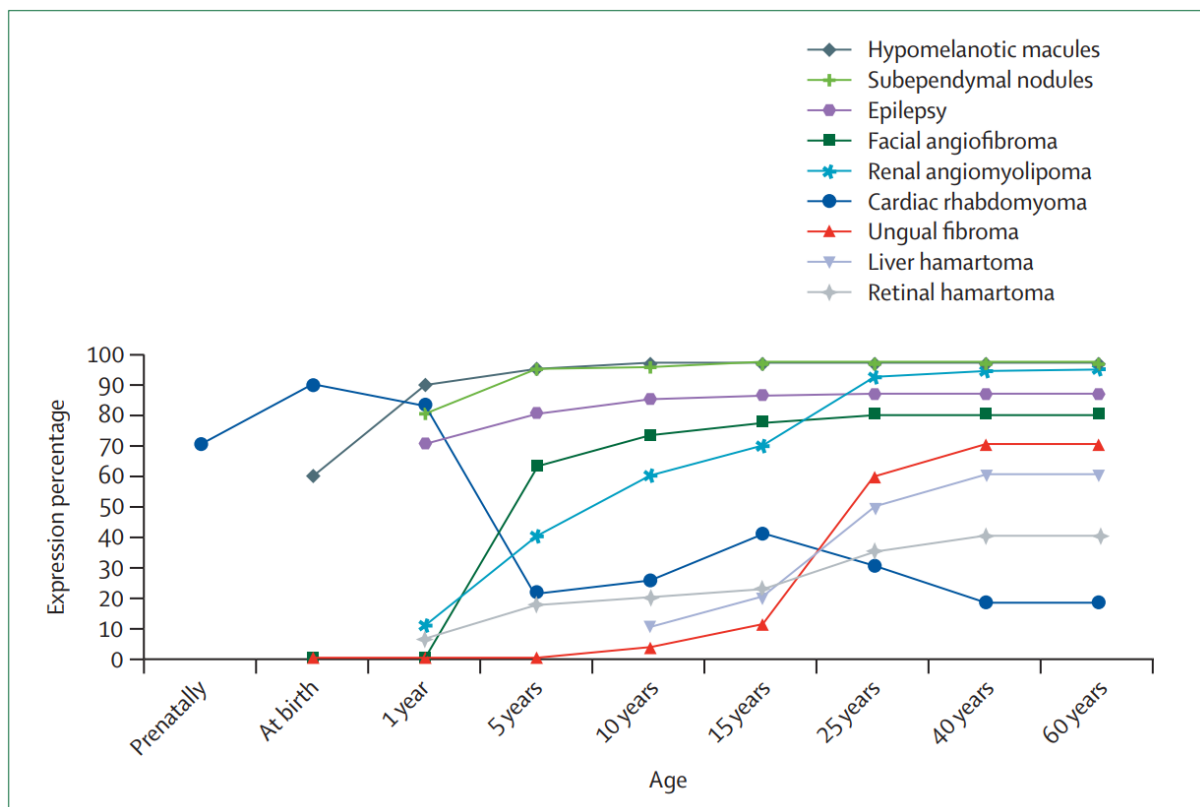


Abbildung 3-1: Altersabhängige Ausprägungen der klinischen TSC-Manifestationen

Quelle: Curatolo et al., 2008 [28]

Die meisten TSC-Manifestationen treten im Kindesalter auf und bleiben über die komplette Lebensdauer der Patienten bestehen (siehe Abbildung 3-1). Die ersten Tumore können sich bereits vor der Geburt der Patienten entwickeln. Die für die Epilepsie mitverantwortlichen Tubera im Gehirn können bereits ab der 26. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden [1, 16, 28].

Etwa 40–50 % der TSC-Patienten entwickeln in den ersten fünf Lebensmonaten (3–7,2 Monate) Infantile Spasmen (IS), welche eine schwere Epilepsieform darstellen und als medizinischer Notfall gelten. IS treten in der Regel in den ersten Lebensmonaten auf, gehen aber typischerweise später in andere fokale oder generalisierte Anfallsformen über. Etwa ein Fünftel der TSC-Patienten leidet parallel an IS und fokalen Anfällen [2, 3, 21, 27]. Im Kontext von IS kann das West-Syndrom durch TSC ausgelöst werden, welches durch IS, Hypsarrhythmie

(spezifische pathologische EEG-Aktivität) und Entwicklungsstörungen gekennzeichnet ist und ebenso im ersten Lebensjahr auftritt [29]. Sobald ein TSC-Patient einmal einen epileptischen Krampfanfall erlitten hat, liegt die Wahrscheinlichkeit bei nahezu 100 %, dass der Patient eine Epilepsie entwickelt. Insgesamt entwickeln 80 % der Patienten Epilepsie innerhalb der ersten drei Lebensjahre. Dennoch besteht das Risiko, eine TSC-assoziierte Epilepsie auszubilden, lebenslang; etwa 12 % der Patienten erleiden den ersten Krampfanfall erst im Erwachsenenalter. Der hohe Anteil an TSC-Patienten mit Epilepsie bleibt bis ins hohe Alter konstant erhalten (siehe Abbildung 3-1)[2, 3, 27, 28].

Während nur 23,3 % der Epilepsien anderen Ursprungs refraktär sind, entwickeln etwa 40–60% der TSC-Patienten eine refraktäre Epilepsie [2, 3, 27]. Die internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE, International league against epilepsy) definiert refraktäre Epilepsie als das Scheitern zweier tolerierter, angemessener ASM, Krampfanfälle zu verhindern [30]. Das Risiko eine refraktäre Epilepsie zu entwickeln ist dabei höher, wenn der Patient zuvor IS hatte, insbesondere, wenn diese nicht medikamentös kontrolliert werden konnten. Die Ausprägung von refraktären epileptischen Anfällen vor dem dritten Lebensjahr birgt ein höheres Risiko für kognitive Beeinträchtigungen [3, 27, 31].

Etwa 90 % der TSC-Patienten entwickeln neuropsychiatrische Symptome, welche unter dem Überbegriff TAND zusammengefasst werden. Eine Einteilung der TAND erfolgte im Rahmen der bisher größten Auswertung des multizentrischen, internationalen Krankheitsregister TOSCA 2015 anhand von fünf Merkmalen: Verhaltensniveau, psychiatrisches Niveau, intellektuelles Niveau, akademisches Niveau und psychosoziales Niveau (siehe Abbildung 3-2). Am häufigsten zeigten TSC-Patienten akademische Schwierigkeiten (59 %) und neuropsychologische Defizite (56 %). Zudem wurde bei 55 % der Patienten eine geistige Behinderung in unterschiedlichen Ausmaßen festgestellt [16, 31]. Psychiatrische Störungen wie schwere Aggressionen (24 %), Autismus (21 %) und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (19 %) sind ebenso in TAND eingeschlossen. Weitere TAND Ausprägungen und deren Verteilung, welche innerhalb der TOSCA-Studie ermittelt wurden, sind in Abbildung 3-2 zusammengefasst [2, 31]. Die Einteilung wurde weiter spezifiziert und um das Merkmal ‘neuropsychologisches Niveau’ erweitert, welche Defizite in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Führungseigenschaften, wie Planung und Selbstüberwachung umfasst [32]. Diese Einteilung wird bis heute verwendet. Zusätzlich identifizierte eine Studie 2021, anhand von internationalen Patientendaten, sieben natürliche TAND-Merkmals-Cluster. Diese sieben Merkmals-Cluster sind: Akademisch, Neuropsychologisch, Autismus-Spektrum-Störung ähnlich, Dysreguliertes Verhalten, Überaktiv/Impulsiv, Stimmung/Ängste, Essen/Schlafen [33]. Anhand dieser Merkmals-Cluster wurden 2023 internationale Konsensus-Empfehlungen zur Identifizierung und Behandlung von TAND entwickelt. Diese beruhen auf 10 Grundprinzipien, welche als Rahmen vorgeschlagen werden, um TSC-Patienten im Bezug auf TAND zu screenen [34].

TAND bringen sowohl für den Patienten als auch für die Pflegekräfte/Familie erhebliche zusätzliche Herausforderungen mit sich. Bei Patienten mit TSC assoziierten Krampfanfällen ist die intellektuelle Entwicklung stärker beeinträchtigt als bei TSC-Patienten ohne Krampfanfälle,

dabei wirkt sich eine gesteigerte Anfallshäufigkeit negativ auf die kognitive Entwicklung der Patienten aus [10, 35]. Zudem wurde gezeigt, dass sich ein früher, wirksamer Behandlungsbeginn der TSC-assoziierten Epilepsien positiv auf die Vermeidung von Hirnschäden, die Prognose neuropsychiatrische Krankheiten zu entwickeln, sowie auf den Intelligenzquotienten der Patienten auswirkt [8, 19, 36]. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass Patienten mit medikamentös kontrollierten Krampfanfällen häufiger ein normales Intelligenzniveau zeigen als Patienten mit refraktärer Epilepsie [2]. Insgesamt können unkontrollierte Krampfanfälle zu einer Schädigung der Nervenzellen und des Gehirns führen, was die Bedeutung einer frühzeitigen und wirksamen Behandlung der TSC-assoziierten Epilepsie für die Erzielung besserer Ergebnisse in Bezug auf TAND und geistige Entwicklung verdeutlicht [2, 10].

TAND				
Verhaltensniveau	Psychiatrisches Niveau	Intellektuelles Niveau	Akademisches Niveau	Psychosoziales Niveau
• Überaktivität: 45,0 % • Schlafstörungen: 43,9 % • Impulsivität: 42,7 % • Angstzustände: 33,3 % • Stimmungsschwankungen: 29,8 % • Starke Aggressionen: 24,3 % • Depressive Verstimmungen: 19,2 % • Selbstverletzung: 15,5 % • Obsessionen: 14,0 % • Psychosen: 5,5 % • Halluzinationen: 3,6 %	• Autismus-Spektrum-Störung: 21,1 % • ADHS: 19,1 % • Angststörung: 9,7 % • Depression: 6,1 %	• Normaler Intelligenzquotient (IQ > 70): 44,4 % • Milde geistige Behinderung (IQ 51-70): 28,1 % • Moderate geistige Behinderung (IQ 36-50): 15,1 % • Starke geistige Behinderung (IQ 20-35): 9,3 % • Hochgradige geistige Behinderung (IQ < 20): 3,1 %	• Akademische Schwierigkeiten (Lesen, Schreiben, Rechtschreibung, Mathematik): 58,6 %	• Patienten mit psychosozialen Fähigkeiten (Aufmerksamkeitsspanne, Multi-Tasking, Gedächtnis, räumliches Denken, kognitive Fähigkeiten) <5. Perzentil: 55,7 %

Abbildung 3-2: Zusammenfassung der festgestellten TAND innerhalb der TOSCA-Studie

TAND = TSC-associated neuropsychiatric disorders; TSC = Tuberous sclerosis complex; TOSCA = Tuberous Sclerosis Registry to Increase Disease Awareness; ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; IQ = Intelligenzquotient

Quelle: De Vries et al., 2018 [31], modifiziert

3.2.1.5 Krankheitslast

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

Mortalität

Die Mortalität von TSC-Patienten ist signifikant höher als in der Normalbevölkerung. In einer deutschen Studie starben innerhalb von 10 Jahren 5,08 % der 258 beobachteten TSC-Patienten (mit oder ohne Epilepsie) im Vergleich zu 1,69 % in der Kontrollgruppe. Die Mortalitätsrate von TSC-Patienten mit Epilepsie lag noch einmal höher bei 7,53 % [9].

Epileptische Ereignisse, wie ein Status epilepticus oder SUDEP sind eine der Haupttodesursachen bei TSC-Patienten. Mehrere Merkmale von TSC, wie strukturelle Hirnanomalien, geistige Behinderung und refraktäre Krampfanfälle sind Risikofaktoren für einen SUDEP, weshalb das Risiko für einen SUDEP bei TSC-Patienten höher als bei Patienten mit anderen Epilepsie-Erkrankungen ist [8, 9, 37].

Bei Patienten mit chronischer Epilepsie ist eine hohe Anfallshäufigkeit ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für einen frühen Tod [38], wobei anhaltende Krampfanfälle stark mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind [39]. Die standardisierte Sterblichkeitsrate ist bei Epilepsie-Patienten, deren Krampfanfälle unter der Behandlung nicht vollständig abklingen, besonders hoch [40]. Daher besteht die wirksamste Präventionsstrategie für Todesfälle im Zusammenhang mit Epilepsie und insbesondere SUDEP darin, die Anfallshäufigkeit zu verringern [41, 42]. Eine frühzeitige Behandlung kann die Ergebnisse für die Patienten verbessern, wobei eine bessere Anfallskontrolle zu einer geringeren Sterblichkeit führen kann.

Morbidität

Epileptische Krampfanfälle

Ein Anteil von 83,6 % der TSC-Patienten weist epileptische Krampfanfälle auf. Dies wurde anhand einer großen Erhebung von 2.216 Patienten aus dem des multizentrischen, internationalen Krankheitsregister TOSCA im Jahr 2015 ermittelt [2]. Etwa 60 % dieser Daten stammen aus Europa, wobei auch deutsche Zentren mitwirken [26]. Frühere, kleinere Studien zeigen eine ähnliche Verteilung (63–93 %) [3, 27, 43-45].

Terminologie epileptische Krampfanfälle

Ein epileptischer Anfall ist laut der ILAE definiert als „ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen, die auf eine abnormale exzessive oder synchrone neuronale Aktivität im Gehirn zurückzuführen sind“ [46]. Epileptische Anfälle sind gekennzeichnet durch Muskelkrämpfe, Muskelzuckungen, Empfindungsstörungen, Bewusstlosigkeit und Verhaltensänderungen [47]. Eine detaillierte Erläuterung der Nomenklatur epileptischer Anfallsarten ist zur Übersicht in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Nomenklatur der epileptischen Anfallsarten

Anfallsart	Erläuterung
Involvierte Gehirnareale	
generalisiert	elektrische Aktivität im Gehirn beginnt gleichzeitig in beiden Hirnhemisphären; nahezu alle Anfälle mit generalisiertem Beginn sind mit einer Einschränkung des Bewusstseins verbunden; kann motorisch oder nicht-motorisch sein
Fokal / partiell	von einem bestimmten Bereich des Gehirns ausgehend und meist nur eine Hirnhemisphäre betreffend (hemiklonisch); bei fokalen Anfällen wird zwischen bewusst erlebten und nicht bewusst erlebten Anfällen unterschieden; kann motorisch oder nicht-motorisch sein
Fokal zu bilateral	Fokaler Anfall, der sich zu einem bilateralen Anfall ausgeweitet hat
Einteilung der motorischen Anfälle	
konvulsiv	Während des Anfalls ist eine stärkere motorische Aktivität zu beobachten; könnte tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Anfälle beinhalten
tonisch	anhaltende Muskelkontraktion, die einige Sekunden bis Minuten dauert, Gliedmaßen verkrampfen und versteifen sich
klonisch	Anhaltende rhythmische, symmetrische und asymmetrische Zuckungen, die dieselben Muskelgruppen betreffen, vor allem in Armen und Beinen
tonisch-klonisch	Versteifung der Muskulatur, die mit ruckartigen Zuckungen kombiniert ist
atonisch	Schwache oder schlaffe Muskeln, plötzlicher Verlust der Muskelspannung, von 1–2 Sekunden Dauer, den Kopf, Rumpf, Kiefer oder Gliedmaßen Muskulatur betreffend
myoklonisch	Plötzliche kurzzeitige (< 100 Millisekunden) unwillkürliche einfache oder multiple Muskelzuckungen, die weniger rhythmisch und anhaltend sind als klonische Anfälle
myoklonisch-tonisch-klonisch	Beginn mit ruckartigen beidseitigen Zuckungen in den Gliedmaßen, gefolgt von einem tonisch klonischen Anfall
myoklonisch-atonisch	Beginn mit ruckartigen Zuckungen, denen ein Verlust der Muskelspannung folgt
epileptische Spasmen	Eine plötzliche, wiederholte Beugung und Streckung oder gemischte Streck-Flexion des der Arm- und Rumpfmuskulatur
Automatismen	Wiederholte, automatische Bewegungen, wie z. B. Klatschen oder Reiben der Hände, Schmatzen oder Kauen der Lippen oder Laufen.
Hyperkinetisch	Umfassen agitiertes Strampeln oder Radfahren
Einteilung der nicht-motorischen Anfälle	
typische Absence	Plötzlich beginnende und endende Bewusstseinspausen, die ein paar Sekunden bis zu einer halben Minute dauern und denen eine schnelle Erholung folgt. Es kommt zu einer Unterbrechung der laufenden Aktivitäten, der Patient hat einen leeren Blick mit eventuell nach oben Verdrehen der Augen und ist in der Regel nicht ansprechbar
Atypische Absencen	Langsamer Beginn oder Ende oder mit signifikanten Veränderungen des Muskeltonus, begleitet von atypischer, langsamer, generalisierter Spike-Wave-Aktivität im EEG.
Myoklonische Absence	Begleitung der Absencen durch kurze rhythmische Zuckungen, die einen bestimmten Körperteil betreffen können
Lidmyoklonie	Während der Absence kommt es zu einem unkontrollierten Blinzeln, mit einer Lidschlagfrequenz von drei pro Sekunde und einer Gesamtdauer von <10 Sekunden. Häufig sind sie mit einer Aufwärtsbewegung der Augen verbunden

Anfallsart	Erläuterung
Autonom	Veränderungen von autonomen Funktionen (betrifft das vegetative Nervensystem z. B. Hitze- oder Kältewellen, Gänsehaut, Herzrasen, kardiovaskuläre, gastrointestinale, thermoregulatorische oder pupilläre Funktionen).
Innehalten	Bewegungslosigkeit (plötzliches Innehalten der gerade ausgeführten Tätigkeit).
Kognitiv	Veränderungen des Denkens oder der Wahrnehmung (Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung z. B. Sprachverlust, Halluzination, Beeinträchtigung des Gedächtnisses)
Sensorisch	Veränderungen von Empfindungen (z. B. Temperatur, Schmerzen)
Emotional	Veränderungen von Emotionen (z. B. spontane Freude oder Euphorie, Angst, Lachen oder Weinen)
Quelle: Fisher et al., 2018 [48]	

TSC-assozierte epileptische Krampfanfälle

Im Rahmen einer TSC mit Epilepsie können fast alle Anfallsformen auftreten und über die Hälfte der Patienten leiden an mehr als nur einer Form. Die Krampfanfälle sind hauptsächlich motorisch und können dabei fokal oder generalisiert als tonische, atonische, tonisch-klonische und myoklonische Anfälle auftreten. Die meisten Krampfanfälle beginnen primär fokal, können sich aber sekundär in generalisierte Anfälle verstärken, weshalb die Krampfanfälle klinisch oft generalisiert wirken können. Der Anteil an fokalen Anfällen bei TSC-Patienten liegt bei 68–87 % und stellt damit die häufigste Anfallsform dar [2, 3, 27].

In der Phase-III-Studie GWPCARE6 zu Epidyolex® wurden zählbare fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins, fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins, fokale Anfälle, die sich zu bilateralen motorischen Anfällen entwickeln, und generalisierte Anfälle als TSC-assozierten Krampfanfälle definiert. In der Baseline Phase hatten die TSC-Patienten in der Epidyolex®-Gruppe (25 bzw. 50 mg/kg/Tag) im Median 56,0 (IQR: 21,2–101,0) bzw. 61,0 (IQR: 36,0–117,0) TSC-assozierte Krampfanfälle pro 28 Tage und in der Placebo-Gruppe im Median 54,1 (IQR: 26,4–102) TSC-assozierte Krampfanfälle pro 28 Tage, trotz der Einnahme von im Median 7 Vor- und Begleittherapien [4].

Eine aktuelle Studie von Lynch et al. 2022 gibt erste Hinweise, dass die Anfallshäufigkeit bei Kindern mit TSC-assoziierter Epilepsie deutlich höher ausfallen könnte als bisher angenommen. Es wurden neun therapierte TSC-Patienten unter zwei Jahren mittels Video-EEG überwacht und dabei wurde festgestellt, dass sie im Mittel 1,1 fokale Krampfanfälle pro Stunde erlitten. Diese blieben in 71,4 % von den Eltern unbemerkt. Diese häufigen, unbemerkten Krampfanfälle wurden bisher kaum beschrieben und könnten in Zusammenhang mit dem hohen Anteil an refraktären Epilepsien stehen [49, 50].

Status epilepticus

Der Status epilepticus (SE) ist ein langanhaltender epileptischer Anfall, der je nach Anfallstyp mit oder ohne Bewusstseinsbeeinträchtigung verbunden sein kann [39]. SE kann auch bei Patienten mit TSC-assoziierter Epilepsie auftreten, da das Risiko für einen Status epilepticus

bei refraktären Epilepsien generell erhöht ist. Aktuell liegt allerdings wenig Evidenz zur Einschätzung der Häufigkeit für SE bei TSC-Patienten vor. Es existieren hauptsächlich klinische Fallberichte, welche Kinder unter 10 Jahren betrachten und Patienten mit nicht konvulsiven Status epilepticus, welche bis zu fünf Tage bewusstlos im Krankenhaus behandelt werden mussten, beschreiben [51].

SE Episoden sind sehr belastende Ereignisse, die einen ernsten medizinischen Notfall darstellen und lebensbedrohlich sein können, sowie zu neuronalen Schäden führen können. SE erfordert eine akute Therapie mit Benzodiazepinen (u.a. Lorazepam, Midazolam oder Clonazepam, jeweils i.v.) in der Notaufnahme mit ggf. weiterer Therapieeskalation bei Nicht-Ansprechen und intensivmedizinischer Therapie [52]. Basierend darauf definiert die ILAE einen SE folgendermaßen: „[Status epilepticus] ist ein Zustand, der sich entweder aus dem Versagen der für die Anfallsbeendigung verantwortlichen Mechanismen oder aus der Einleitung von Mechanismen ergibt, die zu abnorm verlängerten Anfällen (nach dem Zeitpunkt t1) führen. Es handelt sich um einen Zustand, der langfristige Folgen haben kann (nach dem Zeitpunkt t2), darunter den Tod von Neuronen, neuronale Schädigungen und die Veränderung neuronaler Netzwerke, je nach Art und Dauer der Anfälle“ [39]. Vorangestellte Therapieziele sind die Reduzierung, Verkürzung und Vermeidung der Anfälle durch eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung [39, 53].

Hospitalisierungen aufgrund von epileptischen Anfällen

Eine Auswertung von über 30 Studien zeigte, dass die Hospitalisierungsrate von TSC-Patienten mindestens doppelt so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung [8]. Besonders betroffen sind TSC-Patienten mit Epilepsie, welche, im Gegensatz zu Patienten ohne Manifestation einer Epilepsie, noch einmal etwa doppelt so häufig ein Krankenhaus aufsuchen müssen. Dabei erhöht sich auch die durchschnittliche Aufenthaltsdauer für TSC-Patienten mit Epilepsie von 4,6 Tagen auf 8,4 Tage [9]. Diese Beobachtung wird auch anhand von Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) aus dem Jahr 2019 unterstützt, welche die Altersstruktur der hospitalisierten TSC-Patienten in Deutschland abbildet. TSC-Patienten wurden im InEK-Datenbrowser anhand des Codes der internationalen Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (ICD-10, International classification of diseases 10th revision) Q85.1 identifiziert (siehe Abbildung 3-3). Im Jahr 2019 wurden 1.441 Krankenhausaufenthalte mit Haupt- oder Nebendiagnose TSC dokumentiert. Dabei machen Kinder im Alter von null bis neun Jahren fast die Hälfte (43,4 %) der Patienten aus [54, 55].

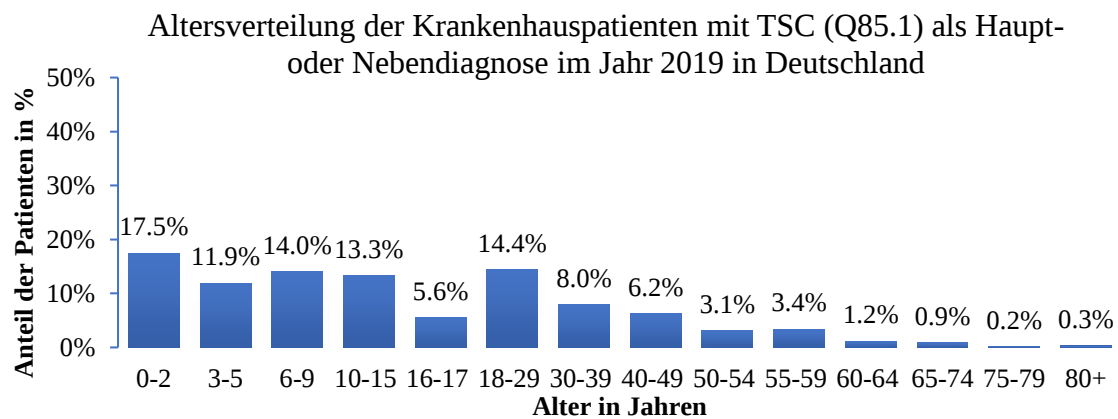


Abbildung 3-3: Altersverteilung der Krankenhauspatienten mit TSC (Q85.1) als Haupt- oder Nebendiagnose im Jahr 2019 in Deutschland

Quelle: InEK-Datenbrowser [54, 55]

Epileptische Ereignisse (ICD-10 G40* und G41*) waren im Jahr 2019 der häufigste Grund für eine Hospitalisierung und wurden in 52,2 % der Fälle diagnostiziert [54, 55]. Laut Strzelczyk et al. (2019) sind die Hauptgründe für Hospitalisierungen der Gesamtmenge der TSC-Patienten in Deutschland Epilepsie und Krampfanfälle (22 %), sowie die Neubildungen von Tumoren (22 %) [9]. Hier ist anzumerken, dass sich in dieser Studie der Anteil an TSC-Patienten mit Epilepsie, sowie die Altersstruktur zu anderen Studien über TSC unterscheidet. Betrachtet man die TSC-Patienten mit Epilepsie begründen epileptische Ereignisse auch bei Strzelczyk et al. (2019) 63 % der Krankenhausaufenthalte. Zusätzlich wird in 8 % eine Hospitalisierung aufgrund eines Status epilepticus beschrieben [9].

Lebensqualität

Beruhend auf den Berichten von Eltern innerhalb einer Studie aus UK ist die Lebensqualität (gemessen in PedsQL, Pediatric quality of life inventory) von TSC-Patienten im Kindesalter (PedsQL 48/100) signifikant schlechter als von gesunden Kindern (PedsQL 85/100). Die Lebensqualität zeigt sich auch als signifikant vermindert im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen bei Kindern, wie Krebs (PedsQL 71/100), Diabetes (PedsQL 77/100) oder Asthma (PedsQL 72/100). Dabei sind TSC-Patienten ohne Epilepsie (PedsQL 74/100) deutlich weniger betroffen als TSC-Patienten mit Epilepsie (PedsQL 43/100). Bei der Untersuchung wurden physische, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten einbezogen [7]. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die Untersuchungen zu Erwachsenen, welche nach dem Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) befragt wurden. Hier zeigten TSC-Patienten (SF-36 Total Score 70/100) eine ebenso signifikant verminderte Lebensqualität im Unterschied zur gesunden Bevölkerung (SF-36 Total Score 83/100) [7].

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität von Erwachsenen und Kindern mit TSC liegt in psychosozialen und physischen Beeinträchtigungen begründet. Die verringerte Lebensqualität von TSC-Patienten mit Epilepsie im Gegensatz zu TSC-Patienten ohne Epilepsie wird unmittelbar durch das Auftreten der epileptischen Anfälle und die häufig damit einhergehenden eingeschränkten kognitiven Funktionen begründet [7]. Die Häufigkeit sowie die Stärke und Art

der Krampfanfälle wirkt sich dabei weiter negativ auf die Lebensqualität und die Fähigkeit am alltäglichen Leben teilzunehmen aus. Dieser Effekt wird durch die Entwicklung einer refraktären Epilepsie bei TSC-Patienten zusätzlich verstärkt [6].

Pflegende Angehörige sind besonders durch die Betreuung von TSC-Patienten und den damit zusammenhängenden neurologischen und psychiatrischen Manifestationen belastet [56]. Eine britische Studie berichtet, dass eine große Zahl an TSC-Patienten mit einhergehenden Lernschwierigkeiten nicht in der Lage sind, tägliche Aktivitäten wie Toilettengänge oder Baden ohne Hilfe einer Betreuungsperson auszuführen [57]. Eine US-Studie zeigte, dass Betreuer von TSC-Patienten im Vergleich zu gesunden Erwachsenen der US-Bevölkerung eine deutlich schlechtere körperliche und geistige Gesundheit aufweisen und mehr depressive Symptome haben [56].

Damit hat die Verminderung der Häufigkeit der Krampfanfälle eine hohe Bedeutung und stellt ein wichtiges therapeutisches Ziel dar [6]. Die Reduktion der Anfallslast kann die Lebensqualität der Patienten und Betreuer verbessern und sich außerdem auch positiv auf die Mortalität und die Ausbildung von TAND auswirken.

3.2.1.6 Geschlechtsspezifische Merkmale

Die meisten Studien zeigen, dass jeweils ungefähr 50 % der TSC-Patienten weiblich, beziehungsweise männlich sind. In der Entwicklung von Epilepsie wurden bisher keine Unterschiede basierend auf dem Geschlecht beschrieben [1, 2, 27, 58].

Zusätzlich wurde im Rahmen der TOSCA-Studie gezeigt, dass die Häufigkeit der Entwicklung von TAND geschlechtsabhängig zu sein scheint. So entwickelten männliche TSC-Patienten signifikant häufiger ADHS, Impulsivität, Überaktivität und Zwänge [59]. Dies unterstützend wurden auch im Mausmodell für TSC Verhaltensunterschiede in Angstsituationen beobachtet [60].

3.2.1.7 Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation wird Epidyolex® als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren angewendet [61].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

3.2.2.1 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Epidyolex®

Bei TSC handelt es um eine Multisystemerkrankung, sodass die einzelnen Symptome eine Bewertung und Behandlung im klinisch relevanten Kontext erfordern, die Behandlung erfolgt

dabei vorwiegend symptomatisch [15]. Da Epidyolex® zur Therapie der TSC-assozierten Epilepsie zugelassen ist, wird im Folgenden darauf fokussiert.

Etwa 40–60 % der TSC-Patienten entwickeln eine refraktäre Epilepsie, was die Therapie der Krampfanfälle besonders herausfordernd gestaltet [2, 3, 5, 6, 27]. Eine Epilepsie gilt laut ILAE als refraktär, wenn die Patienten weiterhin Krampfanfälle entwickeln, obwohl sie bereits mit zwei angemessenen ASM therapiert wurden [30]. Ärzte erproben bei der Behandlung der refraktären TSC-assozierten Epilepsie patientenindividuell in der Regel mehrere ASM, um eine Anfallskontrolle zu erreichen. Eine solche Polypharmakotherapie kann jedoch neben einer unzureichenden Wirksamkeit auch zu einer hohen Belastung durch unerwünschte Nebenwirkungen führen [62].

Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der auftretenden Pharmakoresistenz wird in der klinischen Praxis eine bestmögliche Verbesserung der Symptomatik angestrebt, während das Erreichen einer vollständigen Anfallsfreiheit nur eine untergeordnete Rolle spielt, da dies lediglich in sehr seltenen Fällen erreicht werden kann. Wichtige Therapieziele bei TSC-Patienten mit refraktärer Epilepsie sind:

- Die Reduktion der Anfallsfrequenz und Anfallsdauer
- Die Maximierung der Lebensqualität für den Patienten und die Angehörigen/Betreuer
- Die Limitierung von Nebenwirkungen durch Medikamente

Vor der Zulassung von Epidyolex® zur Behandlung der TSC-assozierten Epilepsie im Jahr 2021 bestand für Patienten mit therapieresistenter Epilepsie ein ungedeckter Bedarf an verträglichen Therapien zur Reduktion der Anfallshäufigkeit und einer adäquaten Anfallskontrolle, da dies mit den aktuell zur Verfügung stehenden ASM nicht erreicht wird. Epidyolex® konnte diese Lücke füllen, was auch von der Fachgesellschaft bestätigt wird:

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie und die Gesellschaft für Epileptologie führt im Rahmen der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaft zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V zu Cannabidiol aus, dass Cannabidiol regelhaft als Zusatztherapie bei TSC-Patienten ab zwei Jahren eingesetzt wird. Dies wird vor Allem darin begründet, dass sich Cannabidiol im Wirkmechanismus signifikant von den derzeit verfügbaren ASM unterscheiden. Laut der Fachgesellschaft stellt Cannabidiol, aufgrund des „einzigartigen Wirkmechanismus und dem Aspekt der Responderraten an einer hochtherapierefraktären Patientengruppe eine sinnvolle Alternative zur Zusatztherapie von epileptischen Anfällen bei TSC Patienten ab zwei Jahren dar“ [63].

Die vorliegende Evidenz zu Epidyolex® zur Behandlung der Krampfanfälle bei TSC-Patienten mit refraktären Krampfanfällen zeigt die hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit: In den Zulassungsstudien wurden TSC-Patienten eingeschlossen, welche im Vorfeld teilweise mit bis zu 15 verschiedenen ASM (0-15, Median 4) therapiert und nahmen während der Baseline Phase noch bis zu fünf ASM (0-5, Median 3) gleichzeitig ein, ohne dass eine adäquate Kontrolle der

Krampfanfälle und Reduktion der Anfallslast erreicht wurde [4]. Die Anzahl der TSC-assoziierten Krampfanfälle wurde durch die Behandlung Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) um 48,6 % reduziert, während die Krampfanfälle der Placebo Gruppe im Vergleich zur Baseline-Phase um 30,1 % vermindert waren [4]. Die open-label Erweiterungsstudie (GWPCARE6) belegt zudem die langanhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Epidyolex® bei der Behandlung von TSC-Patienten. Hier wurde eine anhaltende mediane Reduktion der Krampfanfälle von 52–73 % (≤ 25 mg/kg/Tag) festgestellt. Zudem wurde bei 6–31 % der Patienten sogar eine Anfallsfreiheit über einen Zeitraum von 12 Wochen während des 156-wöchigen Behandlungszeitraums erreicht [64]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Durchfall (31 %), Appetitlosigkeit (20 %) und Somnolenz (13 %). Der Großteil (88 %) dieser Ergebnisse war mild bis moderat und eine Post-Hoc-Analyse zeigte, dass die Beschwerden bei 40 % der Patienten nach vier Wochen und bei 58 % nach 16 Wochen abklingen [4, 65].

Epidyolex® hat sich mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus in den letzten Jahren als zuverlässige Standardtherapie zur Anfallskontrolle bei TSC-Patienten mit schwer behandelbarer, refraktärer Epilepsie etabliert und wird in aktuellen Leitlinien von den Fachgesellschaften empfohlen (siehe Abschnitt 3.2.2.2). Durch eine verminderte Anfallslast werden insbesondere die Lebensqualität von TSC Patienten und deren Familien positiv beeinflusst, sowie die Entwicklung von TAND bei den Patienten reduziert [6].

3.2.2.2 Epidyolex® als Teil des aktuellen Therapiestandards

Vor kurzem hat die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) eine neue Leitlinie mit pharmakologischen Therapieempfehlungen auch spezifisch für TSC-Patienten veröffentlicht [66]. Da keine nationalen Empfehlungen spezifisch für Kinder/Jugendliche existieren, werden zur Beschreibung der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für TSC-Patienten unabhängig des Alters im Folgenden zusätzlich auf die Behandlungsempfehlungen aktueller, internationaler Leitlinien Bezug genommen.

International gibt es verschiedene evidenzbasierte Leitlinien und Empfehlungen, wie Epilepsie bei TSC-Patienten therapiert werden soll. Das britische NICE veröffentlichte 2022 eine Leitlinie zu Epilepsien bei Kindern, jungen Menschen und Erwachsenen [67]. Außerdem gibt es eine Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) von 2021 zur Diagnostik und Management von Epilepsien bei Kindern und jungen Erwachsenen [68]. Die Leitlinien decken unterschiedliche Epilepsieerkrankungen ab und nehmen auch Bezug auf TSC. Im Fokus dieser Leitlinien steht allerdings die Behandlung von IS bei TSC-Patienten unter zwei Jahren, welche nicht dem Indikationsgebiet von Epidyolex® entsprechen und daher nicht näher betrachtet werden [67, 68].

Für die Behandlung von Krampfanfällen in Verbindung mit TSC bei Patienten über zwei Jahren beschränken sich die Empfehlungen aus Leitlinien in erster Linie auf die Behandlung der unterschiedlichen Krampfanfallsformen analog zu anderen Epilepsien, sodass hinsichtlich der initialen Behandlung TSC-assoziiierter Krampfanfälle keine spezifischen Empfehlungen

existieren. Fokale Anfälle machen die häufigste Anfallsform bei TSC-Patienten aus; NICE und SIGN empfehlen zur Behandlung fokaler Anfälle als Erstlinie eine Monotherapie mit verschiedenen ASM (siehe Abbildung 3-4). Diese Empfehlungen beschränken sich auf fokale Anfälle. Für andere Anfallsformen, wie generalisierte Anfälle, werden in den Leitlinien ebenso bestimmte ASM empfohlen, die zuerst in Monotherapie gefolgt von einer Zusatztherapie bei refraktären Anfällen [67, 68].

Als Zusatztherapie werden Empfehlungen spezifisch für TSC ausgesprochen, unabhängig von der Anfallsform. Seit März 2023 empfiehlt das NICE für TSC-Patienten die Behandlung mit Cannabidiol als Zusatztherapie ab der zweiten Therapielinie, d. h. wenn die Krampfanfälle mit zwei oder mehr klassischen ASM nicht kontrolliert werden konnten [69]. Das SIGN nennt außerdem den Einsatz von Everolimus als Zusatztherapie bei TSC-Patienten über zwei Jahren mit refraktären fokal einsetzenden Krampfanfällen, wenn durch die anderen Maßnahmen keine Anfallskontrolle erreicht werden konnte. Die Leitlinie des SIGN wurde seit 2021 nicht aktualisiert, weshalb Cannabidiol noch nicht berücksichtigt wurde [68].

Die DGN und die DGfE veröffentlichten im Jahr 2023 eine S2k-Leitlinie zur Behandlung des ersten epileptischen Anfalls und Epilepsien im Erwachsenenalter. Hier werden Empfehlungen für TSC-Patienten unter Menschen mit Intelligenzminderung und Epilepsie ausgesprochen, dabei wird ausschließlich die Behandlung von fokalen Anfällen beschrieben und verschiedene ASM empfohlen (siehe Abbildung 3-4). Spezifisch für TSC-Patienten wird die Behandlung mit Cannabidiol und Everolimus empfohlen, wenn die in der Leitlinie empfohlenen ASM erfolglos eingesetzt wurden [66]. Die Empfehlungen der International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference von 2012 zur Behandlung von TSC wurden 2021 von internationalen Experten aktualisiert. Ähnlich wie in den anderen Leitlinien wird die Behandlung von TSC-assoziiierter Epilepsie analog zu anderen Epilepsien nach der jeweiligen Anfallsform mit klassischen ASM empfohlen. Bei TSC-Patienten mit refraktären Epilepsien werden hier ebenso Cannabidiol und Everolimus als Zusatztherapie eingebracht (siehe Abbildung 3-4) [21, 22]. Bei therapierefraktären Epilepsien wird außerdem von allen genannten Leitlinien empfohlen, eine ketogene Diät, Epilepsiechirurgie oder Vagusnerv-Stimulation zu erwägen [21, 66-68].

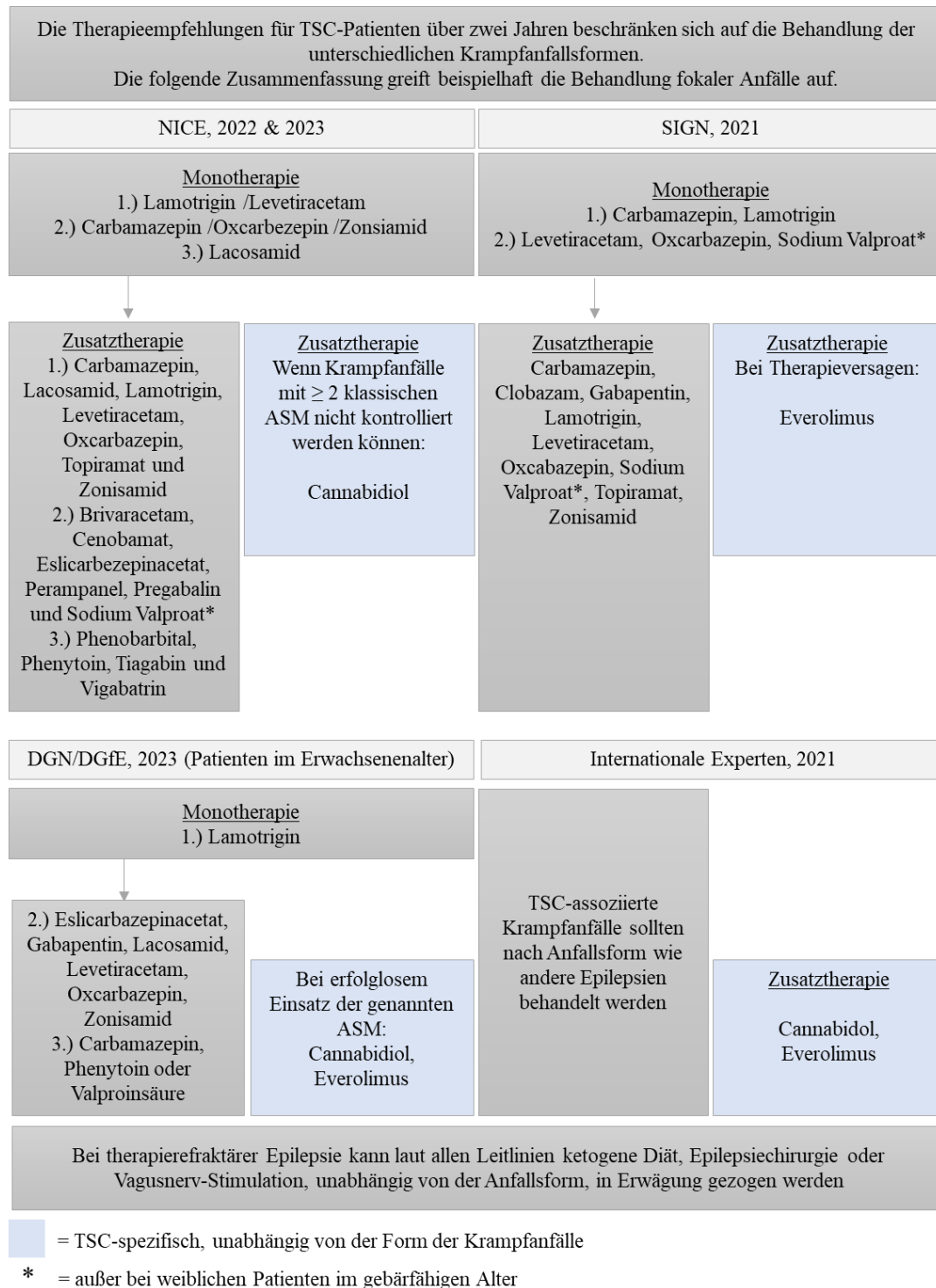


Abbildung 3-4: Therapieempfehlungen der evidenzbasierten Leitlinien für TSC-Patienten mit Epilepsie über zwei Jahren, bzw. im Erwachsenenalter (DGN/DGfE, 2023)

ASM = Anfallssuppressivum (Anti-seizure medication); DGN = Deutschen Gesellschaft für Neurologie; DGfE = Deutsche Gesellschaft für Epileptologie; NICE = National Institute for Health and Care Excellence (Vereinigtes Königreich); SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network; TSC = Tuberöse Sklerose (Tuberous sclerosis complex; Quellen: NICE, 2022; NICE, 2023; SIGN, 2021; DGN/ DGfE 2023, Northrup et al., 2021 [21, 66-69])

Epidyolex® hat relevante und signifikante anfallssuppressive Eigenschaften. Die Effekte von Epidyolex® werden auf seinen multimodalen Wirkmechanismus zurückgeführt (siehe Modul 2) und gehen daher über die Wirkweisen anderer ASM hinaus, die als Zusatztherapien bei der Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem TSC eingesetzt werden. Mit der Zulassung von Epidyolex® im Jahr 2021 wurde der bis dahin geltende Therapiestandard in den aktuellen evidenzbasierten Leitlinien um Epidyolex® als Zusatztherapie bei Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC ab einem Alter von zwei Jahren ergänzt [21, 69]. Im klinischen Alltag setzen die Ärzte Epidyolex® regelhaft zur Behandlung von TSC-assozierten Krampfanfällen ein [63].

3.2.2.3 Fazit

Die Behandlung von Krampfanfällen in Verbindung mit dem TSC stellt aufgrund der auftretenden Therapieresistenz eine große klinische Herausforderung dar, welche eine individualisierte anfallssuppressive Therapie erfordert. Trotz verfügbarer anfallssuppressiver Therapien leiden viele Patienten aufgrund der auftretenden Therapieresistenz weiterhin an einer hohen Anfallslast [2, 3, 5, 6, 27]. Die epileptischen Krampfanfälle stehen in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung von kognitiven Einbußen, einer verminderten Lebensqualität und einer erhöhten Mortalitätsrate, sodass eine adäquate Kontrolle der Krampfanfälle und die Reduktion der Anfallslast das übergeordnete Ziel der Behandlung darstellt [6, 8, 9]. Mit Epidyolex® steht den Ärzten als Zusatztherapie zur Behandlung von TSC-Patienten mit Krampfanfällen ab zwei Jahren eine Therapieoption zur Verfügung, die auf einem einzigartigen multimodalen Wirkmechanismus beruht (siehe Modul 2). Epidyolex® zeigt in Langzeit Studien nachweislich eine langanhaltende Wirksamkeit, sowie eine gute Verträglichkeit und wird von den aktuellen Leitlinien als Zusatztherapie zur Behandlung der TSC-assozierten Krampfanfälle empfohlen [4, 21, 64, 69]. Seit seiner Zulassung im Jahr 2021 hat sich Epidyolex® in Deutschland als wirksame Zusatztherapie in der klinischen Versorgung von TSC-Patienten mit therapieresistenter Epilepsie etabliert und wird regelhaft als Zusatztherapie bei TSC-Patienten mit refraktärer Epilepsie zur Behandlung der Krampfanfälle eingesetzt [63].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Epidyolex® wird angewendet als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren [61].

Innerhalb des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens in der Indikation TSC wurden Prävalenzwerte von 1,05–5,38:100.000 und ein prozentualer Anteil der TSC-Patienten, die Krampfanfälle aufweisen, von 69,8 % zur Berechnung der Patientenzahlen verwendet [70, 71]. Die Angabe zur Prävalenz wird im Folgenden aktualisiert. Es resultiert eine Prävalenz-Spanne von 1,05–7,9:100.000 in Bezug auf die Gesamtanzahl der TSC-Patienten und von **0,805–3,77:100.000 in Bezug auf TSC-Patienten mit Krampfanfällen**. Krampfanfälle bei TSC sind somit als seltene Erkrankung zu bezeichnen.

Herleitung

Der gewählte Ansatz dient der möglichst umfassenden Darstellung des Auftretens der Erkrankung in der Bevölkerung. Als chronische Erkrankung ist für die Schätzung der TSC-Patientenzahl hier insbesondere die Prävalenz maßgeblich. Studien, die über die Inzidenz des TSC berichten, werden in Tabelle 3-4 ergänzend dargestellt, werden jedoch nicht zur Abschätzung der Patientenzahlen in Deutschland herangezogen.

Für die Schätzung der Patientenzahlen in Deutschland wurde die Fachliteratur mit Hilfe einer fokussierten Recherche nach relevanten nationalen und internationalen epidemiologischen Studien durchsucht. Eine Literaturrecherche wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Epidyolex® in der Indikation TSC im Jahr 2021 durchgeführt [70]. Aufbauend auf der systematischen Recherche des ersten Nutzenbewertungsverfahrens von Epidyolex® in der Indikation TSC wurde die Fachliteratur für den Zeitraum von 2021–2023 erneut orientierend durchsucht und die Liste der epidemiologischen Studien um neue Veröffentlichungen ergänzt (siehe Tabelle 3-4).

Im Folgenden werden zuerst die Publikationen, die innerhalb des ersten Verfahrens in der Indikation TSC vom G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bestimmung der oberen und der unteren Grenze der Prävalenzspanne akzeptiert wurden, dargestellt. Eine detaillierte Auflistung aller Ergebnisse der ersten Recherche ist im Modul 3C des Nutzenbewertungsverfahrens zu Epidyolex® in der Indikation TSC aus dem Jahr 2021 zu finden [70].

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren wurde die von Hong et al. (2009) [72] berichtete Prävalenz von 1,051:100.000 als untere Grenze und die von Welin et al. (2017) [43] berichtete Prävalenz von 5,38:100.000 als obere Grenze verwendet [70, 71]. Bei beiden Publikationen handelt es sich um Analysen von Daten des Gesundheitssystems bzw. von Registerdaten aus Taiwan und Schweden [43, 72]. Die von Hong et al. (2009) verwendete Datenbank des nationalen Gesundheitssystems deckt zum untersuchten Zeitpunkt ≥ 95 % der taiwanesischen Bevölkerung ab [72, 73]. Die von Welin et al. (2017) verwendeten Registerdaten decken mehr als 99 % der stationären Behandlungen in Schweden ab [43]. Die TSC-Patienten wurden in beiden Fällen anhand der ICD-Kodierung identifiziert. Für TSC existiert der eigenständiger ICD-9 Code 759.5 bzw. ICD-10 Code Q85.1 („Tuberöse (Hirn-) Sklerose. Inkl.: Bourneville-(Pringle-) Syndrom Epiloia“). Welin et al. (2017) gaben zudem an, dass 70,1 % der TSC-Patienten auch eine Epilepsie aufwiesen, definiert durch die Verschreibung von ≥ 1 ASM (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen [ATC]-Code N03A*), die Aufzeichnung epilepsiebedingter Prozeduren und Behandlungen (z. B. VNS, ketogene Diät) oder dem Vorliegen des ICD-10 Codes G40* („Epilepsie“) oder G41* („Status epilepticus“) [43].

Zusätzlich wurden vier neue Veröffentlichungen identifiziert, die auf Analysen von Daten der Gesundheitssysteme aus Hong Kong, Taiwan, Deutschland und Frankreich basieren [9, 73-75]. Die Analyse von Strzelczyk et al. (2021) entspricht dabei der Analyse der GKV-Daten, die im vorherigen Modul 3C zu Epidyolex® aus dem Jahr 2021 bereits präsentiert wurden [70]. Die GKV-Daten stammen aus der Vilva Healthcare Datenbank, die mit >4 Million Individuen ca. 5 % der deutschen GKV-Population abdeckt [70]. Die in der Publikation von Fagnani et al. (2022) verwendete Datenbank deckt 98,8 % des französischen Gesundheitssystems ab [75, 76]. Die von Peng et al. (2021) verwendete Datenbank deckt >95 % der taiwanesischen Bevölkerung ab [73]. Chu et al. (2021) verwendeten eine Krankenhausdatenbank mit Daten zur ambulanten und stationären Behandlung aus Hong Kong [74]. Drei der Publikationen identifizierten TSC-Patienten anhand der ICD-9- oder ICD-10-Kodierung [9, 74, 75], eine Publikation verwendete TSC-spezifische Krankheitszertifikate (diese sind in Taiwan üblich und belegen eine Diagnose) [73]. Die Publikationen von Chu et al. (2021), Strzelczyk et al. (2021) und Fagnani et al. (2022) bestimmten zudem den Anteil der TSC-Patienten mit Epilepsie anhand der ICD-10 Codes G40* und G41* und/oder der Verschreibung von ASM [9, 74, 75]. Alle identifizierten Studien schlossen Patienten aller Altersgruppen ein [9, 73-75].

Die von Chu et al. (2021) [74], Peng et al. (2021) [73] und Fagnani et al. (2022) [75] berichteten Prävalenzen für TSC lagen mit 3,87:100.000, 1,58:100.000 und 4,69:100.000 innerhalb der von Hong et al. (2009) und Welin et al. (2017) beschriebenen Prävalenzspanne von 1,051–5,38:100.000 [43, 72]. Auch der Anteil der TSC-Patienten mit Epilepsie war mit 71,3 % [74], 76,6 % [73] und 67 % [75] vergleichbar zur Studie von Welin et al. (2017) mit 70,1 % [43]. Verglichen damit wies die Studie der deutschen Kohorte von Strzelczyk et al. (2021) mit 7,9:100.000 eine höhere Prävalenz für die Gesamtheit der TSC-Patienten und mit 29 % einen geringeren Anteil an TSC-Patienten mit Epilepsie auf [9]. Dies könnte unter anderem darin begründet sein, dass sich der deutsche Versorgungskontext von anderen Ländern hinsichtlich der Diagnose des TSC unterscheidet. Strzelczyk et al. (2021) geben an, dass mögliche Unterschiede aus der vermehrten genetischen Testung in Deutschland herrühren könnten,

sodass ebenfalls mehr asymptomatische oder mildere Formen der TSC erkannt werden können [9]. Zudem könnte der niedrigere Prozentsatz der TSC-Patienten mit Epilepsie darauf beruhen, dass in der Studie eine andere Altersstruktur als in vergleichbaren Studien vorlag, Strzelczyk et al. (2021) schloss einen hohen Anteil an Erwachsenen (73 % > 20 Jahre) ein, während der Anteil bei Hong et al. (2009) und Welin et al. (2017) deutlich geringer war (28 % > 18 Jahre; 38 % > 20 Jahre). Epilepsie kommt bei erwachsenen TSC-Patienten seltener vor als bei Kindern und Jugendlichen [9, 43, 72]. Der Anteil an Epilepsiepatienten im Kindesalter war bei Strzelczyk et al. (2021) ebenso höher. Trotzdem ist die Prävalenz von TSC-Patienten mit Epilepsie in Deutschland (2,2/100.000) vergleichbar mit anderen Ländern (0,81-3,77/100.000), da die Gesamtprävalenz an TSC-Patienten (7,9/100.000) im Vergleich höher als in den anderen Ländern (1,10-7,9/100.000) liegt. Dies unterstützt die These, dass aufgrund vermehrter Screenings mehr Patienten eingeschlossen werden [9]. Es wird davon ausgegangen, dass die Kohorte von Strzelczyk et al. (2021) repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext ist [9].

Tabelle 3-4: Übersicht zu identifizierten epidemiologischen Studien zum TSC.

Quelle	Zeit und Land	Methodik	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
Ober- und Untergrenze des vorherigen Verfahrens^a						
Hong, 2009 [72]	2004-2006, TWN	NHI Datenbank Taiwan	TSC: ICD-9 Code 759.5	208 Patienten mit TSC, Alter 3 Monate bis 75 Jahre	1:95.136 (1,051:100.000)	k. A.
Welin, 2017 [43]	2004-2014, SWE	Registerdaten	TSC: ICD-10 Code Q85.1 Epilepsie: ICD-10 Code G40.* oder G41.*, epilepsiebedingte Prozedur (VNS, ketogene Diät, Epilepsiechirurgie) oder Verschreibung von ASMs (ATC-Code N03A*)	551 Patienten mit TSC, Alter 0 – 65+ Jahre; davon 386 mit Epilepsie	TSC gesamt: 5,38:100.000 TSC mit Epilepsie: 70,1 %	k. A.

Quelle	Zeit und Land	Methodik	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
Zusätzliche Treffer der aktualisierten Literaturrecherche^b						
Chu, 2020 [74]	1995-2018, HKG	CDARS Krankenhausdaten	TSC: ICD-9 Code 759.5, Diagnosekriterien nach Northrup 2013 [22] Epilepsie: Verschreibung von ASMs	284 Patienten mit TSC, Alter 4,5 Monate bis 89,9 Jahre; davon 229 mit Epilepsie	TSC gesamt: 3,87:100.000 TSC mit Epilepsie: 71,3 %	k. A.
Peng, 2021 [73]	1997-2010, TWN	NHI Datenbank Taiwan	TSC: Catastrophic illness certificates Epilepsie: k. A.	471 Patienten mit TSC, Alter <1 bis 75 Jahre; davon 361 mit Epilepsie	TSC gesamt: 1:63.290 (1,58:100.000) TSC mit Epilepsie: 76,6%	k. A.
Strzelczyk, 2021 [9]	2016, DE	Vilva Healthcare Datenbank	TSC: ICD-10 Code Q85.1 Epilepsie: ICD-10 Code G40.* oder G41.* oder Verschreibung von ASMs (ATC-Code N03A*)	100 Patienten mit TSC, Alter 1 bis 86 Jahre; davon 29 mit Epilepsie	TSC gesamt: 7,9:100.000 TSC mit Epilepsie: 29%; 2,2:100.000	k. A.
Fagnani, 2022 [75]	2006-2017, FRA	SNDS Datenbank	TSC: ICD-10 Code Q85.1 oder Long Term Disease Status für TSC Epilepsie: ICD-10 Code G40.* oder G41.* oder Verschreibung von ASMs (ATC-Code N03A*)	3.139 mit TSC, davon 2.101 mit Epilepsie	TSC gesamt: 4,69:100.000 TSC mit Epilepsie: 67 %	0,44: 100.000

^aIdentifiziert in Literaturrecherche zum Nutzenbewertungsverfahren 2021^bIdentifiziert in Literaturrecherche zum Nutzenbewertungsverfahren 2023

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; DE = Deutschland; FRA = Frankreich; HKG = Hong Kong; JPN = Japan; k. A. = Keine Angabe; NHI = National Health Insurance; SNDS = Système des Données de Santé; SVN = Slowenien; SWE = Schweden; TSC = Tuberöse Sklerose; TWN = Taiwan; UK = Vereinigtes Königreich

Wendet man die in den Studien berichteten Anteile der TSC-Patienten mit Epilepsie auf die Gesamtprävalenz an, so ergibt sich **eine Prävalenzspanne von 0,805–3,77:100.000 für TSC-Patienten mit Krampfanfällen** (siehe Tabelle 3-5), wobei die untere Grenze durch Hong et al. (2009) und die obere Grenze durch Welin et al. (2017) gebildet wird [70, 71]. Die von Strzelczyk et al. (2021) berichtete Prävalenz in einer deutschen Kohorte liegt mit 2,2:100.000 im Mittel zwischen der oberen und unteren Grenze [9].

Tabelle 3-5: Eingeschlossene Studien zur Schätzung der TSC-Prävalenz in Deutschland.

Quelle	Land	TSC Prävalenz/100.000	Anteil der TSC- Patienten mit Epilepsie	TSC mit Epilepsie Prävalenz/100.000 ^a
Hong, 2009 [72]	Taiwan	1,051	k. A. ^b	0,805
Welin, 2017 [43]	Schweden	5,38	70,1 %	3,77
Chu, 2020 [74]	Hong Kong	3,87	71,3 %	2,76
Peng, 2021 [73]	Taiwan	1,58	76,6 %	1,21
Strzelczyk, 2021[9]	Deutschland	7,9	29 %	2,2
Fagnani, 2022 [75]	Frankreich	4,69	67 %	3,14
Gesamtspanne		1,051–7,9	29–76,6 %	0,805–3,77
a: Die Prävalenz der TSC mit Epilepsie wurde errechnet, indem die Prävalenz der TSC mit dem prozentualen Anteil der TSC-Patienten mit Epilepsie multipliziert wurde. b: Der prozentuale Anteil von 76,6 % aus der taiwanesischen Studie von Peng et al., 2021 wird für die weiteren Berechnungen auf die taiwanesische Patientenpopulation von Hong et al., 2009 übertragen. TSC = Tuberöse Sklerose				

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Eine genaue Aussage über die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der TSC in Deutschland ist schwer zu treffen. Die TSC ist ein neurokutanes Syndrom, das mit der Entwicklung gutartiger Tumore und Wucherungen in verschiedenen Organsystemen einhergeht. Es handelt sich um eine genetische Erkrankung, der in 80 % der Fälle Genmutationen in den Genen *TSC1* und *TSC2* zugrunde liegen [77, 78]. Die TSC-Diagnose wird überwiegend in der Kindheit gestellt. Im Hinblick auf die genetisch-bedingte Ätiologie sind keine spezifischen Ursachen bekannt, weshalb in den nächsten Jahren signifikante Veränderungen der Inzidenz bzw. der Prävalenz zu erwarten sind. Für die absoluten inzidenten Patientenzahlen in Deutschland und für die Prävalenz spielt daher die demographische Bevölkerungsentwicklung eine bedeutende Rolle.

Demographische Bevölkerungsentwicklung als Anhaltspunkt

Um die Entwicklung der TSC-Prävalenz der nächsten fünf Jahren abzuschätzen, wird der vorausberechnete Bevölkerungsstand (nach Modell BEV VARIANTE 01 [G2 L2 W1]) des Statistischen Bundesamtes (Destatis, Deutsches Statistik Informationssystem) zugrunde gelegt [79]. Auf Grundlage der dargestellten demographischen Abschätzung ist nicht von einer signifikanten Änderung der Einwohnerzahl auszugehen, die Einfluss auf die Prävalenz des TSC in Deutschland haben könnte (siehe Tabelle 3-6).

Da die Studien zur Bestimmung der oberen und unteren Prävalenz-Grenze sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten einschlossen, wird keine Berücksichtigung der Mortalität für diese bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzung benötigt.

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der TSC-Prävalenz in Deutschland 2023-2028

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Angenommener Bevölkerungsstand ≥ 2 Jahre^a	82.515.300	82.499.500	82.481.600	82.451.700	82.403.900	82.338.200
Prävalenz pro 100.000 Obergrenze	3,77	3,77	3,77	3,77	3,77	3,77
Prävalenz pro 100.000 Untergrenze	0,805	0,805	0,805	0,805	0,805	0,805
Prävalenz TSC obere Grenze	3.112	3.111	3.111	3.110	3.108	3.105
Prävalenz TSC untere Grenze	664	664	664	664	663	663
a: Herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-01 (G2 L2 W1). Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Steigerung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo. Quelle: Destatis 2022 [79] TSC = Tuberöse Sklerose						

Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf als Anhaltspunkt

Das TSC wird anhand einer eigenständigen ICD-10-Diagnose-Kodierung (Q85.1, „Tuberöse [Hirn-] Sklerose, Bourneville-[Pringle-] Syndrom, Epiloia“) verschlüsselt. Durch die Betrachtung der stationären Diagnosedaten des ICD-10 Q85.1 im Zeitverlauf (2019-2022), können somit Aussagen über die Entwicklung stationärer Diagnosen in Bezug auf Alter und Geschlecht der Patienten getroffen werden.

Im Zeitraum von 2019 bis 2022 zeigt sich insgesamt eine leichte Abnahme der stationär diagnostizierten Fälle in der ICD-10 Q85.1 als Haupt- oder Nebendiagnose (Jahr 2019: insgesamt 1.441 Fälle vs. Jahr 2022: insgesamt 1.268 Fälle) (siehe Abbildung 3-5) [54, 55, 80-85]. Diese Abnahme könnte unter anderem durch den Ausbruch der COVID-19 Pandemie erklärt werden, wodurch Patienten seltener stationär aufgenommen worden sein könnten.

Bei Betrachtung der insbesondere für das TSC relevanten Gruppe der Patienten <18 Jahren zeigt sich, dass diese über den gleichen Zeitraum weitgehend konstant geblieben sind (2019: 961 Fälle; 2022: 901 Fälle) [54, 55, 80-85]. Kinder unter 15 Jahren wurden besonders häufig (56,77–62,15 %) mit der ICD-10 Q85.1 (Haupt- oder Nebendiagnose) erfasst [54, 55, 80-85]. Diese Beobachtung ist vor allem durch das Alter bei Diagnosestellung begründet. Die meisten Patienten werden in der Kindheit vor dem dritten Lebensjahr diagnostiziert. Das Verhältnis in der Geschlechtsverteilung blieb im Verlauf der Jahre stabil.

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

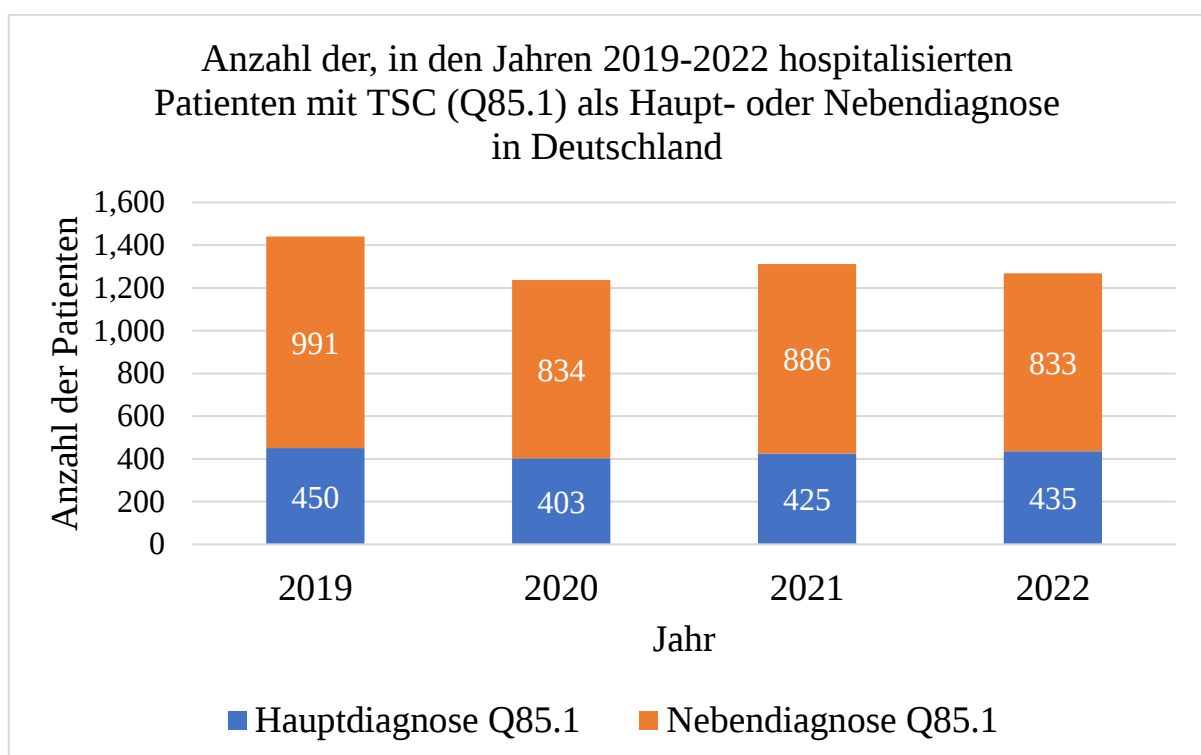


Abbildung 3-5: Hospitalisierte Patienten mit Haupt- der Nebendiagnose TSC (Q85.1) in den Jahren 2019-2022 in Deutschland

Quelle: InEK-Datenbrowser [54, 55, 80-85]

Zusammenfassung der erwarteten Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Gesamthaft ist auf Grundlage der in Tabelle 3-6 dargestellten demographischen Bevölkerungsentwicklung in den nächsten fünf Jahren, sowie der Entwicklung der stationären Diagnosen des ICD-10-Diagnose-Codes Q85.1 (Tuberöse [Hirn-] Sklerose, Bourneville-[Pringle-] Syndrom, Epiloia) der letzten fünf Jahre nicht von einer relevanten Änderung der TSC-Patientenzahlen in Deutschland in den nächsten Jahren auszugehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Epidyolex® (Cannabidiol)	667–3.123	579–2.713
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Basierend auf den Angaben des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens in der Indikation TSC ergab sich im Jahr 2021 für die Zielpopulation (TSC-Patienten ≥ 2 Jahren mit Krampfanfällen) eine Spanne von 599–3.064 Patienten, wovon 524–2.681 Patienten in der GKV versichert sind [70]. Der G-BA bestätigte in seinem damaligen Verfahren ebenfalls eine Spanne von ca. 500–2.700 TSC-Patienten, die für eine Behandlung infrage kommen [86]

Berechnungen unter Berücksichtigung aktualisierter Angaben zur Prävalenz in Höhe von 0,805–3,77 pro 100.000 Einwohner (siehe Abschnitt 3.2.3), sowie zum Bevölkerungsstand und dem GKV-Anteil ergeben eine Anzahl von 667–3.123 TSC-Patienten, die für eine Behandlung

mit Epidyolex[®] infrage kommen. Davon sind 579–2.713 Patienten in der GKV versichert. Diese Zahlen sind mit denen des vorherigen Verfahrens vergleichbar.

Berechnung der Zielpopulation mit Angabe einer Unsicherheitsspanne

Die folgenden Berechnungen (siehe Tabelle 3-8) beziehen sich auf die Fachinfo-konforme Population der TSC-Patienten, für die eine Behandlung mit Epidyolex[®] infrage kommt. Gemäß der Zulassung, kann Epidyolex[®] bei Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem TSC im Alter von ≥ 2 Jahren eingesetzt werden [61].

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten mit TSC in Deutschland, die für eine Behandlung mit Epidyolex[®] in Frage kommen.

Schritt	Beschreibung	Untergrenze	Obergrenze
1	Gesamtbevölkerung im Jahr 2022 ^a	84.358.845	
	Bevölkerung ≥ 2 Jahren im Jahr 2022 ^a	82.804.879	
2	Prävalenz TSC mit Epilepsie pro 100.000	0,805	3,77
	Zielpopulation: Anzahl der TSC-Patienten mit Epilepsie ≥ 2 Jahren (Zielpopulation)	667	3.123
3	Gesamtzahl GKV-Patienten im Jahr 2022 ^c	73.294.000	
	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung	86,9 %	
	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	579	2.713
a: Destatis (2023) [87] b: Bundesministerium für Gesundheit (2022) [88] GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, TSC = Tuberöse Sklerose			

Für die Berechnung der Zielpopulation wurden in Schritt 1 die Daten zur deutschen Bevölkerung ≥ 2 Jahren aus dem Jahr 2022 zugrunde gelegt [87]. Anschließend wurde in Schritt 2 basierend auf den Bevölkerungszahlen aus Schritt 1 und der in Tabelle 3-5 identifizierten Prävalenz die Gesamtanzahl der TSC-Patienten mit Krampfanfällen und einem Alter ≥ 2 Jahren berechnet. Da die Studien zur Bestimmung Prävalenz sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten einschlossen [9, 43, 72], wird eine Berücksichtigung der Mortalität für diese bevölkerungsbezogene Prävalenzschätzung nicht benötigt.

Im letzten Schritt wurde anschließend der Anteil der GKV-Patienten berechnet. Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2022 insgesamt 73.294.000 Personen in der GKV versichert [88]. Bei einer Gesamtbevölkerung von 84.358.845 im Jahr 2022 entspricht dies 86,9 % [87]. Ausgehend von der geschätzten Patientenzahl der Zielpopulation, ergibt sich somit eine Anzahl von **579–2.713 GKV-Patienten in der Zielpopulation**.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Epidyolex® (Cannabidiol)	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem TSC bei Patienten ab 2 Jahren	Nicht- quantifizierbar	579–2.713
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten der in Abschnitt 3.2.1 genannten Zielpopulation. Insgesamt besteht für 579–2.713 Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen, der mit dem Ausmaß nicht-quantifizierbar zu bezeichnen ist.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2 erfolgte anhand einer orientierenden Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsartikeln.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Curatolo, P., Moavero, R., de Vries, P. J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14(7): 733-45.

2. Nabbout, R., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V. et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2019; 4(1): 73-84.

3. Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D., Thiele, E. A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1236-41.
4. Thiele, E. A., Bebin, E. M., Bhathal, H., Jansen, F. E., Kotulska, K. et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021; 78(3): 285-292.
5. Schubert-Bast, S., Strzelczyk, A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211031100.
6. Tritton, T., Bennett, B., Brohan, E., Grant, L., Cooper, A. et al. Health utilities and quality of life in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) who experience epileptic seizures: A web-based survey. *Epilepsy Behav* 2019; 92: 213-220.
7. Amin, S., Mallick, A. A., Lux, A., O'Callaghan, F. Quality of life in patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23(6): 801-807.
8. Zöllner, J. P., Franz, D. N., Hertzberg, C., Nabbout, R., Rosenow, F. et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 23.
9. Strzelczyk, A., Rosenow, F., Zöllner, J. P., Simon, A., Wyatt, G. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with tuberous sclerosis complex: A population-based study on German health insurance data. *Seizure* 2021; 91: 287-295.
10. Capal, J. K., Bernardino-Cuesta, B., Horn, P. S., Murray, D., Byars, A. W. et al. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2017; 70(Pt A): 245-252.
11. Caban, C., Khan, N., Hasbani, D. M., Crino, P. B. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet* 2017; 10: 1-8.
12. Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Jr. Infantile spasms. *Handb Clin Neurol* 2013; 111: 611-8.
13. Santiago Lima, A. J., Hoogeveen-Westerveld, M., Nakashima, A., Maat-Kievit, A., van den Ouweland, A. et al. Identification of regions critical for the integrity of the TSC1-TSC2-TBC1D7 complex. *PLoS One* 2014; 9(4): e93940.

14. Mizuguchi, M., Ohsawa, M., Kashii, H., Sato, A. Brain Symptoms of Tuberous Sclerosis Complex: Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2021; 22(13).
15. Uysal, S. P., Sahin, M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-2): 1665-1676.
16. Kingswood, J. C., d'Augères, G. B., Belousova, E., Ferreira, J. C., Carter, T. et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 2.
17. Franz, D. N., Bissler, J. J., McCormack, F. X. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics* 2010; 41(5): 199-208.
18. Napolioni, V., Moavero, R., Curatolo, P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Dev* 2009; 31(2): 104-13.
19. Bombardieri, R., Pinci, M., Moavero, R., Cerminara, C., Curatolo, P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology* 2010; 14(2): 146-149.
20. Jóźwiak, S., Kotulska, K., Domańska-Pakieła, D., Łojarczyk, B., Syczewska, M. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology* 2011; 15(5): 424-431.
21. Northrup, H., Aronow, M. E., Bebin, E. M., Bissler, J., Darling, T. N. et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123: 50-66.
22. Northrup, H., Krueger, D. A., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 243-54.
23. Davis, P. E., Filip-Dhima, R., Sideridis, G., Peters, J. M., Au, K. S. et al. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics* 2017; 140(6).

24. Tyburczy, M. E., Dies, K. A., Glass, J., Camposano, S., Chekaluk, Y. et al. Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLOS Genetics* 2015; 11(11): e1005637.
25. Słowińska, M., Józwiak, S., Peron, A., Borkowska, J., Chmielewski, D. et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 25.
26. Kingswood, J. C., Bruzzi, P., Curatolo, P., de Vries, P. J., Fladrowski, C. et al. TOSCA - first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 182.
27. Jeong, A., Nakagawa, J. A., Wong, M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017; 32(14): 1092-1098.
28. Curatolo, P., Bombardieri, R., Jozwiak, S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9639): 657-68.
29. Pavone, P., Polizzi, A., Marino, S. D., Corsello, G., Falsaperla, R. et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 2020; 41(12): 3547-3562.
30. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-77.
31. de Vries, P. J., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V. et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 157.
32. de Vries, P. J., Wilde, L., de Vries, M. C., Moavero, R., Pearson, D. A. et al. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018; 178(3): 309-320.
33. de Vries, P. J., Leclezio, L., Gardner-Lubbe, S., Krueger, D., Sahin, M. et al. Multivariate data analysis identifies natural clusters of Tuberous Sclerosis Complex Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND). *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 447.

34. de Vries, P. J., Heunis, T. M., Vanclooster, S., Chambers, N., Bissell, S. et al. International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *J Neurodev Disord* 2023; 15(1): 32.
35. Curatolo, P., Nabbout, R., Lagae, L., Aronica, E., Ferreira, J. C. et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(5): 738-748.
36. Cusmai, R., Moavero, R., Bombardieri, R., Vigeveno, F., Curatolo, P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011; 22(4): 735-9.
37. Zak, S., Mokhallati, N., Su, W., McCormack, F. X., Franz, D. N. et al. Lymphangioleiomyomatosis Mortality in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16(4): 509-512.
38. Novy, J., Belluzzo, M., Caboclo, L. O., Catarino, C. B., Yogarajah, M. et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain* 2013; 136(Pt 10): 3187-99.
39. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E. et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-23.
40. Thurman, D. J., Logroscino, G., Beghi, E., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C. et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58(1): 17-26.
41. Donner, E. J., Camfield, P., Brooks, L., Buchhalter, J., Camfield, C. et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2017; 70: 7-15.
42. Ruthirago, D., Julayanont, P., Karukote, A., Shehabeldin, M., Nugent, K. Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci* 2018; 128(11): 1052-1060.
43. Welin, K.-O., Carlqvist, P., Svensson, A., Althin, R., Eklund, E. et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2017; 53: 4-9.

44. Shepherd, C., Koepp, M., Myland, M., Patel, K., Miglio, C. et al. Understanding the health economic burden of patients with tuberous sclerosis complex (TSC) with epilepsy: a retrospective cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *BMJ Open* 2017; 7(10): e015236.
45. Dabora, S. L., Jozwiak, S., Franz, D. N., Roberts, P. S., Nieto, A. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001; 68(1): 64-80.
46. Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-2.
47. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J. et al. ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(4): 296-306.
48. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E. et al. Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommission. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(4): 272-281.
49. Lynch, M., Smith, K., Riney, K. Clinical seizure semiology is subtle and identification of seizures by parents is unreliable in infants with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2023; 64(2): 386-395.
50. Whitney, R., Jan, S., Zak, M., McCoy, B. The Utility of Surveillance Electroencephalography to Guide Early Antiepileptic Drug Therapy in Infants With Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol* 2017; 72: 76-80.
51. Erdal, Y., Alnak, A., Oztop, O., Tekturk, P., Yapici, Z. Non-convulsive status epilepticus in two patients with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 2019; 35(12): 2405-2409.
52. Rosenow, F., Weber, J. S2k-Leitlinie: Status Epilepticus im Erwachsenenalter S2k guidelines: status epilepticus in adulthood: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Guidelines of the German Society for Neurology. *Der Nervenarzt* 2021; 92.
53. Trinka, E., Leitinger, M. Neue Definition und Klassifikation des Status epilepticus – Was ändert sich für die Praxis? *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(4): 233-236.

54. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020. Hauptdiagnose Q85.1. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 20.11.2023].

55. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020. Nebendiagnose Q85.1. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 20.11.2023].

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

57. Ferguson, A. P., McKinlay, I. A., Hunt, A. Care of adolescents with severe learning disability from tuberous sclerosis. Developmental Medicine & Child Neurology 2002; 44(4): 256-262.

58. Eijkemans, M. J., van der Wal, W., Reijnders, L. J., Roes, K. C., van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, S. B. et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. Am J Kidney Dis 2015; 66(4): 638-45.

59. de Vries, P. J., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V. et al. Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings on Age, Sex, and Genotype in Relation to Intellectual Phenotype. Front Neurol 2020; 11: 603.

60. Sare, R. M., Lemons, A., Figueroa, C., Song, A., Levine, M. et al. Sex-Selective Effects on Behavior in a Mouse Model of Tuberous Sclerosis Complex. eNeuro 2020; 7(2).

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

62. Mitchell, J. W., Seri, S., Cavanna, A. E. Pharmacotherapeutic and Non-Pharmacological Options for Refractory and Difficult-to-Treat Seizures. J Cent Nerv Syst Dis 2012; 4: 105-15.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Abteilung Fachberatung Medizin, Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2022-B-352 (Cannabidiol). Indikation: Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose. [Aufgerufen am: 07.07.2023]. 2023

64. Thiele, E. A., Bebin, E. M., Filloux, F., Kwan, P., Loftus, R. et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2022; 63(2): 426-439.

65. Wu, J. Y., Cock, H. R., Devinsky, O., Joshi, C., Miller, I. et al. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia* 2022; 63(5): 1189-1199.

66. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN); Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE), Holtkamp, M., May, T., Berkenfeld, R., Bien, C., Coban, I. et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 030/041. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

67. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022

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

69. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/resources/cannabidiol-for-treating-seizures-caused-by-tuberous-sclerosis-complex-pdf-82613671472581>, [Aufgerufen am: 19.11.2023]. 2023

70. GW Pharma (International) B.V., , Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cannabidiol (Epidyolex®) - Modul 3C. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4748/2021_05_14_Modul3C_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 19.11.2023]. 2021

71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1178 – Cannabidiol (Krampfanfälle bei tuberöser Sklerose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V – Auftrag: G21-17. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4753/2021-05-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Cannabidiol_D-683.pdf, [Aufgerufen am: 19.11.2023]. 2021

72. Hong, C.-H., Darling, T. N., Lee, C.-H. Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex in Taiwan: A National Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 2009; 33(4): 335-341.
73. Peng, J. H., Tu, H. P., Hong, C. H. A population-based study to estimate survival and standardized mortality of tuberous sclerosis complex (TSC) in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 335.
74. Chu, W. C., Chiang, L. L., Chan, D. C., Wong, W. H., Chan, G. C. Prevalence, mortality and healthcare economic burden of tuberous sclerosis in Hong Kong: a population-based retrospective cohort study (1995-2018). *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 264.
75. Fagnani, F., Laurendeau, C., de Zelicourt, M., Marshall, J. Epidemiology and disease burden of tuberous sclerosis complex in France: A population-based study based on national health insurance data. *Epilepsia Open* 2022; 7(4): 633-644.
76. Bezin, J., Duong, M., Lassalle, R., Droz, C., Pariente, A. et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(8): 954-962.
77. van Slegtenhorst, M., de Hoogt, R., Hermans, C., Nellist, M., Janssen, B. et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277(5327): 805-8.
78. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75(7): 1305-15.
79. Statistisches Bundesamt (Destatis), Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1687356063174&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>, [Aufgerufen am: 21.06.2023]. 2022
80. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Nebendiagnose Q85.1. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 20.11.2023].

81. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Hauptdiagnose Q85.1. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 20.11.2023].

82. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. Nebendiagnose Q85.1. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 20.11.2023].

83. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. Hauptdiagnose Q85.1. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 20.11.2023].

84. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. Nebendiagnose Q85.1. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 20.11.2023].

85. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. Hauptdiagnose Q85.1. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 20.11.2023].

86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (neues Anwendungsgebiet: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre, adjuvante Behandlung). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5109/2021-11-04_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-683_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 19.11.2023]. 2021

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

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

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlung mit Epidyolex®

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex® als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren angewendet [1]. Die Einnahme erfolgt zweimal täglich [1].

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren	Kontinuierlich 2x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren	365	5 mg/kg, 2x täglich; (10 mg/kg/Tag) ^a DDD: 700 mg/Tag	51.465–281.050 mg (511–2.810,5 ml; 5,11–28,105x 100 ml Flaschen) DDD: 255.500 mg (2.555 ml; 25,55x 100 ml Flaschen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: In Einzelfällen kann die Erhaltungsdosis für TSC-Patienten 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) 25 mg/kg/Tag erhöht werden. DDD = Daily Defined Dose.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Flaschen ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wird verzichtet, da es sich bei der antiepileptischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt. Bei flüssigen Formulierungen wurde gemäß den Graduierungen der Applikationsspritzen auf eine messbare Anzahl an Millilitern gerundet.

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

Zur Berechnung der Dosierung anhand des Körpergewichts werden Daten der deutschen Bevölkerung (Mikrozensus 2017) laut der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes verwendet [2]. Dabei wird von einem Referenzgewicht von 77 kg für Erwachsene und von 14,1 kg für 2-jährige Kinder ausgegangen [2]. Zusätzlich werden die Kosten anhand der Daily Defined Dose (DDD) gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 berechnet [3].

Behandlung mit Epidyolex®

Innerhalb der Fachinformation wird unabhängig vom Alter der TSC-Patienten eine Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag empfohlen [1]. Die Erhaltungsdosis kann bei TSC-Patienten nach individuellem klinischem Ansprechen und der Verträglichkeit auf max. 25 mg/kg/Tag erhöht werden [1]. Da eine Erhöhung der Erhaltungsdosis Einzelfällen entspricht, wird für die Berechnung der Verbrauchsspanne die Standard-Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen. Die DDD beträgt 700 mg und bezieht sich auf einen 70 kg schweren Erwachsenen mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag [3].

Da die Fachinformation eine Aufteilung der Tagesdosis auf zwei Einzeldosen vorsieht [1], entspricht die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag einer 5 mg/kg/Einzeldosis. Angewendet auf ein Körpergewicht von 14,1 kg für 2-jährige Kinder werden bei 5 mg/kg/Einzeldosis insgesamt 70,5 mg benötigt. Bei einem 77 kg schweren Erwachsenen und einer Einzeldosis von 5 mg/kg werden entsprechend 385 mg benötigt. Die DDD aufgeteilt auf zwei Dosen entspricht 350 mg pro Einzeldosis.

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

Eine Flasche Epidyolex® beinhalten 100 ml [1]. Für 511 ml (2-jährige Kinder) werden daher 5,11 Flaschen benötigt, für 2.810,5 ml (Erwachsene) 28,105 Flaschen und für 2.555 ml (DDD) 25,55 Flaschen. Somit ergibt sich eine Spanne von 51.465–281.050 mg, 511–2.810,5 ml und

5,11–28,105 Flaschen für Epidyolex®. Im Einzelfall kann der maximale Jahresverbrauch durch eine Erhöhung der Dosierung von 10 mg/kg/Tag auf 25 mg/kg/Tag auf 70,45 Flaschen (Erwachsene) erhöht werden.

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Epidyolex®	Epidyolex® 100 mg/ml orale Lösung 1x 100 ml Flasche (PZN 15609907): 1.228,84 € 3x 100 ml Flasche (PZN 18372222): 3.598,70 €	1.178,69 € 3.452,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Patientenindividuell unterschiedlich	

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

In Tabelle 3-14 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Epidyolex® auf Basis der im Jahr 2023 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt. Gemäß § 130 Abs. 1a SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € kalkuliert [4]. Der Herstellerrabatt beträgt nach § 130a Abs. 1b SGB V im Jahr 2023 12 % des Herstellerabgabepreises (netto) [4]. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a SGB V [4] wie folgt berechnet:

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

Die Kosten für 100 mg/ml Epidyolex betragen als Apothekenabgabepreis für eine 100 ml Flasche 1.228,84 € und für 3x 100 ml 3.598,70 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>), Stand 15.11.2023. Zu berücksichtigen sind nach § 130a Abs. 1b SGB V der Herstellerrabatt in Höhe von 12 % des Herstellerabgabepreises (netto) und nach § 130 Abs. 1a SGB V ein Apothekenabschlag von 2,00 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Somit ergeben sich für Epidyolex® Kosten für die GKV in Höhe von:

1x 100 ml Packung: 1.228,84 € - 2,00 € - 48,15 € = 1.178,69 €

3x 100 ml Packung: 3.598,70 € - 2,00 € - 144,45 € = 3.452,25 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren	Überwachung der Leberfunktion: GOP 32058 (Bilirubin gesamt) GOP 32069 (GOT ^a) GOP 32070 (GPT ^b)	Max. 4 pro Jahr	Max. 4 pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: entspricht Aspartataminotransferase (AST) b: entspricht Alaninaminotransferase (ALT) GKV = gesetzliche Krankenversicherung; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase				

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Überprüfung der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubinwertes gehören laut den Einheitlichen Bewertungsmaßstab- (EBM)-Katalog zur Kategorie „quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten, auch mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien“ [5]. Die quantitative Bestimmung des Gesamtbilirubins wird durch die Gebührenordnungsposition (GOP) 32058 beschrieben [5]. Die quantitative Bestimmung der AST wird durch die GOP 32069 und die der ALT durch die GOP 32070 beschrieben [5]. Die GOP 32058, 32069 und 32070 werden mit Gesamtkosten von jeweils 0,25 € je Untersuchung angegeben [5].

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren	GOP 32058 (Bilirubin gesamt)	Max. 1,00 €
		GOP 32069 (GOT ^a)	Max. 1,00 €
		GOP 32070 (GPT ^b)	Max. 1,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: entspricht Aspartataminotransferase (AST) b: entspricht Alaninaminotransferase (ALT) GKV = gesetzliche Krankenversicherung; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Epidyolex® ^a	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren	5.880,33 € - 32.341,83 € ^b (DDD: 29.401,66 €)	Max. 3,00 €	Keine	5.883,33 € - 32.344,83 € (DDD: 29.404,66 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patienten-individuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich			
a: Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Packungsgröße mit 3x 150 ml verwendet.					
b: In Einzelfällen kann eine Dosiserhöhung von 10 mg/kg/Tag schrittweise auf die Maximaldosis von 25 mg/kg/Tag erhöht werden. Dementsprechend betragen die maximalen Jahrestherapiekosten in Einzelfällen 81.064,58 €.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Epidyolex[®] kontraindiziert bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels haben (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 6.1).

Eine weitere Kontraindikation von Epidyolex® besteht bei Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache oder oberen Normgrenze (ULN, Upper limit of normal) übersteigen und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4) [1].

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

Patientenpräferenzen

Zu dem vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Informationen zu Patientenpräferenzen vor.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Zu dem vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine detaillierten Informationen aus der ambulanten und stationären Versorgung vor.

Therapieabbrüche

In der pivotalen Studie GWPCARE6 (GWEP1521) bei Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC brachen weniger als 11 % der Patienten wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab (siehe Modul 4 C). Aus den Therapieabbrüchen im Rahmen der klinischen Studie ist keine Änderung des Versorgungsanteils mit Epidyolex® zu erwarten.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Angaben zur Dosierung und Anwendung von Epidyolex[®] wurde die aktuelle Version der Fachinformationen, sowie offiziellen Quellen der Zulassungsbehörden herangezogen [1].

Zur Berechnung der gewichtsabhängigen Dosierungen wurden durchschnittliche Körpermaße der deutschen Bevölkerung (Mikrozensus 2017) aus öffentlich zugänglichen Quellen verwendet [2]. Die DDD wurde der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 entnommen [3].

Die Preise der Arzneimittel wurden der LauerTaxe (Stand 15.11.2023) entnommen. Die GOP wurden dem EBM (4. Quartal 2023, Stand 29.09.2023) entnommen [5].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

2. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe), Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=87481791&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=67086272&p_version=3&p_dim=D.002&p_dw=3246&p_direction=drill, [Aufgerufen am: 02.08.2023]. 2023

3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

4. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 9 des Gesetzes vom 16. August 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 217) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

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

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Anwendungsgebiete

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Epidyolex sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Bei LGS 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 klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) erhöht werden bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag).

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

Bei TSC

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

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

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

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosen

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

Jeder Epidyolex-Karton wird geliefert mit:

- zwei 1-ml-Spritzen, in 0,05 ml Schritten abgestuft (0,05 ml entspricht jeweils 5 mg Cannabidiol)
- zwei 5-ml-Spritzen, in 0,1 ml Schritten abgestuft (0,1 ml entspricht jeweils 10 mg Cannabidiol)

Wenn die berechnete Dosis 100 mg (1 ml) oder weniger beträgt, sollte die kleinere 1-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Wenn die berechnete Dosis mehr als 100 mg (1 ml) beträgt, sollte die größere 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

Die berechnete Dosis sollte auf den nächsten Teilstrich aufgerundet werden.

Absetzen

Wenn Cannabidiol abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden. In klinischen Studien wurde das Absetzen von Cannabidiol durch eine Verringerung der Dosis um etwa 10 % pro Tag über 10 Tage durchgeführt. Eine langsamere oder schnellere Titration kann nach Ermessen des behandelnden Arztes klinisch erforderlich sein.

Vergessene Einnahme

Bei einer oder mehreren versäumten Dosen sollten die versäumten Dosen nicht kompensiert werden. Die Dosierung sollte entsprechend des bestehenden Behandlungsplans wieder aufgenommen werden. Wenn die Einnahme über mehr als 7 Tagen versäumt wurde, sollte eine erneute Titration auf die therapeutische Dosis vorgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Im Allgemeinen sollte bei der Dosiswahl für einen älteren Patienten in Anbetracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 unter Hepatozelluläre Schädigung und Abschnitt 5.2) vorsichtig vorgegangen werden, üblicherweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnend.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cannabidiol kann Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 5.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob Cannabidiol dialysierbar ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Cannabidiol erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A).

Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen. Die Dosistitration sollte entsprechend den Angaben in der nachstehenden Tabelle durchgeführt werden.

Tabelle 3-19: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung

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

*Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, bei denen der potenzielle Nutzen die Risiken überwiegt, können höhere Dosen von Cannabidiol in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Bei LGS und DS

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cannabidiol bei Kindern im Alter bis zu 6 Monaten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei TSC

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

Dosisanpassungen anderer Arzneimittel, die in Kombination mit Cannabidiol angewendet werden

Ein Arzt, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten hat, die gleichzeitig Antiepileptika erhalten, sollte die Notwendigkeit einer Dosisanpassung von Cannabidiol bzw. des/der begleitenden Arzneimittel(s) prüfen, um mögliche Arzneimittelwechselwirkungen handhaben zu können (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.4 und 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Nahrung, einschließlich ketogene Ernährung, kann zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen. Deshalb sollte die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen. Bei einer Einnahme mit Nahrungsaufnahme sollte, wenn möglich, eine ähnliche Zusammensetzung der Nahrung beachtet werden (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 5.2).

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatozelluläre Schädigung

Cannabidiol kann dosisbezogene Erhöhungen der Lebertransaminasen (Alaninaminotransferase [ALT] und/oder Aspartataminotransferase [AST]) verursachen (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8). Die Erhöhungen treten typischerweise in den ersten zwei Monaten nach Behandlungsbeginn auf; es wurden jedoch bis zu 18 Monate nach Behandlungsbeginn entsprechende Fälle beobachtet, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig Valproat einnahmen.

In klinischen Studien traten die meisten ALT-Erhöhungen bei Patienten auf, die gleichzeitig Valproat einnahmen. Die gleichzeitige Anwendung von Clobazam erhöhte das Vorkommen erhöhter Transaminasewerte ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße als Valproat. Wenn es zu erhöhten Transaminasewerten kommt, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Valproat, oder eine Dosisanpassung von Clobazam in Betracht gezogen werden.

In etwa zwei Drittel der Fälle kam es nach dem Absetzen von Cannabidiol oder einer Verringerung der Cannabidiol- und/oder gleichzeitig eingenommenen Valproat-Dosen zu einem Rückgang der erhöhten Transaminasewerte auf die Ausgangswerte. In etwa einem Drittel der Fälle bildeten sich die erhöhten Transaminasewerte während der fortgesetzten Behandlung mit Cannabidiol ohne Dosisverringerung zurück.

Bei Patienten, deren Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt über dem ULN lagen, fielen die Transaminasenanstiege bei der Einnahme von Cannabidiol höher aus. Bei einigen Patienten führte ein Synergieeffekt einer gleichzeitigen Behandlung mit Valproat im Falle von erhöhten Transaminasewerten zum Ausgangszeitpunkt zu einem erhöhten Risiko für erhöhte Transaminasewerte.

In einer unkontrollierten Studie an Patienten mit einer anderen Nichtepilepsie-Indikation traten bei 2 älteren Patienten erhöhte alkalische Phosphatasewerte auf, die in Kombination mit Transaminaseerhöhungen über dem Doppelten des ULN-Werts lagen. Nach dem Absetzen von Cannabidiol normalisierten sich die Werte wieder.

Überwachung

Im Allgemeinen sind erhöhte Transaminasewerte von mehr als dem Dreifachen des ULN bei erhöhten Bilirubinwerten ohne alternative Erklärung ein wichtiger Prädiktor für schwere Leberschäden. Die frühzeitige Erkennung erhöhter Transaminasewerte kann das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses verringern. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die zum Ausgangszeitpunkt über dem Dreifachen des ULN-Werts lagen, oder mit erhöhten Bilirubinwerten, die über dem Doppelten des ULN-Werts lagen, sollten vor Beginn der Behandlung mit Cannabidiol evaluiert werden.

Bevor die Behandlung mit Cannabidiol eingeleitet wird, müssen die Serumtransaminasewerte (ALT und AST) und die Gesamtbilirubinwerte ermittelt werden.

Regelmäßige Überwachung:

Serumtransaminasen und Gesamtbilirubinwerte sollten nach 1 Monat, nach 3 Monaten sowie nach 6 Monaten ab Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und in regelmäßigen Abständen danach oder nach klinischer Notwendigkeit ermittelt werden.

Bei Änderungen der Cannabidiol-Dosis von mehr als 10 mg/kg/Tag oder bei Änderungen der Arzneimittel (Dosisänderungen oder –addition), von denen bekannt ist, dass sie Auswirkungen auf die Leber haben, sollte dieser Überwachungsplan wieder aufgenommen werden.

Intensivierte Überwachung:

Bei Patienten mit bekannten Erhöhungen der ALT- bzw. AST-Werte zum Ausgangszeitpunkt sowie Patienten, die Valproat einnehmen, sollten 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate und 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und danach in regelmäßigen Intervallen oder entsprechend der klinischen Notwendigkeit, die Serumtransaminasewerte sowie die Gesamtbilirubinwerte untersucht werden. Bei Änderungen der Cannabidiol-Dosis von mehr als 10 mg/kg/Tag oder bei Änderungen der Arzneimittel (Dosisänderungen oder -addition), von denen bekannt ist, dass sie Auswirkungen auf die Leber haben, sollte dieser Überwachungsplan wieder aufgenommen werden.

Wenn ein Patient klinische Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Funktionsstörung der Leber hindeuten, sollten die Serumtransaminasen und das Gesamtbilirubin unverzüglich gemessen werden, wobei die Behandlung mit Cannabidiol gegebenenfalls unterbrochen oder beendet werden sollte. Cannabidiol sollte bei allen Patienten abgesetzt werden, bei denen der Transaminasewert das Dreifache des ULN-Werts und der Bilirubinwert das Zweifache des ULN-Werts übersteigt. Bei Patienten mit anhaltend erhöhten Transaminasewerten von mehr als dem 5-Fachen des ULN sollte die Behandlung ebenfalls beendet werden. Patienten mit anhaltend erhöhten Serumtransaminasewerten sollten auf andere mögliche Ursachen untersucht werden. Eine Dosisanpassung eines gleichzeitig angewendeten Arzneimittels, von dem bekannt ist, dass es Auswirkungen auf die Leber hat, sollte in Betracht gezogen werden (z. B. Valproat und Clobazam) (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.5).

Somnolenz und Sedierung

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

Erhöhte Anfallshäufigkeit

Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter der Behandlung mit Cannabidiol zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Anfallshäufigkeit kommen, was möglicherweise eine Dosisanpassung von Cannabidiol und/oder den gleichzeitig angewendeten Antiepileptika oder ein Absetzen von Cannabidiol erforderlich macht, falls das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist. In den klinischen Phase-3-Studien, in denen LGS, DS sowie TSC untersucht wurden, war die beobachtete Häufigkeit des Status epilepticus zwischen der Cannabidiol- und der Placebo-Gruppe ähnlich.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Cannabidiol nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust bzw. einer verminderten Gewichtszunahme führen (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit LGS, DS und TSC scheint dies dosisbezogen zu sein. In einigen Fällen wurde vermindertes Gewicht als unerwünschtes Ereignis gemeldet (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8 Tabelle 3). Verminderter Appetit und Gewichtsverlust können zu einem geringfügig verringerten Größenwachstum führen.

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

Sesamöl in der Formulierung

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

Benzylalkohol in der Formulierung

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

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Nicht untersuchte Populationen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren***

Der starke CYP3A4/2C19-induzierende Wirkstoff Rifampicin (600 mg einmal täglich angewendet) senkte die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-Hydroxy-Cannabidiol (7-OH-CBD, ein aktiver Metabolit von Cannabidiol) um etwa 30 % bzw. 60 %. Andere starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 wie Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan und Johanniskraut können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-OH-CBD im gleichen Maße senken. Diese Änderungen können zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Cannabidiol führen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

UGT-Inhibitoren

Cannabidiol ist ein Substrat für UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7. Es wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Cannabidiol in Kombination mit Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT)-Inhibitoren durchgeführt. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um bekannte Inhibitoren dieser UGT handelt, Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Dosisverringerng von Cannabidiol und/oder des Inhibitors erforderlich sein.

Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

Die Pharmakokinetik von Cannabidiol ist komplex und kann beim Patienten zu Wechselwirkungen mit gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika führen. Die Dosis von Cannabidiol und/oder die der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika sollte(n) deshalb im Rahmen der regelmäßigen ärztlichen Überwachung eingestellt und der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Darüber hinaus sollte die Überwachung der Plasmakonzentrationen in Betracht gezogen werden.

Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat, Stiripentol und Everolimus bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht. Obwohl keine formalen Arzneimittelwechselwirkungsstudien für andere Antiepileptika durchgeführt wurden, werden Phenytoin und Lamotrigin auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten abgehandelt.

Clobazam

Wenn Cannabidiol und Clobazam gemeinsam angewendet werden, treten bidirektionale PK-Wechselwirkungen auf. Auf der Grundlage einer Studie an gesunden Probanden können in Kombination mit Cannabidiol erhöhte Konzentrationen (3- bis 4-fach) von N-Desmethyloclobazam (einem aktiven Metaboliten von Clobazam) auftreten, die wahrscheinlich durch eine CYP2C19-Hemmung verursacht werden, wobei die Clobazam-Werte nicht beeinflusst werden. Darüber hinaus gab es eine erhöhte Exposition gegenüber 7-OH-CBD, wodurch die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve (AUC) um 47 % zunahm (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 5.2). Erhöhte systemische Werte dieser Wirkstoffe können zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Clobazam erhöht das Vorkommen von Somnolenz und Sedierung im Vergleich zu Placebo (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn Clobazam zusammen mit Cannabidiol angewendet wird, sollte eine Verringerung der Clobazam-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn Somnolenz oder Sedierung auftreten.

Valproat

Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Valproat erhöht das Vorkommen erhöhter Transaminaseenzymwerte (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4). Der Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist unbekannt. Bei einem Auftreten klinisch signifikanter Anstiege der Transaminasen sollten Cannabidiol und/oder Valproat bei allen Patienten gleichzeitig verringert oder abgesetzt werden, bis ein Abklingen der erhöhten Transaminasewerte beobachtet wird (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4). Es liegen nicht genügend Daten vor, anhand derer das Risiko einer gleichzeitigen Anwendung von Cannabidiol mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln beurteilt werden könnte (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4).

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

Stiripentol

Als Cannabidiol in einer Studie mit gesunden Probanden mit Stiripentol kombiniert wurde, kam es zu einem Anstieg der Stiripentolwerte von 28 % bei der höchsten gemessenen Plasmakonzentration ($C_{\max}$) und 55 % bei der AUC. Bei den Patienten waren die Auswirkungen jedoch geringer, mit einem Anstieg der Stiripentolspiegel von 17 % bei $C_{\max}$ und 30 % bei der AUC. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht untersucht worden. Der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden.

Phenytoin

Die Phenytoin-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol erhöht sein, da Phenytoin weitgehend über CYP2C9 metabolisiert wird, das *in vitro* durch Cannabidiol

gehemmt wird. Es wurden keine klinischen Studien mit einer formellen Untersuchung dieser Wechselwirkung durchgeführt. Phenytoin hat eine geringe therapeutische Breite. Daher ist bei der Einleitung einer Therapie mit einer Kombination aus Cannabidiol und Phenytoin Vorsicht geboten. Wenn Verträglichkeitsprobleme auftreten, sollte eine Verringerung der Dosis von Phenytoin erwogen werden.

Lamotrigin

Lamotrigin ist ein Substrat für UGT-Enzyme, einschließlich UGT2B7, das *in vitro* durch Cannabidiol gehemmt wird. Es wurden keine klinischen Studien mit einer formellen Untersuchung dieser Wechselwirkung durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol kann der Lamotriginspiegel erhöht sein.

Everolimus

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

Potenzielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

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

In-vivo-Daten aus der Verabreichung von Cannabidiol (zweimal täglich 750 mg) zeigten bei kontinuierlicher Einnahme der Erhaltungsdosis und gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Koffein (200 mg), einem empfindlichen CYP1A2-Substrat, eine im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Koffein um 15 % erhöhte Koffein-Exposition bei $C_{\max}$ und 95 % bei der AUC. Diese Daten deuten darauf hin, dass Cannabidiol ein schwacher CYP1A2-Inhibitor ist. Ähnlich geringe Zunahmen der Exposition lassen sich auch bei anderen empfindlichen CYP1A2-Substraten (z. B. Theophyllin oder Tizanidin) beobachten. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht untersucht worden. Der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden.

In-vitro-Daten prognostizieren Wechselwirkungen mit CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion, Efavirenz), Uridin-5'-Diphosphoglucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) (z. B. Diflunisal, Propofol, Fenofibrat) und UGT2B7 (z. B. Gemfibrozil, Morphin, Lorazepam) bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol. Es kann prognostiziert werden, dass die gleichzeitige

Anwendung von Cannabidiol auch klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C8- (Repaglinid) - und CYP2C9-Substraten (z. B. Warfarin) verursacht.

In-vitro-Daten haben gezeigt, dass Cannabidiol CYP2C19 hemmt, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führen kann, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, wie Clobazam und Omeprazol. Bei gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, die empfindliche CYP2C19-Substrate sind oder eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollte eine Dosisverringern in Betracht gezogen werden.

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

In-vitro-Bewertung der Wechselwirkungen mit UGT-Enzymen

In-vitro-Daten legen nahe, dass Cannabidiol in klinisch relevanten Konzentrationen ein reversibler Inhibitor der UGT1A9- und UGT2B7-Aktivität ist. Der Metabolit 7-Carboxycannabidiol (7-COOH-CBD) ist *in vitro* auch ein Inhibitor der UGT1A1-, UGT1A4- und UGT1A6-vermittelten Aktivität. Eine Dosisverringern der Substrate kann erforderlich sein, wenn Cannabidiol gleichzeitig mit den Substraten dieser UGTs verabreicht wird.

Empfindliche P-gp-Substrate bei oraler Anwendung

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

Ethanol in der Formulierung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cannabidiol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cannabidiol während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus eindeutig.

Stillzeit

Es gibt keine klinischen Daten zum Vorkommen von Cannabidiol oder seiner Metaboliten in der Muttermilch, zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder den Auswirkungen auf die Milchproduktion.

Tierexperimentelle Studien zeigten toxikologische Veränderungen bei laktierenden Tieren, wenn die Mutter mit Cannabidiol behandelt wurde (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 5.3).

Es liegen keine Humanstudien zur Ausscheidung von Cannabidiol in die Muttermilch vor. Da Cannabidiol stark an Proteine gebunden ist und wahrscheinlich ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, soll das Stillen während der Behandlung vorsichtshalber unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Cannabidiol auf die Fertilität beim Menschen vor.

Bei einer oralen Dosis von bis zu 150 mg Cannabidiol/kg/Tag wurde kein Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen oder weiblichen Ratten festgestellt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cannabidiol hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Somnolenz und Sedierung verursachen kann (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichende Erfahrung gesammelt haben, so dass sie abschätzen können, ob dadurch ihre entsprechenden Fähigkeiten beeinträchtigt werden (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.8).

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Verhalten bei einer Überdosierung

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 12 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-RMP beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind, sind in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Bedeutende identifizierte Risiken		
Hepatozelluläre Schädigung	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: - SmPC Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen - Packungsbeilage Abschnitt 2 - Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten beinhalten: - Spezifisch erhöhte Pharmakovigilanz-Nachverfolgung von Nebenwirkungen und Arzt-zu-Arzt Nachverfolgungsprozess zur Weiterverfolgung von Berichten zu signifikanten Transaminase-Erhöhen. Interner medizinischer Begutachtungsausschuss für die beschleunigte Überprüfung wichtiger Fälle. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Somnolenz und Sedierung	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: - SmPC Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen - Packungsbeilage Abschnitt 2 - Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Lethargie	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: - SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen - Packungsbeilage Abschnitt 2 - Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Pneumonie	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: - SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen - Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten - Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung zu berichteten Pneumonien Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Hautausschlag und Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: - SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen - Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten - Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung zu berichteten Hautausschlägen und Überempfindlichkeitsreaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Bedeutende potenzielle Risiken		
Suizidalität	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: - SmPC Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Packungsbeilage Abschnitt 2 - Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Verschlechterung der Krampfanfälle	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: - SmPC Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung - SmPC Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - SmPC Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften - Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Aggression	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: • SmPC Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen • Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Euphorie	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: • SmPC Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften • Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Einfluss auf kognitive Entwicklung	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: • Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Harnverhalt	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: • Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
Fehlende Informationen		
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: • SmPC Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Aktivitäten beinhalten: • Europäisches und internationales Register für antiepileptische Medikamente und Schwangerschaft • Nordamerikanisches Antiepileptikum Register für Schwangere
Langzeit-Sicherheit	Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen: • Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.
CSR = Clinical Study Report; SmPC = Summary of product characteristics		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

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

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist der 04.07.2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

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

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

Es wurde die EBM-Version vom 4. Quartal 2023 (Stand 29.09.2023) verwendet [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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

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