

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

Jazz Pharmaceuticals

Modul 3 B

*Zusatztherapie von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem
Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) in Verbindung mit Clobazam bei
Patienten ab 2 Jahren*

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

Stand: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
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	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Nomenklatur der epileptischen Anfallsarten.	27
Tabelle 3-2: Übersicht zu identifizierten epidemiologischen Studien zum LGS.....	39
Tabelle 3-3: Eingeschlossene Studien zur Schätzung der LGS-Prävalenz in Deutschland	42
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz in Deutschland 2023-2028	45
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten ab 2 Jahren mit LGS in Deutschland, die für eine Behandlung mit Epidyolex® in Frage kommen.....	47
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosen.....	79
Tabelle 3-17: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	81
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken.....	93
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pharmakoresistenz-Kriterien und Umsetzung in den Zulassungsstudien GWEP1414 und GWEP1423	14
Abbildung 3-2: Anwendung von Anfallssuppressiva während der Follow-up Zeit der Studie.....	17
Abbildung 3-3: Mediane Anzahl der Krampfanfälle pro 28 Tage bei LGS-Patienten der Zulassungsstudien zu Epidyolex® (Cannabidiol).....	25
Abbildung 3-4: Aggregierte Komorbiditäten bei eng definierten LGS-Patienten während des 10-jährigen Studienzeitraums.	29
Abbildung 3-5: HRQoL von Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) und Betreuern nach Anzahl der Sturzanfälle pro Monat und Anzahl der anfallsfreien Tage in UK und in Frankreich.....	31
Abbildung 3-6: Therapieempfehlungen bei der Behandlung von LGS nach NICE 2022 und SIGN 2021.....	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkDÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alaninaminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ASM	Anfallssuppressives Medikament (anti-seizure medication)
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BNS	Blitz-Nick-Saleem
C _{max}	Höchste gemessene Plasmakonzentration
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DDD	Daily Defined Dose
DE	Deutschland
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DEE	Entwicklungsbedingte und/oder epileptische Enzephalopathien (Developmental and epileptic encephalopathies)
DS	Dravet-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EPX	Epidyolex
EST	Estland
EU	Europäische Union
FIN	Finnland
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10
ID+E	Intellektuelle Beeinträchtigung und Epilepsie (Intellectual disability and epilepsy)
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISR	Israel
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KET	Ketogene Ernährungstherapie
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MADDS	Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n.a.	Nicht anwendbar
NO	Norwegen
NZL	Neuseeland
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
RMP	Risikomanagementplan
SE	Status epilepticus
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SmPC	Summary of product characteristics
SSW	Langsame Spike-Waves (slow spike waves)
SUDEP	Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie (Sudden, unexpected death in epilepsy)

SWE	Schweden
TSC	Tuberöse Sklerose (Tuberous sclerosis complex)
UK	Vereinigtes Königreich
UGT	Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase
ULN	Obere Normgrenze (Upper limit of normal)
USA	United States of America
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation, World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

Ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hat am 30.3.2023 (2022-B-350) sowie am 28.09.2023 (2023-B-200) [4, 5] stattgefunden. In dieser Beratung wird die zVT vom G-BA für das LGS wie folgt festgelegt [4]:

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

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

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

Clonazepam, Rufinamid, Topiramid, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid [4]

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

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

„Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [6]

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zVT hat am 30.03.2023 (2022-B-350) sowie am 28.09.2023 (2023-B-200) [4, 5] stattgefunden. In dieser Beratung wird die zVT vom G-BA für das LGS wie folgt festgelegt [4]:

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

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

- Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid [4]

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

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

„Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [6]

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

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

Für das Anwendungsgebiet Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat sowie Fenfluramin spezifisch zugelassen.

Für bestimmte Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind: Brivaracetam, Bromid, Carbamazepin, Cenobamat, Clobazam, Eslicarbazepin, Ethosuximid, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Mesuximid, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Pregabalin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid.

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

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

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

Für die Indikation Anfälle im Zusammenhang mit dem LGS liegen die Beschlüsse gemäß § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Cannabidiol vom 15. April 2021 sowie zu dem Wirkstoff Fenfluramin vom 03.08.2023 vor [7, 8]. Beide Präparate haben einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten [7, 8].

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

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

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

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

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde vom G-BA durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematische Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V dargestellt [4].

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

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

Umsetzung der zVT

Das LGS ist charakterisiert durch eine therapieresistente Epilepsie [19, 20], die nicht durch weitere anfallssuppressive Medikamente „optimiert“ werden kann [19]. Das refraktäre Auftreten von Krampfanfällen ist typisch für die Erkrankung LGS, da es sich um eine Form der Epilepsie handelt, die gerade dadurch gekennzeichnet ist, dass die Krampfanfälle trotz patientenindividueller anfallssuppressiver Therapie nicht vollständig kontrolliert werden können [20]. Dies wird bereits anhand der Diagnosekriterien zum LGS ersichtlich, welche das Auftreten von therapieresistenten Anfällen als eines der Kriterien einschließt [20]. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestätigt die Therapieresistenz und die überaus schwierige Behandlungssituation wie folgt:

„Das LGS ist eine der therapieschwierigsten Epilepsien und charakterisiert durch eine therapieresistente Epilepsie. [...] Die Behandlung ist selten vollständig wirksam und die Prognose ist schlecht, obwohl mehrere Antiepileptika verfügbar sind [...].“ [21]

Zur Behandlung der Krampfanfälle in Verbindung mit dem LGS werden unterschiedliche anfallssuppressive Wirkstoffe eingesetzt und kombiniert. Die Vielfalt der eingesetzten Anfallssuppressiva ist aufgrund der refraktären Therapiesituation beträchtlich [19, 22]. Eine Anpassung oder Änderung der Therapie aufgrund der Beobachtung immer noch auftretender Krampfanfälle führt nicht automatisch zu einer Verbesserung der Situation für den Patienten, da es sich jeweils um einen individuellen Therapieversuch ohne garantierten Therapieerfolg handelt, welche auch zu einer Verschlimmerung der Anfälle, zu unerwünschten Nebenwirkungen und sogar zum Tod des Patienten führen können. Zur Messung des Effektes einer Zusatztherapie zur Behandlung der Epilepsie empfiehlt die Europäische

Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) daher die anfallssuppressive Therapie vor Einschluss in eine klinische Studie stabil zu halten, um keine Varianz in der Kontrollgruppe zu verursachen, die zu einer Über- oder Unterschätzung des Effektes der Zusatztherapie führen könnte [23, 24].

Im Nutzendossier werden die Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien GWEP1414 und GWEP1423 zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® im Anwendungsgebiet LGS herangezogen. Diese Studien setzen die vom G-BA bestimmte zVT adäquat um, da es sich um eine pharmakoresistente Population handelt, bei der bereits eine patientenindividuelle, bestmögliche Therapie (austherapierte Patienten) eingesetzt wurde: In den Studien wurden therapieresistente Patienten eingeschlossen, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatten, und auch aktuell verschiedene ASM einnahmen. Es wurden nur Patienten in der Screening-Phase der Studien berücksichtigt, die zuvor über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen keinen Therapiewechsel zu verzeichnen hatten. Patienten, bei denen kurz vor Beginn der Studie eine Änderung der Therapie stattgefunden hatte, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Folglich wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen nach Maßgabe des Arztes ein Therapiewechsel im Sinne einer Optimierung der Therapie nicht angezeigt war.

Dennoch ist zu Baseline aufgrund der für die Erkrankung und im Einzelfall typischen Therapieresistenz weiterhin eine hohe Anfallsfrequenz bei den LGS-Patienten zu beobachten. In den Zulassungsstudien von Epidyolex® wurden zu Baseline mediane Werte an Sturzanfällen pro 28 Tage von 69,0 – 87,0 in der Studie GWEP1423 und 59,0 – 74,7 in der Studie GWEP1414 festgestellt (Modul 4B).

Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Epidyolex® für das vorliegende Anwendungsgebiet sahen daher vor, dass die Patienten eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des LGS mit mindestens 2 Sturzanfällen pro Woche innerhalb der 28-tägigen Baseline-Phase aufweisen mussten, die durch mindestens 2 eingesetzte ASM nicht kontrolliert werden konnten, so dass eine Therapieresistenz mindestens nach den Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE, International League Against Epilepsy) vorlag [25-27].

Die Patienten erhielten während der Studie im Median 3 (Spanne 1–5) ASM und hatten in der Vergangenheit im Median bereits 4,5 – 6 (Spanne 0–28) ASM erhalten (siehe Modul 4B). In den Studien wurden bei den Patienten mehr als 500 einzigartige Kombinationen an ASM zu Baseline angewendet. Es werden die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe, aber auch weitere Substanzen (inkl. off label Substanzen und Medikamente mit eingeschränkter Evidenz) eingesetzt, die offenbar seitens der behandelnden Ärzte zusätzlich oder alternativ im Sinne einer patientenindividuellen Therapie ausgewählt wurden.

Eine weiterführende Analyse der einzelnen Patienten der Studienpopulation zeigt zudem, dass bei der Mehrzahl der Patienten (>80 %) bereits eine Therapieeskalation stattgefunden hat, die – gemessen an den Empfehlungen zu Therapien der letzten Linie der aktuellen Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – eine weitere Optimierung nicht

mehr ermöglicht [28]. Die individuelle Pharmakoresistenz der Probanden geht weit über die Kriterien der ILAE hinaus und wurde anhand der folgenden Kriterien analysiert (siehe Abbildung 3-1):

Aktuelle Behandlung oder Behandlung in der Historie

- mit der Last-line Therapie Felbamat, oder
- mit der Last-Line Therapie Valproat/Valproinsäure für Frauen im gebärfähigen Alter (Kontraindikation), oder
- mit einer der als Last-line Therapien in Erwägung zu ziehenden nicht-medikamentösen Therapien (Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation [VNS] oder ketogene Diät), oder
- mit ≥ 4 verschiedenen ASM-Klassen.

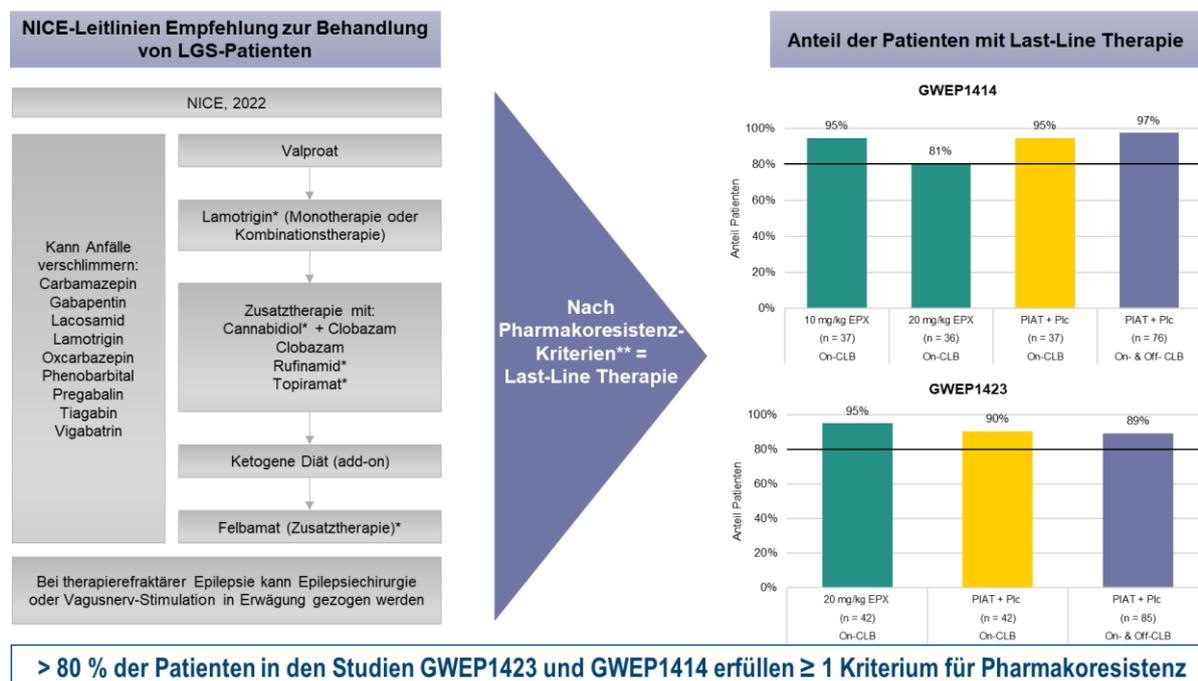


Abbildung 3-1: Pharmakoresistenz-Kriterien und Umsetzung in den Zulassungsstudien GWEP1414 und GWEP1423

* Spezifisch zur Behandlung von LGS zugelassen; ** umfasst Ketogene Diät, Felbamat, Epilepsiechirurgie oder Vagusnervstimulation, sowie Valproat bei gebärfähigen Frauen (Kontraindikation) und mind. 4 ASM-Klassen aus den folgenden Klassen:: Natrium-Kanalmodulator, Calcium-Kanalmodulator, Verstärker der GABA-vermittelten Neurotransmission, SV2-Protein-Modulator, Multipler Wirkmechanismus, AMPA-Rezeptor-Antagonist; ASM = Anfallssuppressivum; CLB = Clobazam; EPX = Epidyolex; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; Off-CLB = Alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig von der Clobazam-Einnahme; On-CLB = Patienten der Verum bzw. PIAT + Placebo-Gruppe; Clobazam erhalten haben; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PIAT + Plc = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie + Placebo

Quellen: Angepasst nach NICE [28], Fachinformation Valproat [29], Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1414 und GWEP1423 [30]

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

Felbamat

Der Einsatz von Felbamat ist mit einem hohen Risiko schwerer Nebenwirkungen verbunden, weshalb es laut Fachinformation nur indiziert ist, wenn alle alternativen Möglichkeiten zur Anfallskontrolle ausgeschöpft sind [31]. Wie aktuelle deutsche Behandlungsempfehlungen [32] ordnet auch die NICE-Leitlinie Felbamat deshalb als Therapie der letzten Linie ein [28], was sich auch in einem nicht messbaren Einsatz im deutschen Versorgungsalltag niederschlägt (siehe Abbildung 3-2).

Valproinsäure

Valproinsäure kann zu schwerwiegenden teratogenen Nebenwirkungen führen, wenn es in der Schwangerschaft eingesetzt wird und ist kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter [29]. Die aktuelle Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ sagt dazu: Bei Frauen mit genetischer generalisierter oder unklassifizierter Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, kann Valproinsäure nur dann erwogen werden, wenn andere sinnvoll einsetzbare Anfallssuppressiva nicht wirksam oder verträglich waren [33].

Nicht medikamentöse Behandlungen

Die nicht medikamentösen Behandlungen wie Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation oder ketogene Diät sind nach NICE-Leitlinie sowie der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für pharmakoresistente Patienten empfohlen [28, 33]. Zudem wurde gezeigt, dass ein Versagen von Epilepsiechirurgie oder VNS die Chance verringert, dass Patienten auf eine nachfolgende Pharmakotherapie respondieren [34].

ASM-Klassen

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

Die Chancen auf einen Behandlungserfolg sinken mit jedem weiteren eingesetzten ASM [35, 36]. In einer 30-jährigen longitudinalen Beobachtungsstudie wird beispielsweise angegeben, dass die Erfolgchancen des dritten Behandlungsregimes nur noch 4,4 % und für jedes darauffolgende Behandlungsregime nur noch 2,12 % betragen [36]. Eine retrospektive Untersuchung hat außerdem gezeigt, dass ein Therapiewechsel bei über 96% der Responder nur dann erfolgreich ist, wenn ein ASM mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt wurde. Die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Einsatz zweier ASM innerhalb einer ASM-Klasse wird als sehr gering eingeschätzt [34]. Patienten, die bereits mit ≥ 4 verschiedenen ASM-Klassen behandelt werden oder wurden profitieren somit

mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht von einem weiteren Therapiewechsel und sind als pharmakoresistent zu definieren. Als Kriterium für das Vorliegen einer Pharmakoresistenz setzen wir voraus, dass die Patienten mindestens 4 unterschiedliche ASM-Klassen in der Vergangenheit und mit der aktuellen Therapie erhalten haben mussten, und dass immer noch Krampfanfälle auftreten.

Vor dem Hintergrund der Pharmakoresistenz der Studienpopulation stellt die Umsetzung der zVT in Form von Placebo-kontrollierten Studien ein adäquates Studiendesign dar, da die Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bereits bestmöglich patientenindividuell versorgt worden sind und trotzdem weiterhin Krampfanfälle aufweisen – was grundsätzlich ein Charakteristikum dieser Erkrankung darstellt [20]. Der Vergleich im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie stellt daher die beste Möglichkeit dar, den Zusatznutzen von Epidyolex® als Zusatztherapie in dem Anwendungsgebiet zu untersuchen. Dieses Studiendesign wird auch für anfallssuppressive Zusatztherapien in der Epilepsie von der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörde empfohlen [23, 24, 37].

Berücksichtigung des Versorgungsalltags

Die Behandlungsrealität für LGS-Patienten ist auf Basis von Versorgungsdaten darstellbar und bestätigt die recht aussichtslose Behandlungssituation in dieser Indikation, trotz der Verfügbarkeit verschiedener anfallssuppressiver Therapien [22, 38]. Eine Analyse von deutschen Krankenkassendaten (Zeitraum 2007-2016) zeigt, dass LGS-Patienten in der Regel zwischen einer und drei verschiedenen ASM-Kombinationen pro Jahr (Bereich: 1–9) und die meisten Patienten entweder zwei, drei oder vier verschiedene ASM (29 %, 24 % und 16 %) [Spanne: 1–12] über den beobachteten Zeitraum erhielten. Im letzten Beobachtungsjahr waren die meistverordneten ASM-Kombinationen: Valproat (37 %), Lamotrigin (15 %) sowie Lamotrigin + Valproat (10 %), Oxcarbazepin (9 %), Oxcarbazepin + Valproat (5 %) und Clobazam (5 %) [22]. Eine retrospektive Analyse von Versorgungsdaten aus Großbritannien des Zeitraum 2007-2018 zeigt ein ähnliches Bild der ASM-Verschreibung bei LGS-Patienten. Während des Beobachtungszeitraums (Median 9,6 Jahre) betrug die durchschnittliche Anzahl der verschriebenen ASM 6,7 (SD 3,4). Die meistverordneten ASM in der Population waren Valproat (72 %), Lamotrigin (69 %), Clobazam (66 %), Midazolam (64 %), Levetiracetam (55 %) und Diazepam (54 %). Rufinamid wurde von 27 % der diagnostizierten LGS-Patienten angewendet. Eine Übersicht aller verschriebenen ASM ist in Abbildung 3-2 dargestellt [38].

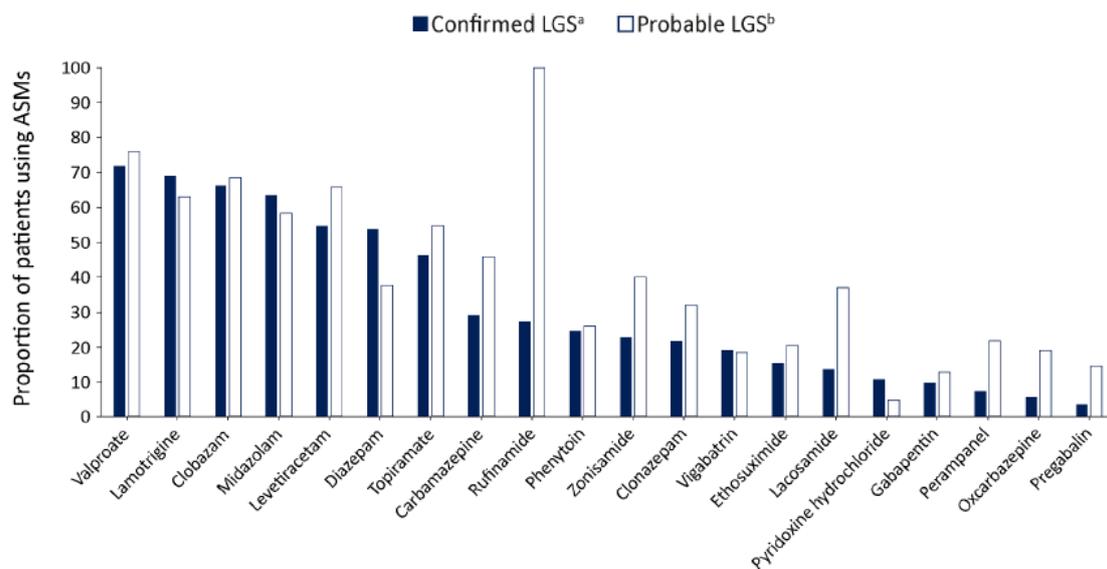


Abbildung 3-2: Anwendung von Anfallssuppressiva während der Follow-up Zeit der Studie
a: Diagnose bestätigt durch den Lesecode für LGS: F250500. b: LGS wird als wahrscheinlich angesehen, basierend auf dem ICD-10/Lesecode für Epilepsie und mindestens einer Verschreibung von Rufinamid innerhalb eines Jahres nach der Diagnose

Quelle: Chin et al., 2021 [38]

Die Vielfalt der eingesetzten Medikamente aus dem Versorgungsalltag belegt, dass es sich beim LGS um eine sehr schwierig zu behandelnde Erkrankung handelt, die eine patientenindividuelle Therapie erfordert und Behandlungsversuche unternommen werden, die Therapie zu optimieren [19, 22].

Fazit

Der pharmazeutische Unternehmer folgt den Vorgaben des G-BA zur Umsetzung der zVT mit den Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien GWEP1414 und GWEP1423, welche eine therapieresistente Population untersuchen, die bereits bestmöglich behandelt wurde [4]. Eine Placebo-kontrollierte Studie wird auch von der europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörde zur Untersuchung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung der Epilepsie gefordert und stellt das beste Design dar, um die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffes bei Vorliegen einer Therapieresistenz zu untersuchen [23, 24, 37].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

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

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

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

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

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

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

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

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-064. [Aufgerufen am: 14.08.2023]. 2017

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

8. 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) Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, Add-on-Therapie, ≥ 2 Jahren). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6117/2023-08-03_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-910.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

9. 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

10. 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

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 – Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Primär generalisierte Epilepsie). 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

[ba.de/downloads/39-261-3312/2018-05-17_AM-RL-XII_Perampanel_D-325_BAnz.pdf](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

12. 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

13. 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

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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

16. 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

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vortherapien). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5125/2021-11-19_AM-RL-XII_Cenobamat_D-694_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021
19. Strzelczyk, A., Zuberi, S. M., Striano, P., Rosenow, F., Schubert-Bast, S. The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 42.
20. Specchio, N., Wirrell, E. C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Riney, K. et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1398-1442.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Abteilung Fachberatung Medizin, Recherche und Synopse zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2022-B-350 (Cannabidiol). Indikation: Adjuvante Therapie zur Behandlung im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. [Aufgerufen am: 14.08.2023]. 2023
22. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2021; 115: 107647.
23. 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
24. 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
25. 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): 1069-1077.

26. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(20): 1888-1897.
27. Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1085-1096.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022
29. AbZ Pharma, Fachinformation Valproat AbZ Retardtabletten. URL: <https://www.abz.de/assets/products/de/label/Valproat%20AbZ%20Retardtabletten%20-%207.pdf?pzn=1048569>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand Dezember 2021, Version 7
30. Jazz Pharmaceuticals, Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1414 und GWEP1423. [Aufgerufen am: 24.10.2023]. 2023
31. Organon Healthcare GmbH, Fachinformation TALOXA® (Felbamat). URL: <https://www.organon.com/germany/wp-content/uploads/sites/38/2021/10/TALOXA.pdf>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand Februar 2021
32. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs* 2021; 35(1): 61-83.
33. AWMF, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Holtkamp, M., May, T., Berkenfeld, R., Bien, C., Coban, I. et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 030/041. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0411_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023
34. Moloney, P. B., Costello, D. J. Unanticipated improvement in seizure control in drug-resistant epilepsy- real world observations. *Seizure* 2021; 84: 60-65.
35. Schiller, Y., Najjar, Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70(1): 54-65.

36. Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., Kwan, P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 279-286.

37. U. S. Food and Drug Administration (FDA), Clinical Evaluation of Antiepileptic Drugs (adults and children). URL: <https://www.fda.gov/media/71165/download>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 1981

38. Chin, R. F. M., Pickrell, W. O., Guelfucci, F., Martin, M., Holland, R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2021; 91: 159-166.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.1.1 Einleitung

Das LGS ist eine seltene, schwere Form der Epilepsie, die typischerweise vor dem 5. Lebensjahr beginnt und bis ins Erwachsenenalter mit behandlungsresistenten epileptischen Anfällen und kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht [1]. Insbesondere die häufigen unkontrollierten behandlungsresistenten Krampfanfälle stellen eine enorme Belastung für den Patienten, dessen Familie und Betreuer dar [2, 3].

Das LGS ist durch drei Merkmale charakterisiert, die auch als diagnostische Kriterien dienen [1]:

1. Multiple therapierefraktäre Anfallstypen, insbesondere tonische Anfälle, aber auch atonische, atypische Absence-Anfälle, myoklonische und tonisch-klonische Anfälle mit Beginn vor dem 18. Lebensjahr
2. Spezifisches pathologisches Elektroenzephalogramm (EEG)-Muster mit langsamen Spike-Wave (SSW, slow spike wave)-Komplexen
3. Kognitive Einschränkungen und oft Verhaltensstörungen

Patienten mit LGS leiden unter einer sehr hohen Anfallslast, wobei plötzliche sogenannte Sturzanfälle (vorwiegend tonische, atonische und klonisch-tonische Anfälle, die zusammen als Sturzanfälle [„Drop Seizures“] bekannt sind) häufig sind [4]. Die epileptischen Anfälle treten generalisiert auf und stellen schwere Symptome dar, die unter anderem in Krankenhausaufenthalten und Verletzungen resultieren können [5, 6]. Beispielsweise wurden in den Zulassungsstudien von Epidyolex[®] zu Baseline mediane Werte von 73,8 in der Studie GWEP1423 und 85 in der Studie GWEP1414 an Sturzanfällen (siehe Abbildung 3-3) innerhalb von 28 Tagen, trotz aktueller Behandlung mit im Median 3 ASM und Vortherapie mit verschiedenen ASM von im Median 6, beobachtet. Maximalwerte einzelner Patienten zeigten bis zu 7.494 Sturzanfälle pro 28 Tage [7, 8].

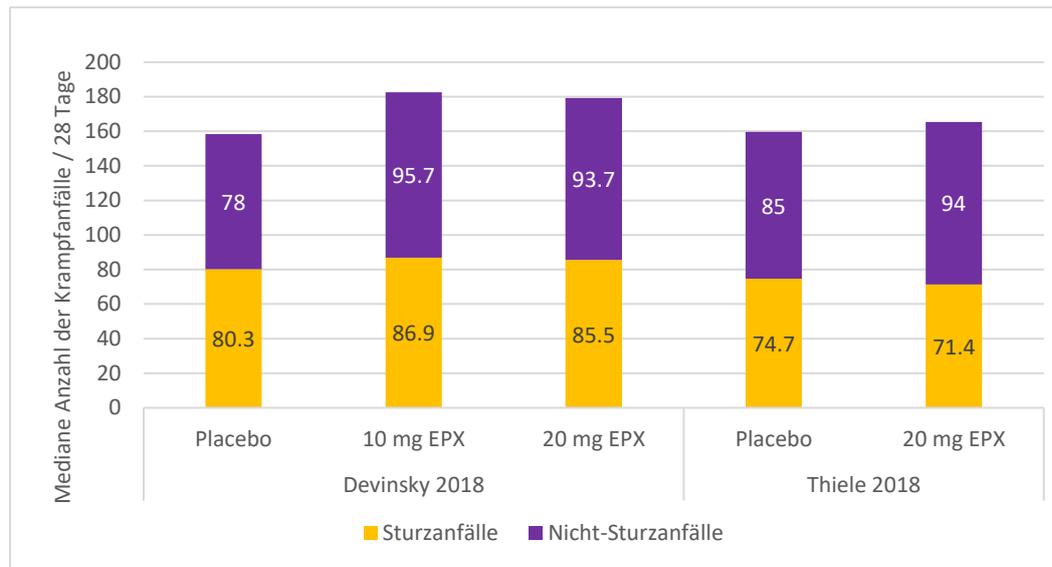


Abbildung 3-3: Mediane Anzahl der Krampfanfälle pro 28 Tage bei LGS-Patienten der Zulassungsstudien zu Epidyolex® (Cannabidiol)

Sturzanfälle sind definiert als epileptische Krampfanfälle (atonisch, tonisch oder tonisch-klonisch), die den Ganzkörper-, Rumpf- oder Kopf betreffen und die zu einem Sturz, einer Verletzung oder einem Zusammensinken auf einem Stuhl führen oder führen könnten. Nicht-Sturzanfälle sind definiert als alle Krampfanfälle, die keine Sturzanfälle sind.

Abkürzungen: 10 mg EPX = 10 mg/kg/Tag Epidyolex, 20 mg EPX = 20 mg/kg/Tag Epidyolex

Quellen: Devinsky et al. (2018) [7], Thiele et al. (2018) [8]

3.2.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Auf Basis der Gruppierung der ILAE von Epilepsiesyndromen ist das LGS den Syndromen mit Beginn in der Kindheit zuzuordnen [1]. Das LGS zählt zu den entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (DEE, Developmental and epileptic encephalopathies), da die einhergehenden entwicklungsbedingten Beeinträchtigungen sowohl auf die unkontrollierten epileptischen Anfälle als auch auf die zugrundeliegende Ätiologie zurückzuführen sind [9].

Die Ursache des LGS ist polyätiologisch und kann nicht bei jedem Patienten identifiziert werden. Zu den bekannten Ursachen der LGS-Krankheitsentstehung gehören vor allem neurologische Abnormalitäten ausgelöst durch Hirnläsionen sowie Gen- oder Stoffwechseldefekte. Das LGS wird entsprechend der vorliegenden Ätiologie (identifizierbar oder unbekannt) in zwei Subgruppen aufgeteilt:

1. **Sekundäres oder symptomatisches LGS** (etwa 65-75 % der Fälle): Bei diesem Subtyp kann eine zugrundeliegende Pathologie identifiziert werden, die in der Regel auf eine diffuse zerebrale Schädigung zurückzuführen ist [9, 10]. Zu den Ursachen gehören unter anderem neurologische Abnormalitäten, denen verschiedene Faktoren zugrunde liegen. Dazu zählen Gehirnentzündungen oder Infektionen wie Enzephalitis oder Meningitis, Gehirnschädigungen wie Schädel-Hirn-Traumata verschiedener Art, Geburtsverletzungen/Traumata, hirnorganische Störungen im sich entwickelnden

Gehirn (z. B. durch Sauerstoffmangel bei Geburt, Frühgeburt), Stoffwechselkrankheiten, entwicklungsbedingte Hirnfehlbildungen oder das Vorliegen einer tuberösen Sklerose. Bei etwa 20-30 % der LGS-Patienten gehen frühkindliche Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Krämpfe (West-Syndrom) voraus [4]. Bei einer jeweils kleinen Anzahl von Betroffenen wurden Mutationen in mehreren Genen mit dem LGS in Verbindung gebracht [11, 12].

2. **Idiopathisches oder kryptogenes LGS** (etwa 25-35 % der Fälle): Es kann keine pathologische Ursache für das Auftreten des LGS identifiziert werden [9, 13].

3.2.1.3 Krankheitslast

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

Mortalität

Das LGS ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Das Sterberisiko ist bei Patienten mit Epilepsie, und dabei insbesondere bei Patienten mit therapieresistenten Formen der Epilepsie deutlich erhöht [14, 15]. Die Gesamtsterblichkeitsrate bei Patienten mit LGS ist bis zu 14-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung [16, 17]. Bei LGS-Patienten ist das Mortalitätsrisiko in der Kindheit und in den Jahren nach dem ersten Auftreten erhöht [18, 19]. Die Mortalität beim LGS wird häufig durch einen Status epilepticus, Unfälle und Begleiterkrankungen wie schwere neurologische Beeinträchtigungen, Entwicklungsverzögerungen, Atemversagen, Aspirationspneumonie und plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP, Sudden, unexpected death in epilepsy) verursacht [4, 17]. Eine hohe Anfallshäufigkeit ist ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für einen frühen Tod [20], wobei anhaltende Anfälle stark mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind [19]. Die wirksamste Präventionsstrategie für epilepsiebedingte Todesfälle und insbesondere für SUDEP besteht darin, die Häufigkeit der Anfälle zu verringern [18, 21]. In der Gesamtschau unterstreicht insbesondere die Assoziation der Sterblichkeit mit anhaltenden Anfallsereignissen (Status epilepticus, SUDEP und Unfälle während eines Anfalls) den ungedeckten Bedarf bei der Anfallskontrolle des LGS. Eine frühe Behandlung mit verbesserter Anfallskontrolle hat das Potential die Sterblichkeit beim LGS zu verringern [17].

Morbidität

Terminologie epileptische Krampfanfälle

Ein epileptischer Anfall ist laut der ILAE definiert als „ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen, die auf eine abnormale exzessive oder synchrone neuronale Aktivität im Gehirn zurückzuführen sind“ [22]. Epileptische Anfälle sind gekennzeichnet durch Muskelkrämpfe, Muskelzuckungen, Empfindungsstörungen, Bewusstlosigkeit und Verhaltensänderungen [23]. Eine detaillierte Erläuterung der Nomenklatur epileptischer Anfallsarten ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: 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; beinhaltet tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Anfälle
tonisch	anhaltende Muskelkontraktion, die einige Sekunden bis Minuten dauert, Gliedmaßen verkrampfen und versteifen sich
klonisch	Anhaltende rhythmische, symmetrische und asymmetrische Zuckungen, die dieselben Muskelgruppen betreffen, vor allem in Armen und Beinen
tonisch-klonisch	Versteifung der Muskulatur, die mit ruckartigen Zuckungen kombiniert ist
atonisch	Schwache oder schlaffe Muskeln, plötzlicher Verlust der Muskelspannung, von 1–2 Sekunden Dauer, den Kopf, Rumpf, Kiefer oder Gliedmaßen Muskulatur betreffend
myoklonisch	Plötzliche kurzzeitige (< 100 Millisekunden) unwillkürliche einfache oder multiple Muskelzuckungen, die weniger rhythmisch und anhaltend sind als klonische Anfälle
myoklonisch-tonisch-klonisch	Beginn mit ruckartigen beidseitigen Zuckungen in den Gliedmaßen, gefolgt von einem tonisch klonischen Anfall
myoklonisch-atonisch	Beginn mit ruckartigen Zuckungen, denen ein Verlust der Muskelspannung folgt
epileptische Spasmen	Eine plötzliche, wiederholte Beugung und Streckung oder gemischte Streck-Flexion des der Arm- und Rumpfmuskulatur
Automatismen	Wiederholte, automatische Bewegungen, wie z. B. Klatschen oder Reiben der Hände, Schmatzen oder Kauen der Lippen oder Laufen.
Hyperkinetisch	Umfassen agitiertes Strampeln oder Radfahren
Einteilung der nicht-motorischen Anfälle	
typische Absence	Plötzlich beginnende und endende Bewusstseinspausen, die ein paar Sekunden bis zu einer halben Minute dauern und denen eine schnelle Erholung folgt. Es kommt zu einer Unterbrechung der laufenden Aktivitäten, der Patient hat einen leeren Blick mit eventuell nach oben Verdrehen der Augen und ist in der Regel nicht ansprechbar
Atypische Absencen	Langsamer Beginn oder Ende oder mit signifikanten Veränderungen des Muskeltonus, begleitet von atypischer, langsamer, generalisierter Spike-Wave-Aktivität im EEG.
Myoklonische Absence	Begleitung der Absencen durch kurze rhythmische Zuckungen, die einen bestimmten Körperteil betreffen können
Lidmyoklonie	Während der Absence kommt es zu einem unkontrollierten Blinzeln, mit einer Lidschlagfrequenz von drei pro Sekunde und einer Gesamtdauer von <10 Sekunden. Häufig sind sie mit einer Aufwärtsbewegung der Augen verbunden
Autonom	Veränderungen von autonomen Funktionen (betrifft das vegetative Nervensystem z. B. Hitze- oder Kälte wellen, 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)

Anfallsart	Erläuterung
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 [5]	

Das LGS ist charakterisiert durch das häufige und multiple Auftreten epileptischer Anfallstypen, darunter tonische, atonische und tonisch-klonische Anfälle, die in den meisten Fällen nur unzureichend auf eine Behandlung mit derzeit verfügbaren ASM ansprechen [1, 4, 24, 25]. Bei LGS-Patienten mit unkontrollierten Krampfanfällen kommt es in der Regel bis zu Hunderten und in Einzelfällen bis zu Tausenden von Anfällen pro Monat [26, 27], die eine erhebliche Belastung für die Patienten darstellen. Die unkontrollierten Sturzanfälle sind besonders gefährlich, da sie am ehesten zu schweren Verletzungen oder Stürzen mit einhergehenden zusätzlichen Behinderungen führen können [6], sodass die Patienten häufig mit einer Schutzausrüstung ausgestattet (z. B. Helm, Gesichtsschutz, Rollstuhl) werden, um Verletzungen vorzubeugen [9]. Die häufigen unkontrollierten epileptischen Anfälle und die damit verbundene erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität, die möglichen Verletzungen und Krankenhausaufenthalte, sowie das erhöhte Sterberisiko stellen für alle Beteiligten eine erhebliche Belastung dar [2, 3].

Status epilepticus

Der Status epilepticus (SE) ist ein langanhaltender epileptischer Anfall, der je nach Anfallstyp mit oder ohne Bewusstseinsbeeinträchtigung verbunden sein kann [28]. Die meisten LGS-Patienten haben mindestens eine Status epilepticus -Episode in ihrer medizinischen Historie [6]. Etwa 50-79 % der LGS-Patienten erleben Episoden eines nicht-krampfartigen Status epilepticus [4]. SE Episoden sind sehr belastende Ereignisse, die einen ernstesten medizinischen Notfall darstellen und deren Komplikationen lebensbedrohlich sein können. Die Episoden können in einer Spanne von wenigen Minuten bis zu mehreren Tagen andauern [9]. 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 [29].

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.“ [28]. Vorangestellte Therapieziele sind die Reduzierung, Verkürzung und Vermeidung der Anfälle durch eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung [28, 30].

Hospitalisierungen aufgrund von epileptischen Anfällen

LGS-Patienten müssen aufgrund der Epilepsie und den einhergehenden Anfällen sowie damit verbundenen Verletzungen häufig stationär behandelt werden. Strzelczyk et al. (2021)

berichten basierend auf deutschen Krankenkassendaten, dass LGS-Patienten eine Hospitalisierungsrate von 1,6 (SD 2,0) mit einer durchschnittlichen Verweildauer von 22,7 Tagen (SD 46,0) pro Jahr aufwiesen [16]. Bei 87 % der Patienten wurden Epilepsie und wiederkehrende Anfälle (G40 ICD-10 Kodierung) als Hauptursache für die Einweisung berichtet [16]. Epilepsie und wiederkehrende Anfälle (G40 ICD-10 Kodierung) waren zudem die am häufigsten genannte Nebendiagnose bei allen Patienten, die während der Studie wegen einer Fraktur (wahrscheinlich durch Sturz) ins Krankenhaus eingeliefert wurden [16].

Weitere Komorbiditäten

Darüber hinaus geht das LGS neben den charakteristischen epileptischen Anfällen mit einer Vielzahl von Begleiterkrankungen einher [4, 12, 31] (siehe Abbildung 3-4), welche tiefgreifende Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien haben [2, 3].

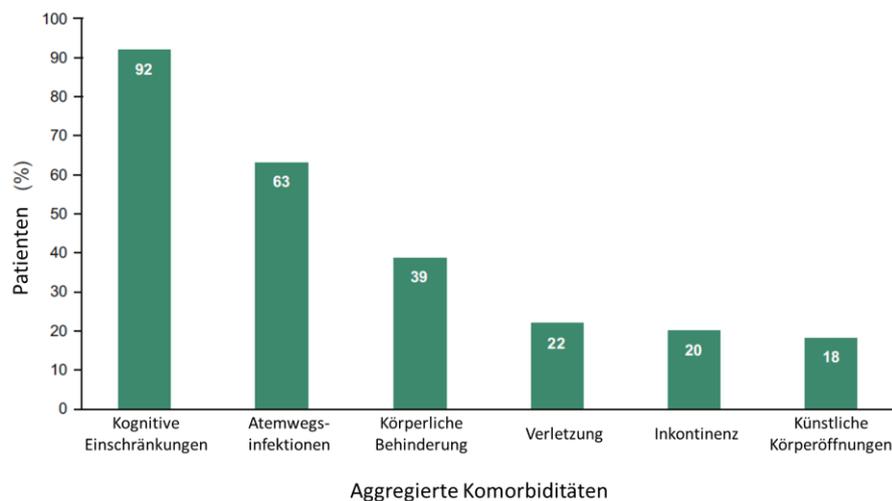


Abbildung 3-4: Aggregierte Komorbiditäten bei eng definierten LGS-Patienten während des 10-jährigen Studienzeitraums.

Quelle: Strzelczyk et al., 2021 [16]

Ein gemeinsames Merkmal des LGS ist eine mäßige bis schwere kognitive Beeinträchtigung, die bei bis zu 95 % der Patienten festzustellen ist [9, 16]. Viele LGS-Patienten (20-60 %) weisen bereits vor dem Auftreten der ersten Anfälle kognitive Beeinträchtigungen auf [4, 32]. Im Allgemeinen werden die kognitiven Beeinträchtigungen mit der Zeit immer deutlicher [4]. Zudem korreliert die kognitive Leistungsfähigkeit im Laufe der Zeit mit der Schwere und Häufigkeit der Anfälle im frühen Leben [4, 33]. Es wird diskutiert, dass ein späteres Auftreten der Erkrankung mit besseren kognitiven Ergebnissen assoziiert ist [34, 35].

Die kognitiven Beeinträchtigungen werden oft von Verhaltensstörungen wie Hyperaktivität/Unaufmerksamkeit, Angstzuständen, Unruhe, Depression und Aggression begleitet [4, 36-38]. Einige Patienten weisen zudem autistische Störungen auf [36]. Weiterhin entwickeln die Patienten häufig zusätzliche Komorbiditäten wie z. B. eine Beeinträchtigung der intellektuellen

Funktion oder der Informationsverarbeitung sowie Entwicklungsverzögerungen. Mehr als 90 % der LGS-Patienten weisen eine geistige Behinderung auf [16, 31, 38].

Bei Kindern mit Epilepsie ist der Schlaf einer der wichtigsten Determinanten für die Lebensqualität [39]. Die für das LGS charakteristischen tonische Anfälle treten vor allem nachts auf und führen zu Schlafstörungen bei den Patienten, welche den Patienten und deren Familien/Betreuer enorm beeinträchtigen [4]. Es wird vermutet, dass die Unterbrechung des Schlafrhythmus bei LGS-Patienten negative Auswirkungen auf kognitive Funktionen hat (z. B. Lernen, Gedächtnis) und zu der Entwicklung von Verhaltens- und psychischen Störungen beiträgt (z. B. Hyperaktivität, Depressionen, Angstzustände) [12, 31].

Lebensqualität

Eine LGS Erkrankung hat negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patienten und ihren Angehörigen [2, 3]. Der Großteil der Patienten ist nicht in der Lage, eigenständig zu leben und benötigt Unterstützung bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens [9]. Vor allem die häufigen unkontrollierten epileptischen Anfälle haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen [40].

Die Studien von Auvin et al. und Radu et al. untersuchten den Einfluss von epileptischen Anfällen und anfallsfreien Tagen auf die Lebensqualität von LGS-Patienten und ihrer Betreuer [40, 41]. Die Autoren berichten, dass sowohl die Zahl der anfallsfreien Tage als auch eine geringere Anzahl an Anfällen die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern [40, 41].

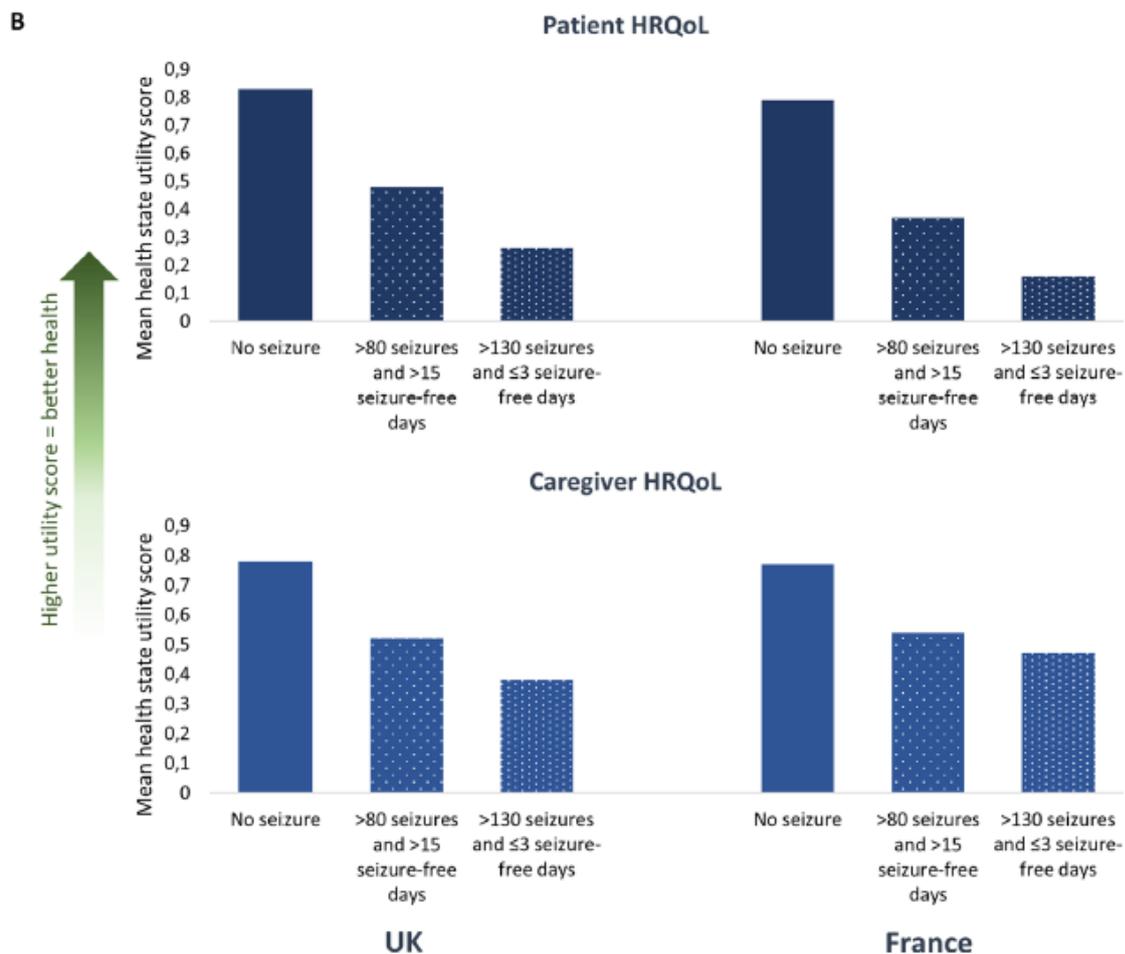


Abbildung 3-5: HRQoL von Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) und Betreuern nach Anzahl der Sturzanfälle pro Monat und Anzahl der anfallsfreien Tage in UK und in Frankreich.

Mittlere Werte für den Gesundheitsnutzen eines hypothetischen Patienten mit LGS und einer hypothetischen Pflegeperson eines Patienten mit LGS.

HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom; UK = Vereinigtes Königreich

Quelle: Strzelczyk et al. 2023[42], adaptiert von Auvin et al. (2021) [40]

Gallop et al untersuchten die Lebensqualität von Eltern von LGS-Patienten mit dem SF36v2. Die zusammenfassende Bewertung der psychischen Gesundheit der Eltern (eine Kombination aus sozialem Funktionieren, Vitalität und mentaler Gesundheit) war unterdurchschnittlich (45 für LGS-Eltern vs. 50 für die US-Gesamtbevölkerung) [2]. Zudem berichteten 58 % der Eltern über Angstzustände (gemessen mit der Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Gibson et al. berichten ebenfalls, dass LGS erhebliche physische, emotionale, soziale und finanzielle Auswirkungen auf die Eltern hat [3].

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

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

3.2.1.4 Natürlicher Krankheitsverlauf

Das LGS tritt in der Regel das erste Mal zwischen dem 18 Lebensmonat und dem 8. Lebensjahr in Erscheinung mit einem Haupterkrankungsalter zwischen zwei und fünf Jahren; Selten wird ein späteres Auftreten beobachtet [1, 4, 12, 33, 34]. Das Hauptmerkmal zu Erkrankungsbeginn sind die häufigen und multiplen epileptischen Anfallsformen, die mehrmals täglich auftreten können. Initial häufige Anfallstypen sind vor allem tonische Anfälle, die durch Versteifung/Haltungsverlust oft zu Stürzen führen [4, 43]. Folgend treten in absteigender Häufigkeit atypische Absencen, atonische Anfälle und generalisiert tonisch-klonische Anfälle auf [43]. Vor dem Auftreten der ersten Anfälle zeigen die meisten Kinder bereits Entwicklungsbeeinträchtigungen. Mit dem Auftreten häufiger Anfälle kommt es im Laufe der Zeit zu einer weiteren Verlangsamung/Stagnation der Entwicklung [9, 16, 31, 38]. Insbesondere in der Kindheit und im Jugendalter können darüber hinaus Verhaltensstörungen wie Hyperaktivität, Aggression, Autismus-Spektrum-Störungen und Schlafstörungen auftreten [31, 38].

LGS bleibt in fast allen Fällen bis ins Erwachsenenalter bestehen, und die Anfälle sind weitgehend pharmakoresistent [34]. Weiterhin häufig treten im Erwachsenenalter atypische Absencen und tonische Anfälle auf, während atonische Anfälle oft abklingen [38]. Die tonischen Anfälle treten im Erwachsenenalter zudem häufig im Schlaf auf [37]. Zudem entwickelt sich bei mehr als 90 % der erwachsenen LGS-Patienten eine mäßige bis schwere kognitive Beeinträchtigung, die oft mit Verhaltensproblemen und sozialen Einschränkungen einhergeht [9, 16, 31, 38].

Die Prognose hinsichtlich klinischer und kognitiver Resultate ist sehr schlecht – eine vollständige Remission der Anfälle im Verlauf der Erkrankung kann nicht erwartet werden [43].

3.2.1.5 Geschlechtsspezifische Merkmale

Verschiedene Studien, darunter eine Studie zum deutschen Versorgungskontext, beschreiben, dass der Anteil an Frauen und Männern in etwa gleich ist, es aber einen leichten Überhang an männlichen Patienten gibt [10, 16, 44].

3.2.1.6 Diagnostik

Die LGS Diagnose wird in der Regel im Kindesalter gestellt und im Erwachsenenalter übernommen. Die Diagnose basiert auf dem Vorliegen der drei charakteristischen Merkmalen der Erkrankung [6]:

1. Multiple therapierefraktäre Anfallstypen einschließlich tonischer Anfälle mit Beginn vor dem 18. Lebensjahr
2. Spezifische pathologische EEG-Muster mit langsamen SSW-Komplexen
3. Kognitive Einschränkungen und oft Verhaltensstörungen

Die Ursachenfindung sowie die Identifizierung von Komorbiditäten sind ebenfalls essenziell für ein korrektes globales Patientenmanagement [6].

Die beschriebenen Merkmale können sich im Laufe der Zeit verändern, was zur Folge hat, dass die Diagnose eines LGS bei erwachsenen Patienten möglicherweise schwieriger zu stellen ist. Ein diagnostischer Algorithmus (der auf der Grundlage klinischer Erfahrungen und Expertenmeinungen entwickelt wurde) empfiehlt, dass Kliniker bei erwachsenen Patienten das Auftreten weiterer Anfallstypen und abnormaler EEG-Aktivitäten als potenziellen Hinweis auf LGS betrachten sollten [45].

3.2.1.7 Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation wird Epidyolex® als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet [46].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

3.2.2.1 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Epidyolex®

Das LGS gilt als eine der therapieschwierigsten Epilepsien mit Beginn in der frühen Kindheit [12]. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der therapieresistenten Krampfanfälle [4, 9, 12, 31] kann in der klinischen Praxis ausschließlich eine bestmögliche Verbesserung der Symptomatik angestrebt werden, während das Erreichen einer vollständigen Anfallsfreiheit nur eine untergeordnete Rolle spielt, da dies lediglich in sehr seltenen Fällen erreicht werden kann. Wichtige Therapieziele bei der Behandlung von LGS-Patienten mit therapieresistenten Krampfanfällen sind demnach [12, 25]:

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

Insbesondere die Reduktion von Sturzanfällen (tonischen, atonischen und tonisch-klonischen Anfällen) sowie Episoden von nichtkonvulsivem Status epilepticus stehen im Vordergrund, da diese mit einer verminderten Lebensqualität, schlechteren kognitiven Langzeit-Ergebnissen sowie einem erhöhten Risiko für Verletzungen und einem frühen Versterben einhergehen [4, 33].

Unter Therapie mit derzeit verfügbaren ASM erreichen LGS-Patienten in der Regel keine vollständige Anfallsfreiheit [4, 9, 12, 25, 31]. Gemäß der Studie von Strzelczyk et al. 2021 und Chin et al. sind mind. 69 – 96% der LGS-Patienten laut den Kriterien der ILAE als behandlungsresistent (Versagen von ≥ 2 fachkundig eingesetzten ASM, als Monotherapie oder in Kombination ohne Erreichen von Anfallsfreiheit) einzustufen [16, 47, 48]. Behandlungsresistente LGS-Patienten weisen trotz bestmöglicher Behandlung mit einer Polypharmakotherapie (i. d. R. eine Kombination verschiedener ASM) weiterhin eine hohe Anfallslast auf [25, 49]. Dies zeigt sich auch in der Studienpopulation der Epidyolex®-Studien mit durchschnittlich zwischen 56–88 (Median 73,8–85) oder in Einzelfällen sogar bis zu mehreren Hundert oder Tausend Sturzanfälle pro Monat trotz aktueller Behandlung mit im Median 3 ASM und Vortherapie mit verschiedenen ASM (Median 6) [26, 27].

Mit der Zulassung von Epidyolex® und Fenfluramin (Fintepla®) in den Jahren 2019 und 2023 stehen neue Zusatztherapien zur Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem LGS bei Kindern ab 2 Jahren zur Verfügung, die die Symptomatik des LGS reduzieren können

[46]. Der Mehrwert der Behandlung mit Epidyolex® und somit ebenfalls dessen wichtige Rolle bei der Deckung des therapeutischen Bedarfs wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 15.04.2021 durch die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens attestiert [50]. Epidyolex® führt in Kombination mit Clobazam nachweislich zu einer signifikanten Reduktion der Anfälle mit einer prozentualen medianen Reduktion der monatlichen Sturzanfälle von 37,2-43,9 %. [7, 8]. Auch die Anzahl aller Anfälle reduzierte sich prozentual in der Epidyolex® Gruppe während der 14-wöchigen Behandlungsphase im Median um 36,4-42,1 %. [7, 8]. Die Open-label-Erweiterungsstudie (GWPCARE5) belegt zudem die langanhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Epidyolex® bei der Behandlung von LGS-Patienten mit einer Studiendauer von drei Jahren [51]. Sie ergab eine mediane prozentuale Verringerung der Sturzanfälle gegenüber dem Ausgangswert von 48-71 %. Die Reduktion der Gesamtzahl der Anfälle lag bei 48-68 % [51]. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf [51].

In der US-amerikanischen umfragebasierten Querschnittsstudie BECOME wurden Daten zur Charakterisierung von anfallsbezogenen und nichtanfallsbezogenen Ergebnissen bei Patienten mit LGS und DS, die länger als drei Monate mit Epidyolex® behandelt wurden, erhoben [52]. Insgesamt wurden 498 Betreuungspersonen von LGS- (80 %) oder DS- (20 %) Patienten befragt. Ein beachtlicher Anteil der Befragten berichtete über Verbesserungen bei der Anfallshäufigkeit (84 %), der Anfallsschwere (68 %) und den anfallsfreien Tagen pro Woche (67 %). Viele der Befragten berichteten auch über einen Rückgang des Einsatzes von Notfallmedikamenten (57 %), der Besuche in der Notaufnahme (54 %), der Krankenhausaufenthalte (53 %) und des Auftretens von anfallsbedingten Verletzungen (48 %). Weiterhin berichtete ein großer Anteil der Befragten über Verbesserungen in mehr als einem der folgenden Bereiche: emotionale Funktionsfähigkeit (82 %), Kognition und exekutive Funktionen (81 %), Sprache und Kommunikation bei nonverbalen (79 %) und verbalen Patienten (74 %), Aktivitäten des täglichen Lebens (51 %), Schlaf (51 %) und körperliche Funktionsfähigkeit (46 %) [52].

3.2.2.2 Epidyolex® als Teil des aktuellen Therapiestandards

Für Deutschland wurde kürzlich die aktuelle S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ veröffentlicht. Die Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Neuropädiatrie an der Konsensfindung legt nahe, dass die enthaltenen pharmakologischen Therapieempfehlungen für LGS-Patienten auch für Kinder herangezogen werden können [53]. Die deutsche S1-Leitlinie „Ketogene Ernährungstherapien (KET)“ der AWMF gibt Empfehlungen zu einer ketogenen Ernährungsumstellung bei verschiedenen Epilepsiesyndromen, inklusive des LGS [54].

Zur Beschreibung der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten wird im Folgenden auf die Behandlungsempfehlungen aktueller, nationaler sowie internationaler Leitlinien Bezug genommen. Es existieren aktuell verschiedene evidenzbasierte Leitlinien wie die des NICE zu Epilepsien bei Kindern, jungen Menschen und Erwachsenen (April 2022) und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Mai 2021) zur Diagnostik und zum Management

von Epilepsien bei Kindern und jungen Erwachsenen [55, 56]. Darüber hinaus gibt es Empfehlungen von Expertenkomitees und Konsensuspapieren [4, 12, 49].

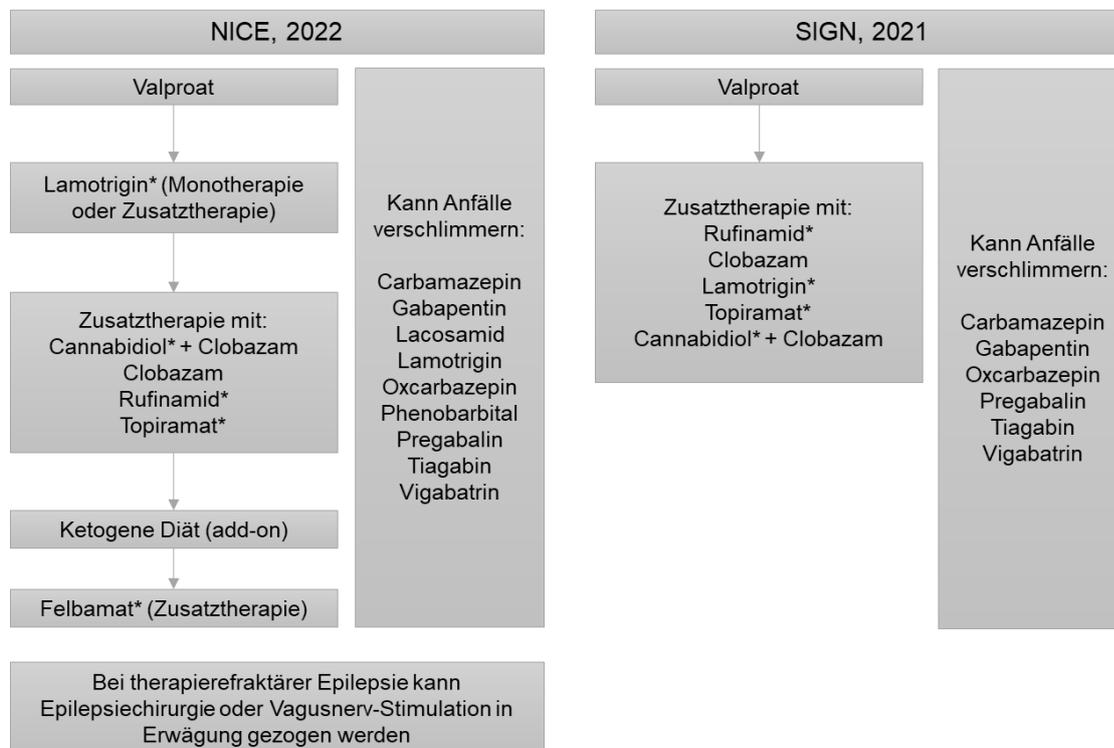


Abbildung 3-6: Therapieempfehlungen bei der Behandlung von LGS nach NICE 2022 und SIGN 2021.

*Spezifisch zur Behandlung von LGS zugelassen

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

Quellen: NICE 2022 und SIGN 2021 [55, 56]

Die aktuellen Leitlinien des NICE und SIGN empfehlen konkrete ASM (siehe Abbildung 3-6). Aufgrund der verschiedenen Anfallsformen, die beim LGS auftreten, können bei der Behandlung des LGS sowohl spezifisch zur Behandlung des LGS zugelassene Arzneimittel (Epidyolex[®], Lamotrigin, Rufinamid, Felbamat, Topiramamat) als auch ASM mit einer generellen Zulassung zur Behandlung der zu therapierenden Anfallstypen (Valproat, Clobazam) Anwendung finden, sofern sie nicht kontraindiziert sind [55, 56]. Die Mehrheit der Patienten erreicht auch unter Therapie keine vollständige Anfallsfreiheit, obwohl bei der Behandlung in aller Regel Kombinationen verschiedener anfallssuppressiver Wirkstoffe zum Einsatz kommen [12]. Neue Arzneimittel werden dabei oft zu den bestehenden hinzugefügt. Aus der vorliegenden Evidenz aus indirekten Vergleichen lässt sich nicht auf die Überlegenheit einer der Therapieoptionen schließen [57-59]. Als nicht-medikamentöse Zusatzbehandlung ist die KET zu nennen, die auch von der Gesellschaft für Neuropädiatrie für verschiedene Epilepsiesyndrome empfohlen wird. Mit Ausnahme der Behandlung von Patienten mit GLUT1-Defekt stellt die ketogene Diät eine Therapieempfehlung für pharmakoresistente Patienten dar [54]. Eine ketogene Diät ist für die Patienten bzw. deren Betreuer allerdings aufgrund der

Einschränkung auf sehr fettreiche, kohlenhydratarme Nahrung und den mit der KET einhergehenden Nebenwirkungen (u.a. Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö/Obstipation), einer ggf. ausbleibenden Wirksamkeit sowie der fehlenden Akzeptanz schwierig einzuhalten [53]. Andere nicht-medikamentöse Interventionen (Vagusnervstimulation, invasive chirurgische Verfahren, Callostomie) sind in dem Therapieschema nach den medikamentösen Behandlungen anzusiedeln [12, 55, 56].

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 beim LGS regulär eingesetzt werden (Lamotrigin, Topiramate, Felbamat, Rufinamid, Clobazam) [60-62]. Mit der Zulassung von Epidyolex[®] im Jahr 2019 wurde der bis dahin geltende Therapiestandard in den aktuellen evidenzbasierten Leitlinien um Epidyolex[®] als Zusatztherapie in Kombination mit Clobazam bei LGS-Patienten ab zwei Jahren ergänzt [53, 55, 56]. Im klinischen Alltag setzen die Ärzte Epidyolex[®] regelhaft zur Behandlung von LGS-Patienten ein, sodass es sich als Therapiestandard in der Versorgung deutscher LGS-Patienten etabliert hat.

3.2.2.3 Fazit

Das LGS ist ein sehr seltenes Epilepsiesyndrom mit Beginn in der frühen Kindheit, welches sich durch anhaltende therapieresistente Krampfanfälle trotz intensiver anfallssuppressiver Therapie auszeichnet. Die Erkrankung geht mit erheblichen kognitiven Einschränkungen einher, die durch die unkontrollierten Anfälle sowie durch seine komplexe, polyätiologische Pathophysiologie zu begründen sind. Mit Epidyolex[®] steht den Ärzten zur Behandlung von LGS-Patienten eine Therapieoption zur Verfügung, die auf einem einzigartigen multimodalen Wirkmechanismus beruht (siehe Modul 2). Seit seiner Zulassung im Jahr 2019 hat sich Epidyolex[®] als wirksames Medikament in der Zusatztherapie von LGS-Patienten in Deutschland etabliert. Als etablierte Therapie wird Epidyolex[®] von allen aktuellen Leitlinien empfohlen und zeigt in Langzeit-Studien nachweislich eine langanhaltende Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit. Der Mehrwert der Behandlung mit Epidyolex[®] und somit ebenfalls dessen wichtige Rolle bei der Deckung des therapeutischen Bedarfs wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 15.04.2021 durch die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Indikation LGS bestätigt [50].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Epidyolex[®] wird angewendet als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS oder dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren. Außerdem ist Epidyolex[®] als Zusatztherapie von Krampfanfällen bei Patienten ab 2 Jahren mit Tuberöser Sklerose zugelassen [46].

In den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation LGS wurden Prävalenzraten von 6,0–28,0:100.000 (Modul 3 Epidyolex[®]) bzw. 2,89–6,5:100.000 (Modul 3 Fintepla[®]) zur Berechnung der Patientenzahlen verwendet [63, 64]. Im aktuellen Beschluss zu Fenfluramin wird eine Patientenzahl von ca. 2.100 – 22.700 Patienten in der Zielpopulation „Personen ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom“ angegeben [65]. Die Aktualität dieser Zahlen zur Prävalenz wird im Folgenden überprüft. Es werden die jeweiligen Minimal- und Maximalwerte der Prävalenz verwendet, resultierend in einer **Prävalenz-Spanne von 2,89-39,2:100.000**. Das LGS ist somit als seltenes Epilepsiesyndrom zu bezeichnen.

Herleitung

Für die Schätzung der Patientenzahlen in Deutschland wurde die Fachliteratur nach relevanten nationalen und internationalen epidemiologischen Studien durchsucht. In den ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex[®] (siehe Nutzenbewertung Epidyolex[®] LGS 2019 und 2020) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Epidemiologie durchgeführt [63]. Aufbauend auf dieser Recherche wurde die Fachliteratur für den Zeitraum von 2020 bis 2023 erneut durchsucht und die Liste an epidemiologischen Studien um neue Veröffentlichungen ergänzt.

Insgesamt wurden 17 epidemiologische Studien für LGS identifiziert. 14 der Studien wurden in der Literaturrecherche für die Nutzenbewertungsverfahren in den Jahren 2019 und 2020 identifiziert [10, 66-78]. Weitere drei Studien wurden in der aktualisierten Recherche aus dem Jahr 2023 ermittelt [16, 47, 79]. Dabei handelt es sich um zwei retrospektive Kohortenstudien basierend auf Krankenkassendaten [16, 78] sowie um eine retrospektive Kohortenstudie [79]. Die Studie von Strzelczyk et al. (2021) entspricht dabei der Analyse der GKV-Daten, die im vorherigen Modul 3 zu Epidyolex[®] aus dem Jahr 2020 bereits präsentiert wurden [16, 63]. Eine Übersicht aller identifizierter Studien ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Übersicht zu identifizierten epidemiologischen Studien zum LGS

Quelle	Zeit und Land	Methodik	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
Hauser, 1994^a [66]	1994 USA, EU	Review (Zusammenfassung älterer Studien)	-	-	0,02:1.000 (LGS: Schätzung für US-Kinder < 18 Jahren)	k. A.
Sidenvall, 1996^a [67]	1985 SWE	Fragebogenbasierte Studie populationsstudie	Fragebogen an Patienten und ihre Eltern mit 98 Fragen zu Anfallstyp, Anfallshäufigkeit, Symptome, Untersuchungen, Behandlungen und soziale Anpassung; medizinische Daten	Kinder mit Epilepsie 0-16 Jahre aus der Provinz Västerbotten; 150 von 50.000 Kindern hatten Epilepsie, davon hatten 5,8 % LGS	0,2:1.000 (Kinder 0-16 Jahre)	k.A.
Eriksson 1997^a [68]	1992 FIN	Finnische Registerdaten	Computerdatenbank mit Diagnosen aller Patienten der pädiatrischen Abteilung, der Ambulanz und der pädiatrischen neurologischen Einheit des Tampere Universitätskrankenhauses; Klassifikation der Epilepsie nach ILAE	Gesamtzahl an Fällen mit aktiver Epilepsie: 329:83.464 (0-15 Jahre)	Kinder mit LGS (Alter 0-15 Jahre): 0,08:1.000 (2 % der Patienten mit aktiver Epilepsie) (Gesamtprävalenz Patienten mit aktiver Epilepsie: 3,94:1.000)	k.A.
Heiskala, 1997^a [69]	1975-1985 FIN	Retrospektive Studie, basierend auf Registerdaten	Kinder ICD-8 mit Diagnose 345.11 oder 345.98 zwischen 30.09.1975 und 30.09.1985; mind. zwei typische, unspezifische Anfallstypen, geistige Behinderung, diffuse, langsame Spike-Wellen im EEG	Kinder mit LGS oder Doose-Syndrom in Helsinki (Uusimaa) (Alter 0-14 Jahre)	k.A.	2,1: 100.000 in Helsinki 1,9: 100.000 in Uusimaa
Trevathan, 1997^a [10]	1975-1999 USA	Populationsbasierte Querschnittstudie als Teil MADDs	Kinder mit Epilepsie, zwei oder mehr Anfallstypen (tonisch, atonisch, atypische Absencen, myoklonische Anfälle, die zu Stürzen führen), EEG mit langsamen ($\leq 2,5$ Hz) Spike Wellen	Kinder in Atlanta mit LGS (Alter 10 Jahre, geboren zwischen 1.1.1975 und 31.12.1977)	0,26:1.000 (23:89.534)	k.A.
Kramer, 1998^a [70]	1975-1995 ISR	Retrospektive Studie, basierend auf Patientenakten der pädiatrischen Neurologie	Alle Patienten mit 2 oder mehr epileptischen Anfällen mit mind. 24 Stunden dazwischen	Kinder mit Epilepsie in Tel Aviv (Alter: 1 Woche bis 15 Jahre); 7 Patienten mit LGS (1,5 % der Gesamtkohorte)	0,06:1.000 Lebendgeburten (bezogen auf 20 Jahre Betrachtungszeitraum 1975-1995: 7:120.000)	k.A.

Quelle	Zeit und Land	Methodik	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
Steffenburg, 1998^a [71]	1975-1986 SWE	Populationsbasierte Studie, basierend auf Registerdaten	Untersuchung Diagnoseregister, EEG-Register und Register für geistige Behinderung	44 Kinder mit aktiver Epilepsie und geistiger Behinderung in Göteborg (6-13 Jahre); 3 Kinder mit LGS	Prävalenz für LGS kombiniert mit geistiger Behinderung und schwer behandelbarer Epilepsie: 0,06:1.000 (3:48.873)	k.A.
Rantala, 1999^a [72]	1976-1993 FIN	Kinder mit infantilen Spasmen oder LGS, die in der Pädiatrischen Abteilung der Universität Oulu behandelt wurden	Identifikation über Entlassungsnummern 345.11 (epilepsia motorica minoris), 3456A (Spasmus infantilis), 3456B (epilepsie myoclonica cum astasia) oder 345.98, 3454X, 3457X und 3458X (epilepsia alia definita). EEG mit Hysarrhythmien und diffusen langsamen Spike-Wellen	25 Kinder mit LGS (0-18 Jahre)	0,28:1.000 Lebendgeburten (95 %-KI 0,18-0,41:1.000)	1,93:100.000 (95 %-KI 1,25-2,85:100.000) (Kinder unter 15 Jahre)
Beilmann, 1999^a [73]	1995-1997 EST	Retrospektive, populationsbasierte Studie	Epilepsie-Definition der ILAE	Patienten im Alter von 1 Monat bis 19 Jahren mit aktiver Epilepsie	0,08:1.000	k.A.
Waalder, 2000^a [74]	1995 NO	Populationsbasierte Studie, basierend auf Patienten des Universitätskrankenhauses in Bergen	Krankenakten von Patienten in Altersgruppe und mit epileptischen Störungen, EEG-Akten der letzten 5 Jahre von Kindern in Altersgruppe; Kontakt mit Hausärzten der Region, der Abteilung für Kinderpsychiatrie, spezielle Einrichtungen für behinderte Kinder und andere Krankenhäuser	198 Kinder mit Epilepsie, geboren zwischen 1.1.1982 und 31.12.1988 (6-12 Jahre); 8 Kinder mit LGS	0,2:1.000 Lebendgeburten	k.A.
Cowan, 2002^a [75]	1966-1998 USA, EU	Metaanalyse von 16 Studien, (1966-1998)	Metaanalyse	Kinder, junge Erwachsene 0-20 Jahre	1,3-2,6:10.000	1-2:100.000 (0-14 Jahre)
Pina-Garza, 2017^a [76]	1997-2013 USA	Retrospektive Studie, basierend auf Krankenkassenansprüchen (Medicaid Datenbank)	≥2 med. Ansprüche im Abstand von ≥30 Tagen für Epilepsie (ICD-9-CM: 345.xx oder 780.39). Patienten mit ≥1 med. Anspruch für Petit-Mal-Status (ICD-9-CM: 345.2x) wurden ausgeschlossen.	14.712 Personen mit wahrscheinlichem LGS	3,7 % LGS-Fälle von allen Patienten mit Epilepsie (14.712/400.000, alle Altersstufen; altersbedingte Prävalenz 1% bis 8 %	k.A.

Quelle	Zeit und Land	Methodik	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Prävalenz	Inzidenz
Sokka, 2017^a [77]	1989-2007 FIN	Populationsbasierte Studie, basierend auf den Daten des prospektiven Kuopio Universitätskrankenhaus Geburts-Registers	42.276 Lebend-geburten der Gesamtpopulation, 289 Kinder mit Epilepsie	8 Kinder mit LGS (Follow-up)	0,2:1.000 Lebend-geburten	k.A.
Reaven, 2019^a [78]	2010-2015 USA	Retrospektive Studie basierend auf Krankenkassendaten	90.000.000	Private Versicherung: 0-62 Jahre (Durchschnitt 10,8 [SD 10,8]) Medicaid Versicherung 0-69 Jahre (Durchschnitt 17 [SD 15,5]); 5.999 Personen mit möglichem LGS	0,07:1.000	k.A.
Chin, 2021^b [47]	1987-2018 UK	Retrospektive Kohortenstudie, basierend auf Krankenkassenansprüchen	2.847.249 Patienten mit CPRD GOLD Daten im Jahr 2017	180 Patienten mit LGS (74 bestätigte LGS-Fälle; 106 wahrscheinliche LGS-Fälle)	0,578:10.000 (0,289:10.000 bestätigte LGS-Fälle; 0,420:10.000 wahrscheinliche LGS-Fälle)	k.A.
Strzelczyk, 2021^b [16]	2007-2016 DE	Retrospektive Studie basierend auf Krankenkassendaten	Krankenkassenansprüche aus Vilva Healthcare Datenbank der GKV. Patienten mit ICD-10-Diagnose G40/G41, keine Verschreibung, ≥ 1 Verschreibung von Rufinamid, Felbamat oder ≥ 2 verschiedene ASM mit ≥ 1 Entwicklungsstörung; Ausschluss anderer Ätiologien	545 breit definierte LGS-Fälle 102 eng definierte LGS-Fälle	39,2:100.000 (breit definierte LGS-Fälle) 6,5:100.000 (eng definierte LGS-Fälle)	k.A.
Poke, 2023^b [79]	2000-2016 NZL	Retrospektive Kohortenstudie	Untersuchung medizinischer Akten von Kindern mit Entwicklungsbeeinträchtigung und/ oder abnormalem EEG.	Kinder 0-15 Jahre mit DEE und ID-E	k.A.	13,2:100.000 (95%-KI 4,1-41,9:100.000)

^aIdentifiziert in Literaturrecherchen zu Nutzenbewertungsverfahren 2019/2020

^bIdentifiziert in Literaturrecherche zum Nutzenbewertungsverfahren 2023

ASM = Anfallssuppressivum; DE = Deutschland; DEE = Entwicklungsbedingte und/oder epileptische Enzephalopathien; EEG = Elektroenzephalographie; EU = Europäische Union; EST = Estland; FIN = Finnland; ID+E = Intellektuelle Beeinträchtigung und Epilepsie; ILAE = International League Against Epilepsy; ISR = Israel; k.A. = Keine Angabe; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom; MADDs = Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study; NO = Norwegen; NZL = Neuseeland; SWE = Schweden; UK = Vereinigtes Königreich; USA = United States of America

Insgesamt 14 Publikationen berichten Prävalenzdaten aus den Ländern USA (4), Schweden (2), Finnland (3), Israel, Estland, Norwegen, dem Vereinigten Königreich und Deutschland [10, 16, 47, 66-68, 70-75, 77, 78]. Weitere vier Studien berichten Inzidenzwerte [69, 72, 75, 79].

Der gewählte Ansatz zur Schätzung der Prävalenz dient der möglichst umfassenden Darstellung des Auftretens der Erkrankung in der Bevölkerung. Als chronische Erkrankung ist für die Schätzung der LGS-Patientenzahl hier insbesondere die Prävalenz maßgeblich. Studien, die über die Inzidenz des LGS berichten, werden in Tabelle 3-2 ergänzend dargestellt, werden jedoch nicht zur Abschätzung der Patientenzahlen in Deutschland herangezogen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz konnte eine obere und untere Grenze für die Prävalenz ermittelt werden, die für die weitere Berechnung der Patientenzahl in Deutschland als Grundlage dienen (siehe Tabelle 3-3). Ausgeschlossen aus der weiteren Betrachtung wurden die Studien von Hauser et al. (1994), und Pina-Garza et al (2017) [66, 76]. Im Review von Hauser et al. (1994) werden lediglich die Prävalenzdaten älterer Studien zusammengefasst, ohne dass die Kriterien für die Selektion der Patienten genannt werden, was zu einer hohen Unsicherheit führt [66]. Pina-Garza et al. (2017) beziehen in der retrospektiven Studie basierend auf Krankenkassendaten den Anteil der ermittelten LGS-Patienten auf das Gesamtkollektiv an identifizierten Epilepsiepatienten, sodass keine Aussage über die Prävalenzrate der LGS-Patienten bezogen auf die Gesamtstichprobe angegeben wird [76].

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

Quelle	Land	LGS-Prävalenz/100.000
Sidenvall, 1996 [67]	Schweden	20
Eriksson, 1997 [68]	Finnland	8
Trevathan, 1997 [10]	USA	26
Kramer, 1998 [70]	Israel	6
Steffenburg, 1998 [71]	Schweden	6
Rantala, 1999 [72]	Finnland	28
Beilmann, 1999 [73]	Estland	8
Waalder, 2000 [74]	Norwegen	20
Cowan, 2002 [75]	USA, Europa	13-26
Sokka, 2017 [77]	Finnland	20
Reaven, 2019 [78]	USA	7
Chin, 2021 [47]	Vereinigtes Königreich	5,78 (breit definiert)
		2,89 (eng definiert)
Strzelczyk, 2021 [16]	Deutschland	39,2 (breit definiert)
		6,5 (eng definiert)
Gesamtspanne		2,89-39,2
LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom		

Die untere Grenze in Höhe von 2,89:100.000 entstammt einer retrospektiven Analyse von britischen Krankenkassendaten von Patienten mit bestätigter LGS-Diagnose (enge Definition) von Chin et al. (2021) [47]. Die Studie von Chin et al. schloss Patientendaten von 1987-2018 ein. Sie basierte auf Daten der Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLD-Datenbank sowie auf ICD10 Diagnosen für Epilepsie in Verbindung mit spezifischen Medikamentenverschreibungen für das LGS. LGS-Patienten wurden über den CPRD-Code für LGS (F250500) identifiziert. Eine Unsicherheit dieses Ansatzes ergibt sich dadurch, dass möglicherweise nicht alle Patienten, die ihre LGS-Diagnose vor der Einführung der CPRD-Datenbank erhielten, in der CPRD-Datenbank enthalten sind. Die Patientenpopulation mit Daten in der CPRD-Datenbank wird als bestätigte LGS-Fälle bezeichnet. In einem zweiten Verfahren wurden Patienten selektiert, indem der oben beschriebene Ansatz in Verbindung mit spezifischen Medikamentenverschreibungen angewendet wurde (wahrscheinliches LGS) [47]. Die Auswahl der von Chin et al. (2021) berichtete Prävalenz mit der engen Definition als Untergrenze der geschätzten Prävalenzspanne wurde auf Basis der höheren Diagnosesicherheit vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kürzlich als angemessen bewertet [80].

Die von Strzelczyk et al. (2021) berichtete obere Prävalenz-Grenze von 39,2 wahrscheinlichen LGS-Fällen pro 100.000 Versicherten spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider und bezieht sich ebenfalls auf GKV-Daten von Patienten jeglichen Alters im Rahmen nationaler Routinedatenanalysen [16]. Hierbei gilt zu beachten, dass die LGS-Patienten mithilfe der ICD-10 Kodierung G40 (Epilepsie)/G41 (Status epilepticus) in Kombination mit der Diagnose einer Entwicklungsbeeinträchtigung und Medikamentenverschreibungen, die typisch für das LGS sind, identifiziert wurden [16]. Da es für das LGS keine eigenständige ICD-10 Kodierung gibt und die Kodierung G40/G41 auch Patienten anderen Epilepsiearten und Epilepsiesyndromen erfasst, ist eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen nicht auszuschließen. Die Autoren selbst bezeichnen aufgrund dieser Unschärfe der Selektionskriterien die identifizierten Patienten als „wahrscheinliche LGS-Patienten“. Als weitere von den Autoren beschriebene Population wird eine „wahrscheinliche LGS-Population (enge Kriterien“) beschrieben, die zusätzlich die Diagnose vor dem 6. Lebensjahr erhalten haben musste (Prävalenz 6,5:100.000). Diese Population schließt damit allerdings implizit Patienten aus, die erst später in Ihrem Leben diagnostiziert wurden. Es wird daher in der Prävalenzschätzung auf die breitere Definition zurückgegriffen [16].

Ausgehend von den Studien von Chin et al (2021) und Strzelczyk et al (2021) ergibt sich somit eine Prävalenz-Spanne von **2,89 und 39,2 Fällen pro 100.000 Personen** für das LGS [16, 47]. Mit der angegebenen Prävalenz-Spanne werden Unsicherheiten bezüglich der Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien hinsichtlich der unterschiedlichen Methoden zur Erfassung der LGS-Patienten und der betrachteten Altersgruppen Rechnung getragen.

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

Eine genaue Aussage über die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des LGS in Deutschland ist mangels konkreter epidemiologischer Untersuchungen nicht möglich. Das LGS ist ein seltenes, schweres Epilepsiesyndrom mit Beginn in der Kindheit [1]. Der Erkrankung liegen unterschiedliche Ätiologien zugrunde, die neurologische Abnormalitäten hervorrufen. In den meisten Fällen sind diese durch Gehirnschädigungen begründet, die durch Traumata, Stoffwechselerkrankungen, Gendefekte oder hirnorganische Störungen im sich entwickelnden Gehirn entstehen. Im Hinblick auf die Krankheitsentstehung 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 LGS-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 [81]. Das Modell geht von einer moderaten Steigerung der Geburtenrate und der Lebenserwartung sowie einem geringen Wanderungssaldo aus. Auf Grundlage der dargestellten demographischen Abschätzung ist nicht von einer signifikanten Änderung der Einwohnerzahl auszugehen, die Einfluss auf die Prävalenz des LGS in Deutschland haben könnte (siehe Tabelle 3-4).

Da die Studie zur Bestimmung der oberen und unteren Prävalenz-Grenze von Chin et al. (2021) und Strzelczyk (2021) sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten einschlossen, wird auf eine Berücksichtigung der Mortalität verzichtet.

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz in Deutschland 2023-2028

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Angenommener Bevölkerungsstand	84.028.600	84.018.600	84.000.900	83.969.100	83.917.100	83.845.100
Prävalenz pro 100.000 Untergrenze	2,89	2,89	2,89	2,89	2,89	2,89
Prävalenz pro 100.000 Obergrenze	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2
Prävalenz LGS in Deutschland Untergrenze	2.385	2.384	2.384	2.383	2.381	2.380
Prävalenz LGS in Deutschland Obergrenze	32.181	32.175	32.168	32.156	32.138	32.112
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 [81]. LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom						

Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf als Anhaltspunkt

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

Im Zeitraum von 2017 bis 2021 zeigt sich, dass die stationär diagnostizierten Fälle in der ICD-10 G40.4 leicht abnahmen (2017: 6.526 Fälle; Jahr 2021: 5.937 Fälle) [82-86]. Bei Betrachtung der einzelnen Altersgruppen im Zeitverlauf zeigt sich, dass die Diagnosezahlen über alle Altersgruppen hinweg in den Jahren 2017 bis 2021 weitgehend stabil blieben [82-86]. Die Zahl der stationären Fälle nahm in der Altersgruppe 0–4 Jahre im Verlauf der Zeit geringfügig ab (Jahr 2017: 1.546 vs. Jahr 2021: 1.438). Das Verhältnis in der Geschlechtsverteilung im Verlauf der Jahre blieb stabil [82-86].

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

Zusammenfassung der erwarteten Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Gesamthaft ist auf Grundlage der in Tabelle 3-4 dargestellten demographischen Bevölkerungsentwicklung in den nächsten fünf Jahren sowie Basis der dargestellten Übersichtsdaten der stationären Fälle des ICD-10- Diagnose-Codes G40.4 (Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome) der letzten fünf Jahre nicht von einer relevanten Änderung der LGS-Patientenzahlen in Deutschland in den nächsten Jahren auszugehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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)	1.986–29.710	1.726–25.813
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.

Berechnung der Zielpopulation mit Angabe einer Unsicherheitsspanne

Für die Berechnung der Zielpopulation wurden in einem ersten Schritt die Prävalenzdaten zugrunde gelegt, die im Rahmen einer Recherche der Fachliteratur (siehe 3.2.3) identifiziert wurden.

In einem weiteren Schritt wird aus den ermittelten Prävalenzen die Anzahl der Zielpopulation von Epidyolex® gemäß Fachinformation abgeleitet (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten ab 2 Jahren mit LGS in Deutschland, die für eine Behandlung mit Epidyolex® in Frage kommen

Schritt	Beschreibung	Untergrenze	Obergrenze
1	Gesamtbevölkerung im Jahr 2022 ^a	84.358.845	
	Bevölkerung \geq 2 Jahren im Jahr 2022 ^a	81.665.075	
2	Prävalenz pro 100.000	2,89	39,2
	Anzahl der LGS-Patienten \geq 2 Jahren	2.393	32.294
3	Anteil der Patienten mit Clobazam	83 %	92 %
	Zielpopulation: LGS-Patienten \geq 2 Jahren unter Berücksichtigung der Kombinationstherapie mit Clobazam	1.986	29.710
4	Gesamtzahl GKV-Patienten im Jahr 2022 ^b	73.294.000	
	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung	86,9 %	
	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	1.726	25.813

a: Destatis (2023) [87]
b: Bundesministerium für Gesundheit (2022) [88]
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom

Für die Berechnung der Zielpopulation wurden in Schritt 1 die Daten zur deutschen Bevölkerung \geq 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 3-3 identifizierten unteren und oberen Grenze der LGS-Prävalenz die Gesamtanzahl der LGS-Patienten \geq 2 Jahren berechnet. Da die Studie zur Bestimmung der oberen und unteren Prävalenz-Grenze von Chin et al. (2021) und Strzelczyk et al. (2021) sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten einschlossen, wird auf eine Berücksichtigung der Mortalität verzichtet.

In Schritt 3 wird weiterhin eine Einschränkung auf solche LGS-Patienten \geq 2 Jahren vorgenommen, die für eine Behandlung mit Clobazam geeignet sind. Der Anteil an Patienten im deutschen Versorgungskontext, die theoretisch mit Clobazam behandelt werden könnten, ist unbekannt und könnte nur anhand von Versorgungsdaten geschätzt werden. Da keine detaillierten Versorgungsdaten für deutsche LGS-Patienten vorliegen, wurde der in den Zulassungsstudien von Epidyolex® und Fenfluramin beobachtete Prozentsatz von 83–92 % als Näherungswert herangezogen [89]. Es ergibt sich eine Gesamtanzahl von 1.986–29.710 LGS-Patienten in einem Alter \geq 2 Jahren, die für eine Behandlung mit Epidyolex® in Kombination mit Clobazam geeignet sind. Dies entspricht der Zielpopulation.

Im letzten Schritt wurde anschließend der Anteil der GKV-Patienten berechnet. Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2022 insgesamt 73.294.000 Personen in der GKV versichert [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 1.726–25.813 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 LGS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	Beträchtlich	1.726–25.813
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 3.2.4. genannten Zielpopulation. Insgesamt besteht für 1.726 – 25.813 Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen, der mit dem Ausmaß beträchtlich zu bezeichnen ist.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

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.bmg.bund.de), Dokumente der EMA (www.ema.europa.eu) und des G-BA (www.g-ba.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. Specchio, N., Wirrell, E. C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Riney, K. et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1398-1442.
2. Gallop, K., Wild, D., Verdian, L., Kerr, M., Jacoby, A. et al. Lennox-Gastaut Syndrome (LGS): Development of conceptual models of health-related quality of life (HRQL) for caregivers and children. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2010; 19(1): 23-30.
3. Gibson, P. A. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc* 2014; 7: 441-8.
4. Arzimanoglou, A., French, J., Blume, W. T., Cross, J. H., Ernst, J. P. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8(1): 82-93.
5. 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.
6. van Rijckevorsel, K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4(6): 1001-19.
7. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(20): 1888-1897.
8. Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1085-1096.

9. Camfield, P. R. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 5: 3-9.
10. Trevathan, E., Murphy, C. C., Yeargin-Allsopp, M. Prevalence and Descriptive Epidemiology of Lennox-Gastaut Syndrome Among Atlanta Children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1283-1288.
11. Allen, A. S., Berkovic, S. F., Cossette, P., Delanty, N., Dlugos, D. et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature* 2013; 501(7466): 217-21.
12. Cross, J. H., Auvin, S., Falip, M., Striano, P., Arzimanoglou, A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Frontiers in Neurology* 2017; 8.
13. Widdess-Walsh, P., Dlugos, D., Fahlstrom, R., Joshi, S., Shellhaas, R. et al. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: Phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia* 2013; 54(11): 1898-1904.
14. Moon, H. J., Lee, H., Yoon, D., Koo, Y. S., Shin, J. Y. et al. Premature Mortality and Causes of Death Among People With Epilepsy: A Nationwide Population-Based Incident Cohort Study. *Neurology* 2023; 100(20): e2060-e2070.
15. Strzelczyk, A., Griebel, C., Lux, W., Rosenow, F., Reese, J. P. The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data. *Front Neurol* 2017; 8: 712.
16. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2021; 115: 107647.
17. Autry, A. R., Trevathan, E., Van Naarden Braun, K., Yeargin-Allsopp, M. Increased Risk of Death Among Children With Lennox-Gastaut Syndrome and Infantile Spasms. *Journal of Child Neurology* 2009; 25(4): 441-447.
18. 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.

19. Trinka, E., Bauer, G., Oberaigner, W., Ndayisaba, J. P., Seppi, K. et al. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 2013; 54(3): 495-501.
20. 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.
21. Ruthirago, D., Julayanont, P., Karukote, A., Shehabeldin, M., Nugent, K. Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *International Journal of Neuroscience* 2018; 128(11): 1052-1060.
22. Fisher, R. S., Boas, W. v. E., 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): 470-472.
23. 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.
24. Ostendorf, A. P., Ng, Y. T. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1131-1140.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Abteilung Fachberatung Medizin, Recherche und Synopse zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2022-B-350 (Cannabidiol). Indikation: Adjuvante Therapie zur Behandlung im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. [Aufgerufen am: 14.08.2023]. 2023
26. GW Research Ltd, A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome in children and adults. CSR GWEP1414. [Aufgerufen am: 22.06.2023]. 2016
27. GW Research Ltd, A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome in children and adults. CSR GWEP1423. [Aufgerufen am: 22.06.2023]. 2017
28. 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): 1515-1523.

29. Rosenow, F., Weber, J., Deutsche Gesellschaft für N., Österreichische Gesellschaft für N. S2k-Leitlinie: Status Epilepticus im Erwachsenenalter. *Der Nervenarzt* 2021; 92(10): 1002-1030.
30. 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.
31. Kerr, M., Kluger, G., Philip, S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disorders* 2011; 13(1): 15-26.
32. Arzimanoglou, A., Resnick, T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord* 2011; 13 Suppl 1: S3-13.
33. Bourgeois, B. F., Douglass, L. M., Sankar, R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia* 2014; 55 Suppl 4: 4-9.
34. Goldsmith, I. L., Zupanc, M. L., Buchhalter, J. R. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia* 2000; 41(4): 395-9.
35. Warren, A. E. L., Abbott, D. F., Vaughan, D. N., Jackson, G. D., Archer, J. S. Abnormal cognitive network interactions in Lennox-Gastaut syndrome: A potential mechanism of epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2016; 57(5): 812-822.
36. He, N., Li, B. M., Li, Z. X., Wang, J., Liu, X. R. et al. Few individuals with Lennox-Gastaut syndrome have autism spectrum disorder: a comparison with Dravet syndrome. *J Neurodev Disord* 2018; 10(1): 10.
37. Ferlazzo, E., Nikaronova, M., Italiano, D., Bureau, M., Dravet, C. et al. Lennox–Gastaut syndrome in adulthood: Clinical and EEG features. *Epilepsy Research* 2010; 89(2): 271-277.
38. Vignoli, A., Oggioni, G., De Maria, G., Peron, A., Savini, M. N. et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy Behav* 2017; 77: 73-78.

39. Alanis-Guevara, I., Peña, E., Corona, T., López-Ayala, T., López-Meza, E. et al. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7(3): 481-5.
40. Auvin, S., Damera, V., Martin, M., Holland, R., Simontacchi, K. et al. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2021; 123.
41. Radu, X., Damera, V., Martin, M., Simontacchi, K., Holland, R. PRO58 Quality of life in patients with Dravet Syndrome or Lennox Gastaut Syndrome in the UK: Higher seizure frequency has a substantial negative impact on quality of life. *Value in Health* 2019; 22: S346.
42. Strzelczyk, A., Zuberi, S. M., Striano, P., Rosenow, F., Schubert-Bast, S. The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 42.
43. Stephani, U. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 53-5.
44. Reaven, N. L., Funk, S. E., Montouris, G. D., Saurer, T. B., Story, T. J. Burden of illness in patients with possible Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective claims-based study. *Epilepsy & Behavior* 2018; 88: 66-73.
45. Montouris, G., Aboumatar, S., Burdette, D., Kothare, S., Kuzniecky, R. et al. Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox-Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav* 2020; 110: 107146.
46. 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
47. Chin, R. F. M., Pickrell, W. O., Guelfucci, F., Martin, M., Holland, R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2021; 91: 159-166.
48. 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): 1069-1077.

49. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs* 2021; 35(1): 61-83.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol - Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7454/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021
51. Patel, A. D., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Chin, R. F., Gil-Nagel, A., Gunning, B. et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62(9): 2228-2239.
52. Berg, A., Perry, M. S., Salazar, T. D., Meskis, M. A., Le, N. M. D. et al. Non-Seizure Related Outcomes With Real-World Use of Cannabidiol (CBD) in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: BECOME, A Caregiver Survey (P1-8.003). *Neurology* 2022; 98(18 Supplement): 887.
53. AWMF, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Holtkamp, M., May, T., Berkenfeld, R., Bien, C., Coban, I. et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 030/041. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0411_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023
54. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) Klepper, J. Ketogene Ernährungstherapien (KET). URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-0211_S1_Ketogene_Diaeten_2022-02.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021
55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2022
56. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN 159, Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2021

57. Brigo, F., Jones, K., Eltze, C., Matricardi, S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 4(4): Cd003277.
58. Devi, N., Madaan, P., Ameen, R., Sahu, J. K., Bansal, D. Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: A network meta-analysis. *Seizure* 2022; 99: 164-175.
59. Zhang, L., Wang, J., Wang, C. Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox–Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2022; 64(3): 305-313.
60. Gray, R. A., Whalley, B. J. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disorders* 2020; 22(S1): S10-S15.
61. Löscher, W., Klein, P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* 2021; 35(9): 935-963.
62. Reddy, D. S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Experimental Neurology* 2023; 359: 114237.
63. GW Pharmaceuticals plc, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cannabidiol (Epidyolex®) Modul 3B. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4074/2020-10-15_Modul3B_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2020
64. Zogenix GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fenfluramin (Fintepla®) Modul 3B. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6394/2023_02_15_Modul3B_Fenfluramin.pdf, [Aufgerufen am: 23.06.2023]. 2023
65. 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) Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, Add-on-Therapie, ≥ 2 Jahren). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6117/2023-08-03_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-910.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023
66. Hauser, W. A. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 2: S1-6.

67. Sidenvall, R., Forsgren, L., Heijbel, J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure* 1996; 5(2): 139-46.
68. Eriksson, K. J., Koivikko, M. J. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1275-82.
69. Heiskala, H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997; 38(5): 526-31.
70. Kramer, U., Nevo, Y., Neufeld, M. Y., Fatal, A., Leitner, Y. et al. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol* 1998; 18(1): 46-50.
71. Steffenburg, U., Hedström, A., Lindroth, A., Wiklund, L. M., Hagberg, G. et al. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia* 1998; 39(7): 767-75.
72. Rantala, H., Putkonen, T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999; 40(3): 286-9.
73. Beilmann, A., Napa, A., Sööt, A., Talvik, I., Talvik, T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia* 1999; 40(7): 1011-9.
74. Waaler, P. E., Blom, B. H., Skeidsvoll, H., Mykletun, A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000; 41(7): 802-10.
75. Cowan, L. D. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(3): 171-81.
76. Piña-Garza, J. E., Montouris, G. D., Vekeman, F., Cheng, W. Y., Tuttle, E. et al. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2017; 73: 46-50.
77. Sokka, A., Olsen, P., Kirjavainen, J., Harju, M., Keski-Nisula, L. et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open* 2017; 2(1): 76-83.
78. Reaven, N. L., Funk, S. E., Lyons, P. D., Story, T. J. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav* 2019; 93: 65-72.

79. Poke, G., Stanley, J., Scheffer, I. E., Sadleir, L. G. Epidemiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy and of Intellectual Disability and Epilepsy in Children. *Neurology* 2023; 100(13): e1363-e1375.

80. Institut für Qualität u. Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Fenfluramin (Lennox-Gastaut-Syndrom) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6397/2023-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Fenfluramin_D-910.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

81. Statistisches Bundesamt (Destatis), Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>, [Aufgerufen am: 21.06.2023]. 2022

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

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

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

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

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

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

89. Knupp, K. G., Scheffer, I. E., Ceulemans, B., Sullivan, J. E., Nickels, K. C. et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2022; 79(6): 554-564.

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 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlung mit Epidyolex®

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

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

Behandlung in Kombination mit Clobazam

Clobazam ist erhältlich als Suspension zum Einnehmen oder in Form von Tabletten. Clobazam in Form von Suspension zum Einnehmen ist dabei insbesondere für jüngere Kinder geeignet,

da es eine genauere Dosierung in Bezug auf das Körpergewicht ermöglicht und einfacher einzunehmen ist als Tabletten.

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

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

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

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

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

Behandlung mit Epidyolex®

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

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

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

Ein Milliliter Epidyolex® enthält 100 mg 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 Verdopplung der Dosierung von 10 mg/kg/Tag auf 20 mg/kg/Tag auf 56,21 Flaschen (Erwachsene) erhöht werden.

Behandlung in Kombination mit Clobazam

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

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

Clobazam Suspension zum Einnehmen

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

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

Clobazam Tabletten

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

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

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Epidyolex®	Epidyolex® 100 mg/ml orale Lösung 1x 100 ml Flasche (PZN 15609907): 1.228,84 € 3x 100 ml Flasche (PZN 18372222): 3.598,70 €	1.178,69 € 3.452,25 €
In Kombination mit Clobazam (Suspension)	Clobazam Syri Pharma® 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen: 1x 150 ml (PZN 15882218): 177,14 €	154,15 €
In Kombination mit Clobazam (Tabletten)	Gelistete Festbeträge: 50x 10 mg: 19,22 € 50x 20 mg: 23,92 €	19,22 € 23,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Patientenindividuell unterschiedlich	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Epidyolex® auf Basis der im Jahr 2023 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt. Gemäß § 130 Abs. 1a SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € kalkuliert [7]. Der Herstellerrabatt beträgt nach § 130a Abs. 1b SGB V im Jahr 2023 12 % des Herstellerabgabepreises (netto) [7]. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a SGB V [7] wie folgt berechnet:

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

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

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

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

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

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: 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 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epidyolex®	Als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	GOP 32058 (Bilirubin gesamt)	Max. 1,00 €
		GOP 32069 (GOT ^a)	Max. 1,00 €
		GOP 32070 (GPT ^b)	Max. 1,00 €
In Kombination mit Clobazam (Suspension, Tabletten) ^c	Siehe oben	GOP 32067 (Kreatinin, enzymatisch)	Max. 1,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Siehe oben	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: entspricht Aspartataminotransferase (AST) b: entspricht Alaninaminotransferase (ALT) c: In der Fachinformation von Clobazam aufgeführte Kontrollen zur Leberfunktion werden nicht gesondert aufgeführt, da diese bereits mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Epidyolex® abgedeckt sind. GKV = gesetzliche Krankenversicherung; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

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

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Kontraindikationen

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

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

Patientenpräferenzen

Zu dem vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Informationen zu Patientenpräferenzen vor.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es liegen keine detaillierten Versorgungsdaten aus Deutschland für den Anteil der LGS-Patienten vor, die mit Clobazam behandelt werden. Daher wird der in den Zulassungsstudien von Epidyolex® und Fenfluramin beobachtete Prozentsatz von 87,0–90 % als Näherungswert herangezogen [11-14]. Es ist nicht bekannt, wie sich dieser Anteil seit der Markteinführung von Epidyolex® verändert hat, da Patienten mit therapieresistenter Epilepsie auf die Kombination von Clobazam und Epidyolex® neu eingestellt werden könnten.

Therapieabbrüche

In den pivotalen Studien GWEP1414 und GWEP1423 kam es in den Epidyolex®-Behandlungsarmen in bis zu 6 % der Patienten zu einem Therapieabbruch) [12, 14]. Daher kann

davon ausgegangen werden, dass bis zu 94 % der für die Behandlung mit Epidyolex® in Frage kommenden Patienten dauerhaft eine Therapie mit Epidyolex® in Anspruch nehmen könnten.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Für die Angaben zur Dosierung und Anwendung der Arzneimittel wurden die aktuellen Versionen der jeweiligen Fachinformationen, sowie offiziellen Quellen der Zulassungsbehörden herangezogen [1-3, 6].

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

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

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

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

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

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

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

7. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I

S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 9 des Gesetzes vom 16. August 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 217) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. 2023

8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbetragee-und-Zuzahlungen/Festbetragee/_node.html, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 01.11.2023

9. MSD Manual, Chung, P. H. Nierenfunktionstests. URL: <https://www.msmanuals.com/de-de/heim/nieren-und-harnwegserkrankungen/diagnose-von-erkrankungen-der-nieren-und-harnwege/nierenfunktionstests>, [Aufgerufen am: 03.08.2023]. 2022

10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2023.pdf, [Aufgerufen am: 13.11.2023]. Stand 4. Quartal 2023

11. Zogenix GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fenfluramin (Fintepla®) Modul 3B. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6394/2023_02_15_Modul3B_Fenfluramin.pdf, [Aufgerufen am: 23.06.2023]. 2023

12. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(20): 1888-1897.

13. Knupp, K. G., Scheffer, I. E., Ceulemans, B., Sullivan, J. E., Nickels, K. C. et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022; 79(6): 554-564.

14. Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1085-1096.

15. Patel, A. D., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Chin, R. F., Gil-Nagel, A., Gunning, B. et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62(9): 2228-2239.

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 4.2-4.7, 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 3-16: Empfohlene Dosen

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

Jeder Epidyolex-Karton wird geliefert mit:

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

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

Die berechnete Dosis sollte auf den nächsten Teilstrich aufgerundet werden.

Absetzen

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

Vergessene Einnahme

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

Tabelle 3-17: 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 Valproatdosen 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 Dosisverringerng zurück.

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

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

Überwachung

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

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

Regelmäßige Überwachung

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

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

Intensivierte Überwachung

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

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

Somnolenz und Sedierung

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

Erhöhte Anfallshäufigkeit

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

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

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

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

Vermindertes Gewicht

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

Sesamöl in der Formulierung

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

Benzylalkohol in der Formulierung

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

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Nicht untersuchte Populationen

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

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

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

UGT-Inhibitoren

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

Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

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

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

Clobazam

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

Valproat

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

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

Stiripentol

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

Phenytoin

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

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

Lamotrigin

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

Everolimus

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

Potenzielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

In-vitro-Bewertung der Wechselwirkungen mit UGT-Enzymen

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

Empfindliche P-gp-Substrate bei oraler Anwendung

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

Ethanol in der Formulierung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Verhalten bei einer Überdosierung

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 12 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

- **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 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine abweichenden 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 3-19 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 3-19 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 3-19: 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 3-19, 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 3-19 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