



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio:
Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose,
≥ 2 Jahre)

Vom 16. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH	44
5.2	Stellungnahme von Herrn Dr. med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH	97
5.3	Stellungnahme der Bundesarbeitsgemeinschaft medizinischer Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB)	100
5.4	Stellungnahme von Herrn Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn.....	105
5.5	Stellungnahme von Herrn Dr.med. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West	110
5.6	Stellungnahme der Orion Pharma GmbH.....	114
5.7	Stellungnahme von Frau Anna-Lena Friedo, Epilepsie Klinik Tabor, Bernau bei Berlin	123
5.8	Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. med. Felix von Podewils, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum	128
5.9	Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	146
5.10	Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	153
5.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)	157
5.12	Stellungnahme von Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.....	165
D.	Anlagen	168
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	168
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	189

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex) wurde am 15. Oktober 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Epidyolex zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut- und dem Dravet-Syndrom (≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) sowie mit Tuberöser Sklerose (≥ 2 Jahre) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 4. November 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Cannabidiol im Anwendungsgebiet „Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen. Mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 hat der G-BA gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Cannabidiol eingesetzt werden, benannt.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. August 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von April 2022 bis einschließlich März 2023 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2023 aufgefordert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 30. November 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cannabidiol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cannabidiol (Epidyolex) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol als Zusatztherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von
Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) ist neben dem Wirkstoff Cannabidiol der Wirkstoff Everolimus für Personen mit refraktären partiellen Anfällen spezifisch zugelassen.

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

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

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der vorliegenden Indikation epilepsiechirurgische Maßnahmen in Betracht.

zu 3. Für Anfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Cannabidiol vom 4. November 2021 vor.

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

- Beschluss zu Cenobamat vom 19. November 2021
- Beschluss zu Vigabatrin vom 19. Dezember 2019
- Beschluss zu Brivaracetam vom 04. August 2016, 17. Januar 2019 und 01. September 2022
- Beschluss zu Perampanel vom 06. November 2014, 17. Mai 2018 und 03. Juni 2021
- Beschluss zu Retigabin vom 03. Juli 2014

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Insgesamt ist die Evidenzbasis im vorliegenden Anwendungsgebiet als eingeschränkt zu betrachten.

Für die Behandlung von refraktären partiellen Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) ist Everolimus spezifisch zugelassen und gemäß der vorliegenden Evidenz empfohlen.

Das Erkrankungsbild der Tuberösen Sklerose umfasst typischerweise infantile Spasmen, die sich in der Regel im frühen Säuglingsalter manifestieren, aber auch noch bei Kindern ab 2 Jahren weiter fortbestehen können. Aufgrund der abnehmenden Häufigkeit von infantilen Spasmen jenseits des 2. Lebensjahres werden die spezifisch hierfür zugelassenen Wirkstoffe vor dem Hintergrund des vorliegenden Anwendungsgebietes (Patientinnen und Patienten ab

2 Jahren) nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie infantile Spasmen in beiden Studienarmen adäquat behandelt werden.

Mit zunehmendem Alter stehen (multi-)fokale bzw. sekundär generalisierte Anfälle im Vordergrund. Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher auch Wirkstoffe in Betracht, die grundsätzlich (d.h. bei epileptischen Anfällen allgemein oder fokalen Anfällen im Speziellen) zugelassen sind und gemäß der Evidenz zur Behandlung von fokalen Anfällen empfohlen werden, soweit keine Kontraindikationen bei Tuberöser Sklerose bestehen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen^{2,3,4,5} sind daher die Wirkstoffe Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid als Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu nennen. Für die Wirkstoffe Clobazam und Clonazepam wird die Evidenz als unzureichend erachtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können auch epilepsiechirurgische resektive Maßnahmen zur Anwendung kommen, jedoch stellen diese in der Regel gegenüber den medikamentösen Therapien eine nachrangige Option dar. Es wird daher davon ausgegangen, dass epilepsiechirurgische Maßnahmen für Patientinnen und Patienten mit TSC, die für eine Behandlung mit Cannabidiol infrage kommen, in der vorliegenden Behandlungssituation nicht angezeigt sind.

In der Gesamtschau der Evidenz wird für Patientinnen oder Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramate, Valproinsäure und Zonisamid, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol bestimmt.

Auch wenn alle o.g. Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie benannt werden, müssen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht alle Wirkstoffe im Rahmen einer Studie angeboten und eingesetzt werden.

In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Monotherapien stellen hingegen Ausnahmen da; ihr Einsatz im Vergleichsarm einer Studie sollte begründet werden.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer

2 Holtkamp M, May TW, Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al., Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults [online]. 2022. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>

4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults: a national guideline [online]. 2018. URL: https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf

5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management: a national guideline [online]. 2021. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>

patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät als Therapieoption erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Armen einer Studie die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch zu nehmen, bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramid, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon) und Tetracosactid (ACTH) bestimmt.

Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen Vigabatrin, Tetracosactid (ACTH), Glukokortikoide (Prednison oder Prednisolon), Nitrazepam und Clonazepam sind zur Behandlung von infantilen Spasmen zugelassen. In Anbetracht der abnehmenden Häufigkeit von infantilen Spasmen jenseits des 2. Lebensjahres sind die genannten Wirkstoffe nicht als Standardtherapie bei von Tuberöser Sklerose betroffenen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren einzuordnen. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde der Stellenwert der genannten Wirkstoffe im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als nachrangig beschrieben. Vor diesem Hintergrund wird es als sachgerecht erachtet, die Wirkstoffe ACTH, Prednison, Prednisolon, Nitrazepam und Clonazepam nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestimmen.

Vigabatrin hingegen wird in Leitlinien ebenso wie die Wirkstoffe Phenobarbital und Phenytoin im Rahmen einer antiepileptischen Zusatztherapie von fokalen Anfällen empfohlen, wenn andere Antiepileptika zuvor keinen Effekt erzielt haben („third line“-Optionen). Vor dem Hintergrund des Stellungnahmeverfahrens, im Rahmen dessen die Therapierefraktärität der epileptischen Anfälle im vorliegenden Anwendungsgebiet hervorgehoben wurde, wird es als sachgerecht erachtet, Phenobarbital, Phenytoin und Vigabatrin als Optionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie und somit als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu benennen.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cannabidiol wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studie GWEP1521 vor.

Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer fortgeführten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde. Die Ergebnisse der Studie lagen bereits dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cannabidiol vom 4. November 2021 zugrunde.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 65 Jahren mit Tuberöser Sklerose, die ein oder mehrere Antiepileptika in einer seit mindestens 4 Wochen unveränderten Dosis einnahmen und hierunter 8 oder mehr konvulsive Anfälle während der vierwöchigen Baseline-Phase aufwiesen (hiervon mindestens ein Anfall in der letzten Woche) erlitten.

Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 25 mg/kg/Tag, Cannabidiol 50 mg/kg/Tag oder ein jeweiliges Placeboäquivalent. Zur ebenfalls zugelassenen Dosis von 10mg/kg/Tag liegen keine Daten vor.

Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen (einschließlich 9-tägiger Titrationsphase).

Während der gesamten Studiendauer sollte die vorbestehende antiepileptische Pharmakotherapie fortgeführt werden; Dosierungen der Antikonvulsiva mussten vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben. Bei Bedarf war der Einsatz von Notfallmedikamenten möglich. Der Beginn einer neuen anfallssuppressiven Therapie (Antikonvulsiva, ketogene Diät oder Vagusnervstimulation) im Verlauf der Studie war nicht zulässig.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der o.g. Wirkstoffe bestimmt.

In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie war keine Optimierung der antiepileptischen Behandlung bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vorgesehen. Obwohl bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten regelmäßig epileptische Anfälle auftraten, wurde die bestehende antiepileptische Medikation im Vergleichsarm nur durch Placebo ergänzt und somit unverändert fortgeführt.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Behandlung nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.

Auch unter Berücksichtigung der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen ist davon auszugehen, dass eine Anpassung der antiepileptischen Medikation im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz eines mehrfachen unzureichenden Ansprechens auf Antikonvulsiva in der Vorgeschichte angezeigt ist. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten begründen dabei nicht hinreichend, dass für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine weitere Möglichkeit einer Optimierung der vorbestehenden antiepileptischen Medikation bestand.

Zusammenfassend wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GWEP1521 nicht umgesetzt.

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose sind somit keine Daten zum Vergleich von Cannabidiol gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar. Es liegen demnach keine für die Nutzenbewertung von Cannabidiol relevanten Daten vor.

Der Zusatznutzen von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose ist somit nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Cannabidiol aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramal, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid, bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GWEP1521 vor, in der Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer unverändert fortgesetzten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde.

In der Studie war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie somit nicht umgesetzt.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt. Diese basieren u.a. auf der Ermittlung einer Spanne zur Prävalenz der Tuberösen Sklerose anhand von zwei Studien, die eine Datenbank der nationalen taiwanesischen Krankenversicherung bzw. das nationale schwedische Patientenregister zur

Grundlage haben. Überdies wird eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer zusätzlichen Epilepsie-Diagnose vorgenommen, die für eine Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose infrage kommen.

Limitationen dieser Herangehensweise sind u.a. durch die unklare Übertragbarkeit der Angaben zur Prävalenz auf den deutschen Versorgungskontext sowie auf die Zielpopulation im Alter von ≥ 2 Jahren begründet.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei der Untergrenze um eine Unterschätzung handelt; die Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Epidyolex (Wirkstoff: Cannabidiol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cannabidiol sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Durch eine Kombination von Cannabidiol mit weiteren Antiepileptika können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen können. Die Patientin bzw. der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Wenn bei einer Kombination mit Clobazam Somnolenz oder Sedierung auftreten, soll eine Verringerung der Clobazam-Dosierung in Betracht gezogen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. April 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose. Für jeden Wirkstoff wird im Folgenden die Berechnung der Jahrestherapiekosten in der niedrigsten (Kinder im Alter von 2 Jahren bzw. im niedrigsten für den jeweiligen Wirkstoff zugelassenen Alter) und in der

höchsten Erhaltungsdosis (Erwachsene) dargestellt. Sofern ein Wirkstoff ausschließlich für Erwachsene zugelassen ist, werden die gemäß Fachinformation empfohlenen minimale bzw. maximale Erhaltungsdosis angegeben.

Der Wirkstoff Perampanel ist gemäß Fachinformation für Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren zugelassen. Die Wirkstoffe Oxcarbazepin, Gabapentin und Zonisamid sind hingegen erst für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren zugelassen. Eslicarbazepin ist für Kinder zugelassen, die das sechste Lebensjahr überschritten haben. Die Wirkstoffe Cenobamat und Pregabalin sind nur für Erwachsene zugelassen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus⁶ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines zweijährigen Kindes: 14,1 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines vierjährigen Kindes: 18,5 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines sechsjährigen Kindes: 23,6 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines siebenjährigen Kindes: 26,6 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen: 77,7 kg).

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet. Gemäß der Fachinformation zu Cannabidiol ist die berechnete Dosis hier stets auf die nächstmögliche skalierbare Dosis aufzurunden.

Bei dem hier vorliegenden besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung der Ärztin bzw. dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet, sofern gemäß Fachinformation keine Einschränkungen beschrieben werden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden sowohl Cannabidiol als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie zu einer antiepileptischen Medikation verabreicht. Die Jahrestherapiekosten werden jeweils für die im Rahmen einer Zusatztherapie verabreichten einzelnen Wirkstoffe und nicht für mögliche Kombinationen dargestellt.

Bei der Berechnung wurde die Haltbarkeit der Arzneimittel berücksichtigt. Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Everolimus patientenindividuell unterschiedlich und richtet sich nach den Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut. Daher können die Kosten an dieser Stelle nicht beziffert werden.

Laut Fachinformation ist die Dosierung von Phenytoin patientenindividuell unterschiedlich und richtet sich u.a. nach der Plasmakonzentration. Daher können die Kosten an dieser Stelle nicht beziffert werden.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021: beide, ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cannabidiol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:				
Brivaracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Carbamazepin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
Cenobamat	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Eslicarbazepin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Lacosamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Lamotrigin	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Phenobarbital	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
Phenytoin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
Pregabalin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	365,0	1	365,0
Vigabatrin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zonisamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	70,5 mg (= 5 mg/kg KG)	141 mg (= 10 mg/kg KG)	2 x 75 mg (= 2 x 0,75 ml)	365,0	730 x 75 mg (= 730 x 0,75 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	971,3 mg (= 12,5 mg/kg KG)	1 942,5 mg (= 25 mg/kg KG)	2 x 980 mg (= 2 x 9,8 ml)	365,0	730 x 980 mg (= 730 x 9,8 ml)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vorthherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Brivaracetam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Brivaracetam LSE ⁷ (10 mg/ml)	7,1 mg	14,1 mg (= 1 mg/kg KG)	2 x 7 mg (= 2 x 0,7 ml)	365,0	730 x 7 mg (= 730 x 0,7 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Brivaracetam FTA	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Carbamazepin					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Carbamazepin SUS (20 mg/ml)	100 mg	200 mg	2 x 100 mg (= 2 x 5 ml)	365,0	730 x 100 mg (= 730 x 5 ml)
Carbamazepin TAB	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Carbamazepin RET	600 mg	1 200 mg	2 x 600 mg	365,0	730 x 600 mg
Cenobamat (ab 18 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Cenobamat FTA	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg

⁷ Gemäß Fachinformation zu Brivaracetam sollten Patientinnen und Patienten, für die die passende Dosis nicht mit ganzen Tabletten zusammengestellt werden kann, die Lösung zum Einnehmen verwenden. Daher wird hier lediglich die flüssige Darreichungsform für 2-Jährige berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Cenobamat FTA	400 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Eslicarbazepin (ab 7 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 7-Jährige					
Eslicarbazepin TAB	266 mg (= 10 mg/kg KG)	266 mg (= 10 mg/kg KG)	1,5 x 200 mg	365,0	547,5 x 200 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Eslicarbazepin TAB	1 200 mg	1 200 mg	1 x 800 mg + 2 x 200 mg	365,0	365 x 800 mg + 730 x 200 mg
Everolimus					
Everolimus ⁸	patientenindividuell unterschiedlich				
Gabapentin (ab 6 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 6-Jährige					
Gabapentin HKP	197 mg	590 mg (= 25 mg/kg KG)	6 x 100 mg	365,0	2 190 x 100 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Gabapentin FTA	1 200 mg	3 600 mg	6 x 600 mg	365,0	2 190 x 600 mg
Lacosamid					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Lacosamid SIR (10 mg/ml)	28,2 mg (= 2 mg/kg KG)	56,4 mg (= 4 mg/kg KG)	2 x 27,5 mg (= 2 x 2,75 ml)	365,0	730 x 27,5 mg (= 730 x 2,75 ml)
Lacosamid FTA	28,2 mg (= 2 mg/kg KG)	56,4 mg (= 4 mg/kg KG)	1 x 50 mg ⁹ (= 2 x 25 mg)	365,0	365 x 50 mg (= 730 x 25 mg)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Lacosamid FTA	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Lamotrigin					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					

⁸ Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Everolimus patientenindividuell unterschiedlich und richtet sich nach den Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut.

⁹ Die Filmtabletten sind dosisgleich teilbar in 2 x 25 mg Lacosamid.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lamotrigin ¹⁰ TSE	7,1 mg	14,1 mg (= 1 mg/kg KG)	2 x 5 mg + 2 x 2 mg	365,0	730 x 5 mg + 730 x 2 mg
Lamotrigin ¹⁰ TAB	7,1 mg	14,1 mg ¹¹ (= 1 mg/kg KG)	2 x 5 mg	365,0	730 x 5 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Lamotrigin ¹⁰ TAB	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Levetiracetam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Levetiracetam ¹² LSE (100 mg/ml)	141 mg (= 10 mg/kg KG)	282 mg (= 20 mg/kg KG)	2 x 140 mg (= 2 x 1,4 ml)	365,0	730 x 140 mg (= 730 x 1,4 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Levetiracetam ¹² FTA	1 500 mg	3 000 mg	2 x 1 500 mg	365,0	730 x 1 500 mg
Oxcarbazepin (ab 6 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 6-Jährige					
Oxcarbazepin TVW	354 mg	708 mg (= 30 mg/kg KG)	2 x 300 mg + 0,5 x 150 mg ¹³ (= 2 x 37,5 mg)	365,0	730 x 300 mg + 182,5 x 150 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Oxcarbazepin FTA	1 200 mg	2 400 mg	4 x 600 mg	365,0	1 460 x 600 mg
Perampanel (ab 4 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 4-Jährige					
Perampanel SUE (0,5 mg/ml)	2 mg	2 mg	1 x 2 mg (= 1 x 4 ml)	365,0	365 x 2 mg (= 365 x 4 ml)
Perampanel FTA	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365,0	365 x 2 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Perampanel FTA	8 mg	8 mg	1 x 8 mg	365,0	365 x 8 mg

¹⁰ Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden. Die obere Grenze der Spanne kann bei der Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingesetzt werden.

¹¹ Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin nicht in ganzen Tabletten verabreicht werden kann, ist die nächstniedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, zu verabreichen.

¹² Gemäß Fachinformation sind die Filmtabletten nicht für Kinder unter 6 Jahren geeignet.

¹³ Die Tabletten sind dosisgleich teilbar in 4 x 37,5 mg Oxcarbazepin.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Phenobarbital					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Phenobarbital TAB	42,3 mg	42,3 mg (= 3 mg/kg KG)	3 x 15 mg	365,0	1 095 x 15 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Phenobarbital TAB	116,1 mg	233,1 mg (= 3 mg/kg KG)	2 x 100 mg + 2 x 15 mg	365,0	730 x 100 mg + 730 x 15 mg
Phenytoin					
Phenytoin ¹⁴	patientenindividuell unterschiedlich				
Pregabalin (ab 18 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Pregabalin HKP	75 mg	150 mg	2 x 75 mg	365,0	730 x 75 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Pregabalin HKP	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365,0	730 x 300 mg
Topiramat					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Topiramat FTA	35,3 mg	70,5 mg (= 5 mg/kg KG)	2 x 1,5 x 25 mg ¹⁵	365,0	1 095 x 25 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Topiramat FTA	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Valproinsäure					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Valproinsäure ^{16,17} LSE (300 mg/ml)	150 mg	300 mg	2 x 150 mg (= 2 x 0,5 ml)	365,0	730 x 150 mg (= 730 x 0,5 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Valproinsäure ¹⁷ FMR	600 mg / 900 mg	2 100 mg	3 x 600 mg + 1 x 300 mg	365,0	1 095 x 600 mg + 365 x 300 mg
Vigabatrin					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					

14 Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Phenytoin patientenindividuell unterschiedlich und richtet sich u.a. nach der Plasmakonzentration.

15 Die Filmtabletten sind dosisgleich teilbar in 4 x 6,25 mg Topiramat.

16 Gemäß Fachinformation ist für Kinder bis zu 3 Jahren vorzugsweise eine flüssige Darreichungsform zu verwenden.

17 Die Dosierungsangaben beziehen sich auf Natriumvalproat.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Vigabatrin GRA	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	365,0	365 x 500 mg
Vigabatrin FTA	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	365,0	365 x 500 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Vigabatrin FTA	1 500 mg	3 000 mg	6 x 500 mg	365,0	2 190 x 500 mg
Zonisamid (ab 6 Jahren)					
minimale Erhaltungsdosis 6-Jährige					
Zonisamid HKP	141,6 mg (= 6 mg/kg KG)	141,6 mg (= 6 mg/kg KG)	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	365,0	365 x 50 mg + 365 x 100 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Zonisamid TAB	200 mg / 300 mg	500 mg	1 x 200 mg + 1 x 300 mg	365,0	365 x 200 mg + 365 x 300 mg
Abkürzungen: FMR = Filmtabletten magensaftresistent; FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat; HKP = Hartkapseln; LOE = Lösung; LSE = Lösung zum Einnehmen; RET= Retard-Tablette; SIR = Sirup; SUE = Suspension zum Einnehmen; SUS = Suspension; TAB = Tabletten; TEI = Tropfen zum Einnehmen; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TVW = Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	300 ml	3 598,70 €	2,00 €	0,00 €	3 596,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Brivaracetam FTA 100 mg	168 FTA	265,22 €	2,00 €	14,06 €	249,16 €
Brivaracetam LSE (10 mg/ml)	300 ml	101,99 €	2,00 €	5,02 €	94,97 €
Carbamazepin SUS (20 mg/ml)	250 ml	21,00 €	2,00 €	0,72 €	18,28 €
Carbamazepin TAB 200 mg ¹⁸	200 TAB	23,85 €	2,00 €	0,99 €	20,86 €
Carbamazepin RET 600 mg ¹⁸	200 RET	56,03 €	2,00 €	3,54 €	50,49 €
Cenobamat FTA 200 mg	84 FTA	339,01 €	2,00 €	18,14 €	318,87 €
Eslicarbazepin TAB 200 mg	60 TAB	72,51 €	2,00 €	2,90 €	67,61 €
Eslicarbazepin TAB 800 mg	90 TAB	297,35 €	2,00 €	13,57 €	281,78 €
Everolimus	nicht bezifferbar				
Gabapentin HKP 100 mg ¹⁸	200 HKP	24,09 €	2,00 €	1,01 €	21,08 €
Gabapentin FTA 600 mg ¹⁸	200 FTA	99,71 €	2,00 €	6,99 €	90,72 €
Lacosamid SIR (10 mg/ml)	200 ml	50,06 €	2,00 €	1,84 €	46,22 €
Lacosamid FTA 50 mg	168 FTA	230,05 €	2,00 €	10,38 €	217,67 €
Lacosamid FTA 200 mg	168 FTA	60,92 €	2,00 €	2,35 €	56,57 €
Lamotrigin TSE 5 mg	60 TSE	11,69 €	2,00 €	0,05 €	9,64 €
Lamotrigin TSE 2 mg	30 TSE	11,35 €	2,00 €	0,00 €	9,35 €
Lamotrigin TAB 5 mg ¹⁸	50 TAB	11,50 €	2,00 €	0,01 €	9,49 €
Lamotrigin TAB 200 mg ¹⁸	100 TAB	40,27 €	2,00 €	2,29 €	35,98 €
Levetiracetam LSE (100 mg/ml)	150 ml	49,04 €	2,00 €	1,79 €	45,25 €
Levetiracetam FTA 1500 mg ¹⁸	200 FTA	106,47 €	2,00 €	7,53 €	96,94 €
Oxcarbazepin TVW 150 mg	200 TVW	61,19 €	2,00 €	2,76 €	56,43 €
Oxcarbazepin TVW 300 mg	200 TVW	119,55 €	2,00 €	14,26 €	103,29 €

18 Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Oxcarbazepin FTA 600 mg	200 FTA	142,21 €	2,00 €	6,21 €	134,00 €
Perampanel SUE (0,5 mg/ml)	340 ml	84,89 €	2,00 €	4,07 €	78,82 €
Perampanel FTA 2 mg	28 FTA	102,19 €	2,00 €	5,03 €	95,16 €
Perampanel FTA 8 mg	98 FTA	350,63 €	2,00 €	18,79 €	329,84 €
Phenobarbital TAB 15 mg	100 TAB	33,45 €	2,00 €	1,05 €	30,40 €
Phenobarbital TAB 100 mg	100 TAB	38,15 €	2,00 €	1,48 €	34,67 €
Phenytoin	nicht bezifferbar				
Pregabalin HKP 75 mg ¹⁸	100 HKP	33,64 €	2,00 €	1,77 €	29,87 €
Pregabalin HKP 300 mg ¹⁸	100 HKP	71,14 €	2,00 €	4,73 €	64,41 €
Topiramate FTA 25 mg ¹⁸	200 FTA	49,75 €	2,00 €	3,04 €	44,71 €
Topiramate FTA 200 mg ¹⁸	200 FTA	267,83 €	2,00 €	20,29 €	245,54 €
Valproat natrium LSE (300 mg/ml) ¹⁸	100 ml	23,10 €	2,00 €	0,93 €	20,17 €
Valproat natrium FMR 600 mg ¹⁸	200 FMR	50,09 €	2,00 €	3,07 €	45,02 €
Valproat natrium FMR 300 mg ¹⁸	200 FMR	34,19 €	2,00 €	1,81 €	30,38 €
Zonisamid HKP 50 mg ¹⁸	98 HKP	122,18 €	2,00 €	8,77 €	111,41 €
Zonisamid HKP 100 mg ¹⁸	196 HKP	315,54 €	2,00 €	24,06 €	289,48 €
Zonisamid TAB 200 mg ¹⁸	196 TAB	423,96 €	2,00 €	0,00 €	421,96 €
Zonisamid TAB 300 mg ¹⁸	196 TAB	504,51 €	2,00 €	0,00 €	502,51 €
Vigabatrin FTA 500 mg	200 FTA	238,38 €	2,00 €	12,57 €	223,81 €
Vigabatrin GRA 500 mg	100 GRA	202,13 €	2,00 €	10,57 €	189,56 €
Abkürzungen: FMR = Filmtabletten magensaftresistent; FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat; HKP = Hartkapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; RET= Retard-Tablette; SIR = Sirup; SUE = Suspension zum Einnehmen; SUS = Suspension; TAB = Tabletten; TEI = Tropfen zum Einnehmen; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TVW = Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Aufgrund des Risikos von Gesichtsfelddefekten bei der Therapie mit Vigabatrin müssen Patientinnen und Patienten in regelmäßigen Abständen augenärztlich untersucht werden. Gesichtsfeldtests (Elektroretinographie oder, sofern möglich, Perimetrie) sollten während der gesamten Behandlungsdauer in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten durchgeführt werden. Die Beurteilung muss nach Absetzen der Therapie 6 bis 12 Monate lang fortgesetzt werden. Darüber hinaus sollen mindestens alle 6 Wochen Untersuchungen des Sehvermögens durchgeführt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Vigabatrin	Augenärztliche Untersuchung	Patientenindividuell unterschiedlich	Nicht bezifferbar	

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der

Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformationen zu

- Cannabidiol (Epidyolex); Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Mai 2023
- Brivaracetam (Briviact); Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Februar 2023
- Cenobamat (Ontozry); Ontozry Tabletten; Stand: November 2023
- Vigabatrin (Kigabeq); Sabril 500 mg Filmtabletten, Sabril Beutel; Stand: Januar 2021

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cannabidiol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cannabidiol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**

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) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Mai 2024 (BAnz AT 19.06.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Cannabidiol (Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre, adjuvante Behandlung) in der Fassung der Beschlüsse vom 4. November 2021 (BAnz AT 17.12.2021 B7) und vom 5. Oktober 2023 (Banz AT 22.01.2024 B2) werden wie folgt gefasst und den Angaben zur Nutzenbewertung von Cannabidiol in der Fassung des Beschlusses vom 16. Mai 2024 zu dem Anwendungsgebiet „Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam“ nach Nr. 5 angefügt:

Cannabidiol

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BA nz AT TT. MM JJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. April 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol als Zusatztherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von
Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 600 bis 2 700 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Epidyolex (Wirkstoff: Cannabidiol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cannabidiol sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Durch eine Kombination von Cannabidiol mit weiteren Antiepileptika können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen können. Die Patientin bzw. der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Wenn bei einer Kombination mit Clobazam Somnolenz oder Sedierung auftreten, soll eine Verringerung der Clobazam-Dosierung in Betracht gezogen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cannabidiol	6 563,98 € - 85 769,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Brivaracetam	161,77 € - 1 082,66 €
Carbamazepin	38,07 € - 266,89 € ¹
Cenobamat	1 385,57 € - 2 771,13 €
Eslicarbazepin	616,94 € - 1 965,36 €
Everolimus	nicht bezifferbar
Gabapentin	230,83 € - 993,38 €
Lacosamid	245,81 € - 472,91 € ²
Lamotrigin	138,55 € - 344,80 € ³
Levetiracetam	308,30 € - 353,83 €
Oxcarbazepin	428,50 € - 978,20 €
Perampanel	338,46 € - 1 240,48 € ⁴
Phenobarbital	332,88 € - 475,01 €
Phenytoin	nicht bezifferbar
Pregabalin	218,05 € - 470,19 €
Topiramat	244,79 € - 896,22 €
Valproinsäure	73,62 € - 301,93 €
Vigabatrin	408,45 € - 2 450,72 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar
Zonisamid	954,03 € - 1 721,59 €

1 Die niedrigsten Jahrestherapiekosten ergeben sich für die minimale Erhaltungsdosis in fester Darreichungsform bei 2-Jährigen. Die höchsten Jahrestherapiekosten ergeben sich für die minimale Erhaltungsdosis in flüssiger Darreichungsform bei 2-Jährigen. Die Jahrestherapiekosten für die maximale Erhaltungsdosis bei Erwachsenen liegen mit 184,29 € innerhalb der Spanne.

2 Die niedrigsten Jahrestherapiekosten ergeben sich für die maximale Erhaltungsdosis bei Erwachsenen. Die höchsten Jahrestherapiekosten ergeben sich für die minimale Erhaltungsdosis in fester Darreichungsform bei 2-Jährigen.

3 Die niedrigsten Jahrestherapiekosten ergeben sich für die minimale Erhaltungsdosis in fester Darreichungsform bei 2-Jährigen. Die höchsten Jahrestherapiekosten ergeben sich für die minimale Erhaltungsdosis in flüssiger Darreichungsform bei 2-Jährigen. Die Jahrestherapiekosten für die maximale Erhaltungsdosis bei Erwachsenen liegen mit 262,65 € innerhalb der Spanne.

4 Die niedrigsten Jahrestherapiekosten ergeben sich für die minimale Erhaltungsdosis in flüssiger Darreichungsform bei 4-Jährigen. Die höchsten Jahrestherapiekosten ergeben sich für die minimale Erhaltungsdosis in fester Darreichungsform bei 4-Jährigen. Die Jahrestherapiekosten für die maximale Erhaltungsdosis bei Erwachsenen liegen mit 1 228,49 € innerhalb der Spanne.

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Cannabidiol im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Brivaracetam (Briviact), Cenobamat (Ontozry), Vigabatrin (Kigabeq)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In der Anlage XIIa der AM-RL werden die Angaben zu Cannabidiol (Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom 4. November 2021) im Anwendungsgebiet „Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet“ wie folgt gefasst:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Cannabidiol

Beschluss gem. § 35a Abs. 3 SGB V vom

4. November 2021 und 16. Mai 2024

Anwendungsgebiet des Beschlusses

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

Patientengruppe

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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Cenobamat (Ontozry), Brivaracetam (Briviact), Vigabatrin (Kigabeq)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

seit 5. Oktober 2023

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Veröffentlicht am 2. Juli 2024

BAnz AT 02.07.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Cannabidiol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberö



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, \geq 2 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cannabidiol
- **Handelsname:** Epidyolex
- **Therapeutisches Gebiet:** Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1017)

Modul 1

(PDF 1,21 MB)

Modul 2

(PDF 388,34 kB)

Modul 3

(PDF 1,53 MB)

Modul 4

(PDF 3,43 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,20 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1023/>

01.03.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberösem) Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cannabidiol (Epidyolex)

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

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol als adjuvante Therapie:

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

Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH)

Stand der Information: März 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 515,80 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 137,96 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cannabidiol - 2023-12-01-D-1017*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.10.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.10.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.10.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2024 um 15:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cannabidiol**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH	22.03.2024
Dr.med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH	12.03.2024
Bundesarbeitsgemeinschaft medizinischer Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB)	17.03.2024
Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn	17.03.2024
Dr.med. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West	19.03.2024
Orion Pharma GmbH	21.03.2024
Anna-Lena, Friedo; Epilepsie Klinik Tabor, Bernau bei Berlin	21.03.2024
Prof. Dr. med. Felix von Podewils, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum	21.03.2024
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	22.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2024
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	22.03.2024
Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin	22.03.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH						
Fr. Tattersall	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Heller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Trümper	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schnorpfeil	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Orion Pharma GmbH						
Hr. Dr. Kersten	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Timmermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Mayer; Epilepsiezentrum Kleinwachau						
Hr. Dr. Mayer	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Hr. Berkenfeld; Epileptologische Schwerpunktpraxis						
Hr. Berkenfeld	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Felix von Podewils; Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald						
Hr. Prof. Dr. von Podewils	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Rybak	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Prof. Dr. Gerhard Kurlemann; Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen, Neuropädiatrie						
Hr. Prof. Dr. Kurlemann	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Hr. Dr. Mayer	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Hamer	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin						
Fr. Prof. Dr. Kaindl	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol (Epidyolex®)
Stellungnahme von	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet C (TSC) mit der Verfahrensnummer 2023-12-01-D-1017.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Cannabidiol im Rahmen der Nutzenbewertung im Jahr 2021 einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen [1].</p> <p>In der aktuellen Neubewertung, die nach Überschreitung der 30 Mio-Euro-Umsatzgrenze eingeleitet worden ist, werden die RCT-Daten des pharmazeutischen Unternehmers (pU) generell nicht akzeptiert und somit festgestellt, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen vorliegt. Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird vom Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) als nicht umgesetzt beschrieben. Jazz Pharmaceuticals sieht diese Bewertung als ungerechtfertigt an, weil in dem Dossier des pU [2] valide Daten vorgelegt worden sind, die eine adäquate Umsetzung der zVT bedeuten, da es sich bei der betrachteten Population um therapierefraktäre Patienten handelt, bei denen eine Therapieoptimierung nicht mehr möglich ist. Im Folgenden werden die wichtigsten Aspekte zur Bewertung des Zusatznutzens von Epidyolex®, insbesondere zur Umsetzung der zVT in Bezug auf die betrachtete therapierefraktäre Patientenpopulation dargelegt. Dazu werden innerhalb der Stellungnahme ebenfalls zusätzliche Analysen präsentiert. In Analogie zu den Indikationen Dravet-Syndrom (DS) und Lennox-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gastaut-Syndrom (LGS) werden therapierefraktäre Patienten im Folgenden auch als pharmakoresistente Patienten bezeichnet.</p> <p>Bei TSC handelt es sich um eine seltene, teilweise autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch die Ausbildung gutartiger Tumore in mehreren Organsystemen gekennzeichnet ist. Besonders häufig werden die Tumore im zentralen Nervensystem, in der Haut, in den Nieren, in der Lunge und im Herzen gefunden [3]. Bei ca. 80 % der TSC-Patienten stellen epileptische Krampfanfälle eine neurologische Manifestation der TSC dar [4, 5]. Die Behandlung von TSC-assoziiierter Epilepsie stellt eine große klinische Herausforderung dar, da ein Großteil der Patienten trotz Behandlung mit einer Vielzahl an anfallssuppressiven Medikamenten keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht und somit als therapierefraktär bzw. als pharmakoresistent gilt [6].</p> <p>Folgende Aspekte sollten aus Sicht des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol (Epidyolex®) für die Indikation TSC herangezogen werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Der Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex®) ist als Zusatztherapie hoch wirksam und führt zu einer signifikanten, klinisch relevanten Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle, einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten und weist eine akzeptable Verträglichkeit auf. Es handelt sich um eine etablierte Standardtherapie, die in den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen als Zusatztherapie zur Behandlung dieser seltenen Epilepsieform für Patienten ab 2 Jahren empfohlen wird, wenn die Krampfanfälle mit zwei oder mehr klassischen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anfallssuppressiven Medikamenten nicht kontrolliert werden können [7-9].</p> <p>Die Therapieempfehlungen für TSC-Patienten über zwei Jahren beschränken sich auf die Behandlung der unterschiedlichen Krampfanfallsformen. Die folgende Zusammenfassung greift beispielhaft die Behandlung fokaler Anfälle auf.</p> <p>NICE, 2022 & 2023</p> <p>Monotherapie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Lamotrigin /Levetiracetam 2.) Carbamazepin /Oxcarbazepin /Zonisamid 3.) Lacosamid <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div data-bbox="217 839 555 1171" style="width: 45%;"> <p>Zusatztherapie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Carbamazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramaten und Zonisamid 2.) Brivaracetam, Cenobamat, Eslicarbazepinacetat, Perampanel, Pregabalin und Sodium Valproat* 3.) Phenobarbital, Phenytoin, Tiagabin und Vigabatrin </div> <div data-bbox="577 839 943 1031" style="width: 45%; background-color: #90EE90;"> <p>Zusatztherapie</p> <p>Wenn Krampfanfälle mit ≥ 2 klassischen ASM nicht kontrolliert werden können:</p> <p style="text-align: center;">Cannabidiol</p> </div> </div> <p>Bei therapierefraktärer Epilepsie kann laut allen Leitlinien ketogene Diät, Epilepsiechirurgie oder Vagusnerv-Stimulation, unabhängig von der Anfallsform, in Erwägung gezogen werden</p> <p> = TSC-spezifisch, unabhängig von der Form der Krampfanfälle</p> <p>* = außer bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter</p>	

Abbildung 1: Therapieempfehlungen zur Behandlung fokaler Krampfanfälle bei TSC-Patienten nach NICE 2022 und 2023. ASM = Anfallsuppressives Medikament; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; TSC = Tuberöse Sklerose. Quellen: Die Abbildung wurde erstellt nach NICE 2022 und 2023 [7, 10]

2. Gemäß der Festlegung des G-BA ist die zVT eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie unter Auswahl bestimmter Wirkstoffe unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen. Als Ausnahme von dieser Festlegung werden sowohl die medizinische Indikation, Unverträglichkeit oder Kontraindikation beschrieben. Die Fortführung einer unveränderten Therapie ist von der zVT abgedeckt, wenn keine Option für eine Optimierung besteht [11].
3. In den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien sind pharmakoresistente Patienten mit einer bestehenden anfallsuppressiven Therapie eingeschlossen, die keine Option für eine Optimierung nach Bewertung des behandelnden Arztes hatten. Die Beibehaltung einer stabilen Therapie stellt für diese Patienten zu dem Zeitpunkt der Studie jeweils die beste Therapieoption dar. Dies wird auch damit belegt, dass mehr als 80 % der Population bereits mind. 2 Vortherapien erhalten haben. Zusätzlich wurde eine Analyse vorgenommen, die analog zu den Indikationen Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom nachweist, dass 80 % der Patienten bereits mit einer Last-Line Therapie behandelt wurden (Ausführungen siehe Abschnitt 2 des allgemeinen Teils dieser Stellungnahme). Damit ist die zVT in den Studien mit dem Vergleichsarm (Patientenindividuelle antiepileptische Therapie + Placebo zur Verblindung) erfüllt [2].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GWEP1521 vor, in der Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer unverändert fortgesetzten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde. In der Studie war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie somit nicht umgesetzt.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu 1. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Epidyolex®</p> <p>Im Nutzendossier wurden Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) vorgelegt. Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der Studie GWEP1521 eingegangen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungsdosis von Epidyolex® mit 25 mg/kg/Tag bei Patienten mit TSC untersucht und die maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde.</p> <p>In der RCT GWEP1521 wurden Epidyolex® oder Placebo (Plc) jeweils als Zusatztherapie zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT) verabreicht.</p> <p>In der Gesamtschau wird durch die in Modul 4C vorgelegten Daten gezeigt, dass die Zusatztherapie mit der Erhaltungsdosis von 25 mg/kg/Tag von Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der</i><ul style="list-style-type: none">○ <i>Gesamt-Krampfanfälle um 29,1 %</i>○ <i>TSC-assoziierten Krampfanfälle um 30,1 % erreicht,</i>• <i>eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 84 % erreicht,</i>• <i>der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 68,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 37,5 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert und</i>• <i>eine akzeptable Verträglichkeit erzielt.</i>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
<p>Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse zur Erhaltungsdosis 25 mg/kg/Tag, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, präsentiert:</p> <p>i. Morbidität: Häufigkeit der Krampfanfälle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Epidyolex Total</th> <th>PIAT+Plc Total</th> <th>Ratio (neg. bin.)</th> <th>Ratio (neg. bin.)</th> <th>95 % KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Veraenderung Haeufigkeit der Gesamt-Krampfanfaelle</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>75</td> <td>76</td> <td></td> <td>0.71</td> <td>[0.58; 0.87]</td> <td>0.0013</td> </tr> <tr> <td>Veraenderung Haeufigkeit der TSC-assozierten Krampfanfaelle</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>75</td> <td>76</td> <td></td> <td>0.70</td> <td>[0.57; 0.86]</td> <td>0.0009</td> </tr> <tr> <td>Veraenderung Haeufigkeit der weiteren Krampfanfaelle</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>75</td> <td>76</td> <td></td> <td>1.64</td> <td>[0.59; 4.57]</td> <td>0.3352</td> </tr> </tbody> </table> <p>0.5 1 2 5 begünstigt 25 mg/kg/day Epidyolex begünstigt PIAT+Plc</p> <p>1. Abbildung 2: Veränderung der Gesamt-, TSC-assozierten und weiteren Krampfanfallshäufigkeit (zu Baseline) Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 25 mg/kg/Tag). Die TSC-assozierten Krampfanfälle beinhalten fokale Krampfanfälle mit und ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins sowie mit und ohne sekundärer Generalisierung, sowie generalisierte tonisch-klonische, tonische, klonische und atonische Krampfanfälle. Die weiteren Krampfanfälle beinhalten Absenzen, myoklonische Krampfanfälle, fokalsensorische Krampfanfälle sowie infantile/epileptische Spasmen. KI = Konfidenzintervall; neg.bin. = Negativ-Binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; TSC = Tuberöse Sklerose.</p>	Studie	Epidyolex Total	PIAT+Plc Total	Ratio (neg. bin.)	Ratio (neg. bin.)	95 % KI	p-Wert	Veraenderung Haeufigkeit der Gesamt-Krampfanfaelle							GWEP1521	75	76		0.71	[0.58; 0.87]	0.0013	Veraenderung Haeufigkeit der TSC-assozierten Krampfanfaelle							GWEP1521	75	76		0.70	[0.57; 0.86]	0.0009	Veraenderung Haeufigkeit der weiteren Krampfanfaelle							GWEP1521	75	76		1.64	[0.59; 4.57]	0.3352	
Studie	Epidyolex Total	PIAT+Plc Total	Ratio (neg. bin.)	Ratio (neg. bin.)	95 % KI	p-Wert																																												
Veraenderung Haeufigkeit der Gesamt-Krampfanfaelle																																																		
GWEP1521	75	76		0.71	[0.58; 0.87]	0.0013																																												
Veraenderung Haeufigkeit der TSC-assozierten Krampfanfaelle																																																		
GWEP1521	75	76		0.70	[0.57; 0.86]	0.0009																																												
Veraenderung Haeufigkeit der weiteren Krampfanfaelle																																																		
GWEP1521	75	76		1.64	[0.59; 4.57]	0.3352																																												

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Studie	Epidyolex		PIAT+Plc		(Reverses*) relatives Risiko	RR / rRR*	95 % KI	p-Wert
	Responder	Total	Responder	Total				
>0% Erhoehung* der Gesamt-Krampfanfaelle								
GWEP1521	16	75	22	76		1.37	[0.79; 2.38]	0.2881
>=25% Reduktion der Gesamt-Krampfanfaelle								
GWEP1521	42	75	34	76		1.22	[0.89; 1.68]	0.1733
>=50% Reduktion der Gesamt-Krampfanfaelle								
GWEP1521	26	75	16	76		1.64	[0.96; 2.79]	0.0655
>=75% Reduktion der Gesamt-Krampfanfaelle								
GWEP1521	12	75	1	76		12.07	[1.61; 90.44]	0.0015
100% Reduktion der Gesamt-Krampfanfaelle**								
GWEP1521	1	75	0	76				0.3173

0.5 1 2 100
begünstigt PIAT+Plc begünstigt 25 mg/kg/day Epidyolex

2. Abbildung 3: Veränderung der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit – Responderanalysen; Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% sowie Anstieg um $>0\%$ Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 25 mg/kg/Tag). Die Stratifikation erfolgte nach Altersgruppe. * Für die Erhöhung wurde das rRR verwendet. ** Bei der Reduktion um 100% wurde aufgrund der geringen Responder-Anzahl keine Stratifikation durchgeführt. p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Epidyolex</th> <th colspan="2">PIAT+Plc</th> <th rowspan="2">(Reverses*) relatives Risiko</th> <th rowspan="2">RR / rRR*</th> <th rowspan="2">95 % KI</th> <th rowspan="2">p-Wert</th> </tr> <tr> <th>Responder</th> <th>Total</th> <th>Responder</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">>0% Erhoehung* der TSC-assozierten Krampfanfaelle</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>15</td> <td>75</td> <td>20</td> <td>76</td> <td></td> <td>1.32</td> <td>[0.75; 2.33]</td> <td>0.3634</td> </tr> <tr> <td colspan="9">>=25% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>43</td> <td>75</td> <td>33</td> <td>76</td> <td></td> <td>1.29</td> <td>[0.93; 1.77]</td> <td>0.091</td> </tr> <tr> <td colspan="9">>=50% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>27</td> <td>75</td> <td>17</td> <td>76</td> <td></td> <td>1.61</td> <td>[0.96; 2.69]</td> <td>0.0692</td> </tr> <tr> <td colspan="9">>=75% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle***</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>12</td> <td>75</td> <td>0</td> <td>76</td> <td></td> <td>25.33</td> <td>[1.53; 420.24]</td> <td>0.0003</td> </tr> <tr> <td colspan="9">100% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle**</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>1</td> <td>75</td> <td>0</td> <td>76</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.3173</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Epidyolex		PIAT+Plc		(Reverses*) relatives Risiko	RR / rRR*	95 % KI	p-Wert	Responder	Total	Responder	Total	>0% Erhoehung* der TSC-assozierten Krampfanfaelle									GWEP1521	15	75	20	76		1.32	[0.75; 2.33]	0.3634	>=25% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle									GWEP1521	43	75	33	76		1.29	[0.93; 1.77]	0.091	>=50% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle									GWEP1521	27	75	17	76		1.61	[0.96; 2.69]	0.0692	>=75% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle***									GWEP1521	12	75	0	76		25.33	[1.53; 420.24]	0.0003	100% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle**									GWEP1521	1	75	0	76				0.3173	<p>3. Abbildung 4: Veränderung der TSC-assozierten Krampfanfallshäufigkeit – Responderanalysen; Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% sowie Anstieg um $> 0\%$ Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 25 mg/kg/Tag). Die TSC-assozierten Krampfanfälle beinhalten fokale Krampfanfälle mit und ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins sowie mit und ohne sekundärer Generalisierung, sowie generalisierte tonisch-klonische, tonische, klonische und atonische Krampfanfälle. Die Stratifikation erfolgte nach Altersgruppe. * Für die Erhöhung wurde das rRR verwendet. ** RR nicht berechnet. *** Modell ohne Stratifizierung. p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko, TSC = Tuberöse Sklerose.</p>	
Studie	Epidyolex		PIAT+Plc		(Reverses*) relatives Risiko	RR / rRR*					95 % KI	p-Wert																																																																																														
	Responder	Total	Responder	Total																																																																																																						
>0% Erhoehung* der TSC-assozierten Krampfanfaelle																																																																																																										
GWEP1521	15	75	20	76		1.32	[0.75; 2.33]	0.3634																																																																																																		
>=25% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle																																																																																																										
GWEP1521	43	75	33	76		1.29	[0.93; 1.77]	0.091																																																																																																		
>=50% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle																																																																																																										
GWEP1521	27	75	17	76		1.61	[0.96; 2.69]	0.0692																																																																																																		
>=75% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle***																																																																																																										
GWEP1521	12	75	0	76		25.33	[1.53; 420.24]	0.0003																																																																																																		
100% Reduktion der TSC-assozierten Krampfanfaelle**																																																																																																										
GWEP1521	1	75	0	76				0.3173																																																																																																		

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Epidyolex</th> <th colspan="2">PIAT+Plc</th> <th rowspan="2">Relatives Risiko</th> <th rowspan="2">RR</th> <th rowspan="2">95 % KI</th> <th rowspan="2">p-Wert</th> </tr> <tr> <th>Responder</th> <th>Total</th> <th>Responder</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">>=25% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>6</td> <td>75</td> <td>12</td> <td>76</td> <td></td> <td>0.52 [0.21; 1.31]</td> <td>0.1448</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">>=50% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>4</td> <td>75</td> <td>10</td> <td>76</td> <td></td> <td>0.42 [0.14; 1.27]</td> <td>0.1005</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">>=75% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>2</td> <td>75</td> <td>8</td> <td>76</td> <td></td> <td>0.27 [0.06; 1.19]</td> <td>0.0537</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">100% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>2</td> <td>75</td> <td>5</td> <td>76</td> <td></td> <td>0.43 [0.09; 2.07]</td> <td>0.2588</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">0.05 0.5 1 2 3 begünstigt PIAT+Plc begünstigt 25 mg/kg/day Epidyolex</p> <p>4. Abbildung 5: Veränderung der weiteren Krampfanfallshäufigkeit – Responderanalysen; Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 25 mg/kg/Tag). Die weiteren Krampfanfälle beinhalten Absenzen, myoklonische Krampfanfälle, fokalsensorische Krampfanfälle sowie infantile/epileptische Spasmen. Die Stratifikation erfolgte nach Altersgruppe. p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko.</p>	Studie	Epidyolex		PIAT+Plc		Relatives Risiko	RR	95 % KI	p-Wert	Responder	Total	Responder	Total	>=25% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle									GWEP1521	6	75	12	76		0.52 [0.21; 1.31]	0.1448		>=50% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle									GWEP1521	4	75	10	76		0.42 [0.14; 1.27]	0.1005		>=75% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle									GWEP1521	2	75	8	76		0.27 [0.06; 1.19]	0.0537		100% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle									GWEP1521	2	75	5	76		0.43 [0.09; 2.07]	0.2588		
Studie		Epidyolex		PIAT+Plc						Relatives Risiko	RR	95 % KI	p-Wert																																																																									
	Responder	Total	Responder	Total																																																																																		
>=25% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle																																																																																						
GWEP1521	6	75	12	76		0.52 [0.21; 1.31]	0.1448																																																																															
>=50% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle																																																																																						
GWEP1521	4	75	10	76		0.42 [0.14; 1.27]	0.1005																																																																															
>=75% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle																																																																																						
GWEP1521	2	75	8	76		0.27 [0.06; 1.19]	0.0537																																																																															
100% Reduktion der weiteren Krampfanfaelle																																																																																						
GWEP1521	2	75	5	76		0.43 [0.09; 2.07]	0.2588																																																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th>Epidyolex</th> <th>PIAT+Plc</th> <th rowspan="2">Ratio (neg. bin.)</th> <th rowspan="2">Ratio (neg. bin.)</th> <th rowspan="2">95 % KI</th> <th rowspan="2">p-Wert</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Laengste Anzahl an Tagen ohne Krampfanfall</td> </tr> <tr> <td>GWEP1521</td> <td>75</td> <td>76</td> <td></td> <td>1.84 [1.21; 2.81]</td> <td>0.0048</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">0.5 1 2 3 begünstigt PIAT+Plc begünstigt 25 mg/kg/day Epidyolex</p>	Studie	Epidyolex	PIAT+Plc	Ratio (neg. bin.)	Ratio (neg. bin.)	95 % KI	p-Wert	Total	Total	Laengste Anzahl an Tagen ohne Krampfanfall							GWEP1521	75	76		1.84 [1.21; 2.81]	0.0048																																																																
Studie		Epidyolex	PIAT+Plc					Ratio (neg. bin.)	Ratio (neg. bin.)	95 % KI	p-Wert																																																																											
	Total	Total																																																																																				
Laengste Anzahl an Tagen ohne Krampfanfall																																																																																						
GWEP1521	75	76		1.84 [1.21; 2.81]	0.0048																																																																																	
<p>5. Abbildung 6: Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Erhaltungsdosis</p>																																																																																						

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Epidyolex® 25 mg/kg/Tag). KI = Konfidenzintervall; neg.bin. = Negativ-Binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo.</p> <p>In der Gesamtschau der Wirksamkeit von Epidyolex® zeigt sich hinsichtlich der Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit (gesamt, TSC-assoziiert) sowie der Erhöhung der konsekutiven krampfanfallsfreien Tage ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Epidyolex®, aus dem sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Erhaltungsdosis von 25 mg/kg/Tag ergibt (siehe Anhang I). Die Krampfanfälle (gesamt) wurden im Epidyolex®-Arm um 29,1 % reduziert (Effektschätzer: 0,709; 95 %-KI: [0,576; 0,873]; p = 0,0013) (siehe Abbildung 2). Zudem ist im Epidyolex®-Arm im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle um 30,1 % (Effektschätzer: 0,699; 95 %-KI: [0,567; 0,861]; p = 0,0009) festzustellen (siehe Abbildung 2). Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt und TSC-assoziiert) zeigen ebenfalls einen Vorteil für Epidyolex®. Dies bildet sich für die Gesamt-Krampfanfälle und die TSC-assoziierten Krampfanfälle in der Reduktion um ≥ 75 % ab (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Die Betrachtung der weiteren Krampfanfälle zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 5), wobei zum Zeitpunkt der Studie nur 16 % (Epidyolex®) bzw. 19,7 % (PIAT+Plc) weitere Krampfanfälle aufwiesen.</p> <p>Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage, dass unter Behandlung mit Epidyolex® ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden konnte (p = 0,0048) (siehe</p>	

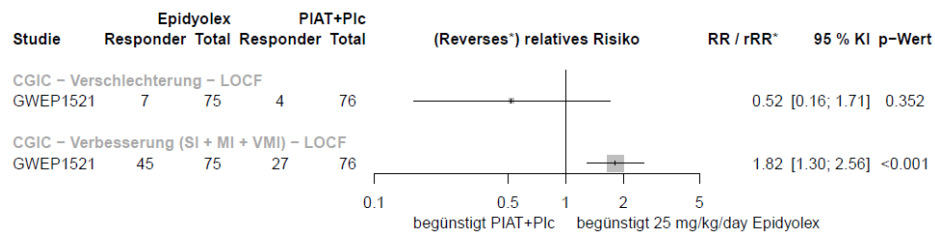
Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 6). Zur Baseline-Phase lagen die Anzahl konsekutiver krampfanfallsfreier Tage in beiden Behandlungsarmen im Median bei 2 Tagen (Spanne 0–15). Zum Behandlungsende lagen die konsekutiven krampfanfallsfreien Tage im Behandlungsarm mit Epidyolex® im Median bei 6 Tagen (Spanne 0–111) im Vergleich zum PIAT + Placebo-Behandlungsarm mit 4 Tagen (Spanne 0–63). Im Vergleich des Epidyolex®-Arms zum PIAT + Placebo-Arm fällt das Verhältnis der Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall signifikant zugunsten von Epidyolex® mit einem Effektschätzer von 1,8423 (95 %-KI: [1,2085; 2,8086]; p = 0,0048) aus (siehe Anhang I). Das entspricht einer Erhöhung der krampfanfallsfreien Tage im Vergleich zu Baseline um 84,23 % [95 % KI: 20,85 %, 180,86 %] im Epidyolex®-Behandlungsarm im Vergleich zu PIAT + Placebo.</p> <p>Bei wenigen Patienten trat ein Status epilepticus während der Behandlungsphase auf (siehe Tabelle 4-23 Modul 4C). Der Vergleich von Epidyolex® zeigt im Vergleich zu PIAT + Placebo keinen signifikanten Unterschied (siehe Anhang I). Zudem kam es in Studie GWEP1521 zu epilepsiebedingten Hospitalisierungen. Der Unterschied war zwar im Vergleich von Epidyolex® mit PIAT+Plc statistisch signifikant, aber anhand der Konfidenzintervalle nicht klinisch relevant (RR: 0,2883 [0,0684; 1,2147]; p = 0,039) (siehe Anhang I).</p>	

ii. Morbidität: CGIC



6. Abbildung 7: Veränderung des globalen Betreuer-Eindruck (zu Baseline) – Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 25 mg/kg/Tag). CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; Log. Regression = ordinal logistische Regression; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo.



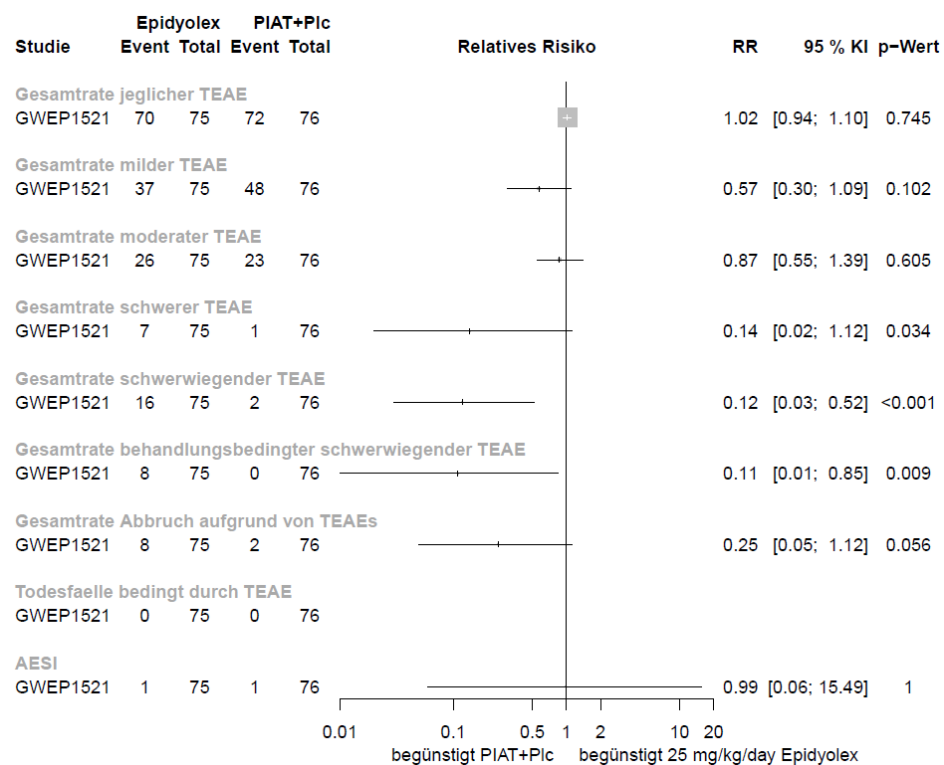
7. Abbildung 8: Veränderung des Globalen Betreuer-Eindruck „leicht stark, sehr stark verbessert“ (SI, MI, VMI) (Verbesserung) und „leicht, stark, sehr stark verschlechtert“ (Verschlechterung) – Epidyolex® vs. PIAT + Plc – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 25 mg/kg/Tag). * Für die Verschlechterung wurde das rRR verwendet. CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; MI = much improved, PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko; SI = slightly improved; VMI = very much improved.

In der Einschätzung der Betreuungsperson zur Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten wird ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex® beobachtet (log. Regression, OR: 2,44 [1,32; 4,50]; p = 0,0116) (siehe Abbildung 7). Gleiches gilt für den Anteil der

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit leichter, starker oder sehr starker Verbesserung im Vergleich zu PIAT + Placebo (RR: 1,818; 95 %-KI: [1,299; 2,564] bzw. rRR: 0,550; 95 %-KI: [0,391; 0,773]; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 8). Es sind jeweils signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung im CGIC unter Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) zu beobachten (68,2 % vs. 37,5 %). Damit zeigt sich auch im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand des CGIC unter Epidyolex® eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu PIAT + Placebo, aus der sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Epidyolex® ableiten lässt.</p>	

iii. Verträglichkeit



8. Abbildung 9: Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Erhaltungsdosis von Epidyolex® 25 mg/kg/Tag). AESI = adverse event of special interest; KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau eine akzeptable Verträglichkeit. In der Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), die bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments auftraten, ausgewertet (TEAE, treatment-emergent adverse events). In der Gesamtrate jeglicher TEAE sind in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zur PIAT + Placebo-

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gruppe keine signifikanten Unterschiede zu erkennen (siehe Abbildung 9). Hinsichtlich der schweren TEAE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (rRR: 0,141; 95 %-KI: [0,018; 1,118], $p = 0,034$), der basierend auf dem oberen 95 %-KI nicht als klinisch relevant zu bewerten ist. Ebenfalls ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die schwerwiegenden TEAE (SUE) (rRR: 0,123; 95 %-KI: [0,029; 0,518]; $p < 0,001$). Hierbei ist anzumerken, dass nur die Hälfte der SUEs von den Prüfarzten als behandlungsbedingt eingestuft wurden (rRR: 0,110; 95 %-KI: [0,014; 0,845]; $p = 0,009$, siehe Abbildung 9). Eine Überschätzung der SUEs und der behandlungsbedingten SUEs kann nicht ausgeschlossen werden, da in der Studie GWEP1521 die zugelassene Höchstdosierung von 25 mg/kg/Tag untersucht wird und Daten zu der niedrigeren zugelassenen Dosierung von 10 mg/kg/Tag für TSC nicht vorliegen. Bereits aus den Indikationsgebieten DS und LGS ist bekannt, dass bei Verabreichung der zugelassenen Höchstdosierung mehr UEs auftreten als bei Verwendung einer geringeren Dosierung (siehe Modul 4A und Modul 4B).</p> <p>Neben der Wirksamkeit von Epidyolex® im Hinblick auf die Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit und des allgemeinen Gesundheitszustands ist auch von einer akzeptablen Verträglichkeit von Epidyolex® auszugehen.</p> <p>Zusammengefasst zeigt Epidyolex® für die Erhaltungsdosis von 25 mg/kg/Tag einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da für die Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag keine randomisiert-kontrollierten Daten in der Indikation TSC vorliegen, wird gesamthaft ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu 2/3. Erfüllung der zVT</p> <p>Die Zulassungsstudie GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® als Zusatztherapie zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT) im Vergleich zu einer PIAT + Placebo (zur Verblindung) untersucht. Durch den Einschluss von Patienten mit PIAT kann die breite Anzahl verschiedener anfallssuppressiver Medikamente der zVT abgebildet werden. Gemäß den Vorgaben des G-BA (2023-B-200) bildet ein Vergleich gegenüber einer unveränderten Fortführung einer bestehenden unzureichenden PIAT + Placebo nur dann die zVT korrekt ab, sofern für die Patienten nicht mehr die Option einer Therapieoptimierung besteht [11]. Dies ist in der vorliegenden Indikation des zu bewertenden Arzneimittels gegeben, weil mehr als 80 % der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits eine Last-line Therapie erhielten (s. u.). Das Auftreten von Krampfanfällen zu Baseline ist nicht gleichbedeutend mit der Möglichkeit einer Therapieoptimierung, da diese Population typischerweise dadurch charakterisiert ist, dass Anfallsfreiheit nicht erreicht werden kann und auch mit einer optimierten Therapie mit den verfügbaren anfallssuppressiven Medikamenten weiterhin Anfälle auftreten können [6].</p> <p>Die Kontrollgruppen der Zulassungsstudien (PIAT + Placebo) bilden die zVT aus den folgenden Gründen adäquat ab:</p>	<p>In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie war keine Optimierung der antiepileptischen Behandlung bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vorgesehen. Obwohl bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten regelmäßig epileptische Anfälle auftraten, wurde die bestehende antiepileptische Medikation im Vergleichsarm nur durch Placebo ergänzt und somit unverändert fortgeführt.</p> <p>Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Behandlung nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Auch unter Berücksichtigung der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen ist davon auszugehen, dass eine Anpassung der antiepileptischen Medikation im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz eines mehrfachen unzureichenden Ansprechens auf Antikonvulsiva in der Vorgeschichte angezeigt ist. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten begründen dabei nicht hinreichend, dass für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine weitere Möglichkeit einer Optimierung der vorbestehenden antiepileptischen Medikation bestand.</p> <p>Zusammenfassend wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GWEP1521 nicht umgesetzt.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Patientenindividuelle Therapie: Einschluss pharmakoresistenter Patienten, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatten, und auch aktuell verschiedene anfallssuppressive Medikamente einnahmen.<ul style="list-style-type: none">• Die Summe der vorherigen anfallssuppressiven Medikamente betrug im Median 4 (Spanne 0–13)• Zum Zeitpunkt der Studie nahmen die Patienten im Median 3 (Spanne 0–4) anfallssuppressive Medikamente ein• Insgesamt haben die Patienten damit im Median 7 verschiedene anfallssuppressive Medikamente eingenommen. Einzelne Patienten haben mehr als 12 verschiedene Medikamente ausprobiert [2].• Patienten sind optimiert: Einschluss von Patienten ohne sinnvolle Option zum Wechsel der anfallssuppressiven Therapie; Es wurden nur Patienten für die Baseline-Phase der Studien berücksichtigt, die zuvor, d. h. vor dem Screening, über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen keinen Therapiewechsel zu verzeichnen hatten. Das heißt, der behandelnde Arzt hat weit vor dem Studienscreening entschieden, dass die aktuelle Therapie beizubehalten ist, obgleich weiterhin eine Vielzahl an Krampfanfällen auftraten. Patienten, bei denen kurz vor Beginn der Studie eine Änderung der bestehenden anfallssuppressiven 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 mit den	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Verfügung stehenden anfallssuppressiven Medikamenten nicht angezeigt war.</p> <p>Es wurde eine Zusatzanalyse zum Zeitraum der stabilen Therapie vor Screening in der Kontrollgruppe der Studie GWEP1521 vorgenommen [12]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Analyse zeigt, dass bei den Patienten im Median bereits seit 180 Tagen (IQR 77–471) vor Screening kein Therapiewechsel (Beginn oder Ende einer Behandlung) ihrer aktuellen anfallssuppressiven Therapie vorgenommen wurde [12].• Der letzte Beginn einer neuen anfallssuppressiven Therapie fand darüber hinaus im Median 207 Tage (IQR 112–532) vor dem Screening statt [12].• Dies bestätigt, dass es für den behandelnden Arzt zum Zeitpunkt der Studie keine andere Option unter den verfügbaren Therapien gab, die eine gute Balance von Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten boten. <p>Die unveränderte Fortführung der bestehenden patientenindividuellen antiepileptischen Therapie ist durch die zVT abgedeckt, sofern keine Option für Optimierung besteht [11]. Ein stabiles Regime der aktuellen PIAT war aufgrund der Vorgaben der Zulassungsbehörden während der Studie vorgesehen; im Falle von Sicherheitsbedenken konnte die Medikation in Absprache mit dem Medical Advisor angepasst werden, sodass immer die Möglichkeit einer Anpassung der PIAT gegeben war, sofern indiziert [13].</p> <ul style="list-style-type: none">• Zusatzanalyse zur letzten Therapielinie: In der Leitlinie des NICE werden ≥ 2 fehlgeschlagene Therapien als Schwellenwert zur	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung von TSC-Patienten mit Cannabidiol empfohlen [7]. Zusätzlich zeigt sich, dass in die Studie nur Patienten eingeschlossen worden sind, von denen der Großteil bereits in letzter Therapielinie behandelt wurde, ohne weitere Option für eine Therapieoptimierung; Je nach Behandlungsarm der Studie GWEP1521 erhielten 81–88 % der eingeschlossenen Patienten bereits eine Last-line Therapie (siehe Anhang I) [14].</p> <ul style="list-style-type: none">• Als Last-line Therapie wurden in Anlehnung an die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) folgende Kriterien sequenziell herangezogen:<ol style="list-style-type: none">i. Aktuelle oder vorherige Therapie mit Epilepsiechirurgie, ketogener Diät oder Vagusnervstimulation (VNS), da diese Behandlungsformen nur eingesetzt werden, wenn keine andere Alternative mehr besteht [15]. ODERii. Aktuelle oder vorherige Therapie mit Valproat bei gebärfähigen Frauen (Kontraindikation) oder aktuelle oder vorherige Therapie mit Phenobarbital, Phenytoin, Tiagabin und Vigabatrin (Last Line gemäß Leitlinie [10]). In der Benennung der zVT in der Indikation TSC erkennt auch der G-BA den Status bestimmter Medikamente (z. B. Phenobarbital, Phenytoin) als Last Line an [11]. Bei der Analyse von Vigabatrin als Last Line Medikation wurden nur Patienten <i>ohne</i> infantile Spasmen gewertet, da Vigabatrin bei infantilen Spasmen in Assoziation mit TSC das Mittel der ersten Wahl ist [10]. eine ODER	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>iii. Behandlung mit mind. 4 Klassen von anfallssuppressiven Medikamenten (siehe Abbildung 11; inklusive der aktuellen Medikation)</p> <p>Anmerkung: Die Verwendung von Everolimus als Mittel letzter Wahl wird nicht als eigenständiges Kriterium gewertet, da Everolimus zum Zeitpunkt der Studie GWEP1521 keine Zulassung zur Behandlung der Krampfanfälle in Assoziation mit TSC aufwies.</p> <p>Rationale / Hintergrund zu der Wahl der Kriterien</p> <p><i>Patientenindividuelle, anfallssuppressive Therapie & Pharmakoresistenz</i></p> <p>Die Behandlung der TSC-assoziierten Epilepsie ist besonders herausfordernd, da die Krampfanfälle gewöhnlich refraktär gegenüber einer Behandlung mit anfallssuppressiven Medikamenten sind [6]. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der auftretenden Pharmakoresistenz wird in der klinischen Praxis eine bestmögliche Verbesserung der Symptomatik angestrebt, während das Erreichen einer vollständigen Anfallsfreiheit nur eine untergeordnete Rolle spielt, da dies lediglich in sehr seltenen Fällen erreicht werden kann. Wichtige Therapieziele bei der Behandlung von TSC-Patienten mit refraktärer Epilepsie sind demnach [8, 16, 17]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Reduktion der Anfallsfrequenz und der Anfallsdauer 2. Die Maximierung der Lebensqualität für den Patienten und seine Angehörigen 	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Die Limitierung von Nebenwirkungen durch Medikamente.</p> <p>Es gibt zwar eine Vielzahl an verfügbaren anfallssuppressiven Medikamenten, die grundsätzlich zur Behandlung der Krampfanfälle in Erwägung gezogen werden können und in der Regel in Kombination (als Zusatztherapie) eingesetzt werden, allerdings individuell auszuwählen sind. Die Auswahl des Wirkstoffes bzw. der Kombinationen erfolgt durch den behandelnden Arzt unter Beachtung der Anfallsformen, Komorbiditäten, möglicher Nebenwirkungen und pharmakokinetischen Interaktionen zu bestehenden Therapien und unter Beachtung der Patientenbedürfnisse sowie der persönlichen Werte und Präferenzen von Patienten und Betreuern [8, 10]. Dabei ist es von hoher Relevanz, dass die Aspekte</p> <ul style="list-style-type: none">• bestmögliche Anfallskontrolle• Keine / allenfalls minimale unerwünschte Wirkungen der Substanzen <p>zur Auswahl des anfallssuppressiven Medikaments in gleicher Wertigkeit beachtet werden. Denn alle anfallssuppressiven Medikamente weisen Nebenwirkungen auf, am häufigsten Verhaltensstörungen, starke Einschränkung der Kognition und Schläfrigkeit / Sedierung, die den Patienten stark in der Lebensqualität einschränken können [8, 18, 19]. Bei Polytherapien werden Nebenwirkungen häufiger beobachtet als bei Monotherapien [10, 18]. In der aktuellen Leitlinie des NICE und der S2k-LL wird daher beschrieben, dass eine Therapie immer mit so wenigen Wirkstoffen wie möglich durchzuführen ist und Polytherapien mit mehr</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als 2 Wirkstoffen grundsätzlich zu vermeiden sind, um Nebenwirkungen zu reduzieren [8, 10].</p> <p>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können dazu führen, dass die notwendige wirksame Dosis ggf. nicht erreicht werden kann, und dass Patienten nicht adhärent sind [8].</p> <p>Entsprechend ergibt sich auf Basis der bestehenden Problematik der weiterhin auftretenden Krampfanfälle bei Pharmakoresistenz, sowie der Nicht-Kombinierbarkeit von vorhandenen Wirkstoffen durch auftretende Interaktionen und der teils schwerwiegenden Nebenwirkungen der verfügbaren Wirkstoffe ein hoher medizinischer Bedarf für gut verträgliche und kombinierbare anfallssuppressive Medikamente mit neuartigen Wirkmechanismen. Cannabidiol (Epidyolex®) bietet auf Basis des neuartigen, multimodalen Wirkmechanismus eine neue Option für diese schwer behandelbare Patientenpopulation (siehe Modul 2). Im Vergleich von Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer PIAT vs. PIAT + Placebo werden die Krampfanfälle signifikant und klinisch relevant reduziert und den Gesundheitszustand signifikant verbessert [2, 20].</p> <p>Die Vielzahl der eingesetzten Wirkstoffe sowie die Vortherapie bei den Patienten, die in den Studien zu Epidyolex® eingeschlossen worden sind, ist ein Nachweis dafür, dass die behandelnden Ärzte zum Zeitpunkt der Studie eine Vielzahl an verschiedenen Therapien bereits ausprobiert haben, die aber keinen Therapieerfolg brachten und/oder inakzeptable Nebenwirkungen aufwiesen.</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

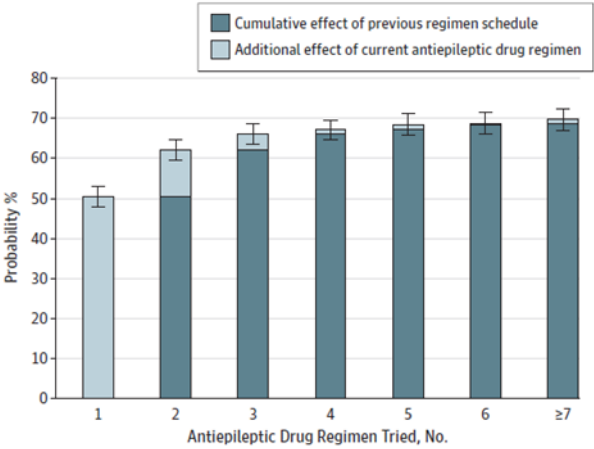
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Keine Option zur Optimierung der Therapie – Therapieversuche im Trial & Error Verfahren</i></p> <p>Die Behandlungsrealität zeigt, dass die Behandlungssituation recht aussichtslos für diese Patienten ist, obgleich eine Vielzahl an Wirkstoffen zur Verfügung steht. Mit der initialen Therapie wird in den allermeisten Fällen kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis erzielt; eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Wirkstoffen ist notwendig [4, 5, 21, 22].</p> <p>Bei einer fehlgeschlagenen Zusatztherapie wird in den Leitlinien zwar empfohlen, eine weitere Option aus der Liste der möglichen Wirkstoffe in Erwägung zu ziehen – dies ist aber nicht gleichbedeutend damit, jedes verfügbare Medikament auszuprobieren, sondern die Auswahl weiterhin individuell unter Abwägung der Risiken und Nebenwirkungen sowie in Abstimmung mit dem Patienten/Betreuer zu treffen [8, 10, 18]. Grundsätzlich wird empfohlen nach fehlgeschlagenen Versuchen der Zusatztherapie das Regime zu wählen, welches die beste Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bietet [10].</p> <p>Situationen, in denen eine Optimierung nicht angezeigt ist, werden auch vom nationalen, interdisziplinären runden Tisch beschrieben [23], da bestimmte Wirkstoffe für den einzelnen Patienten aufgrund verschiedener Gründe, wie Nebenwirkungen, pharmakokinetischen Interaktionen etc. nicht in Frage kommen können:</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>“However, it is also true that the remaining options are becoming increasingly unattractive if the first choices of AEDs for the individual patient fail. Many AEDs (combinations) are available in general but are found to be inadequate in individual settings because of various reasons, such as potentially intolerable side effects, risks of pharmacokinetic interactions or unacceptable titration schedules etc.” [23]</i></p> <p>Hinzu kommt, dass grundsätzlich wenig/keine Evidenz aus klinischen Studien für die meisten Wirkstoffe der zVT (mit Ausnahme von Cannabidiol und Everolimus) für die Behandlung der TSC-assozierten Krampfanfälle vorliegt, da diese anfallssuppressiven Medikamente nicht spezifisch für TSC zugelassen sind, sondern eine allgemeine Zulassung für Epilepsie bzw. bestimmte Anfallstypen aufweisen. Es gibt damit keine klinischen Studien, die dem Arzt Hinweise zur Wirksamkeit und Sicherheit für diese Patientenpopulation bieten könnte – die Behandlung beruht eher auf Erfahrungen und Expertenmeinungen als auf Evidenz. Dies wird auch in den aktuellen Leitlinien deutlich, welche für die Behandlung von Krampfanfällen in Verbindung mit TSC bei Patienten über zwei Jahren die Behandlung der unterschiedlichen Krampfanfallsformen analog zu anderen Epilepsien empfehlen, sodass hinsichtlich der initialen Behandlung TSC-assoziierter Krampfanfälle keine spezifischen Empfehlungen existieren. Damit geben die Leitlinien zwar eine Guidance, welche Wirkstoffe zur Behandlung der TSC-assozierten Krampfanfälle eingesetzt werden könnten, legen aber dazu keine Evidenz im Anwendungsgebiet TSC vor [7-10, 18].</p>	

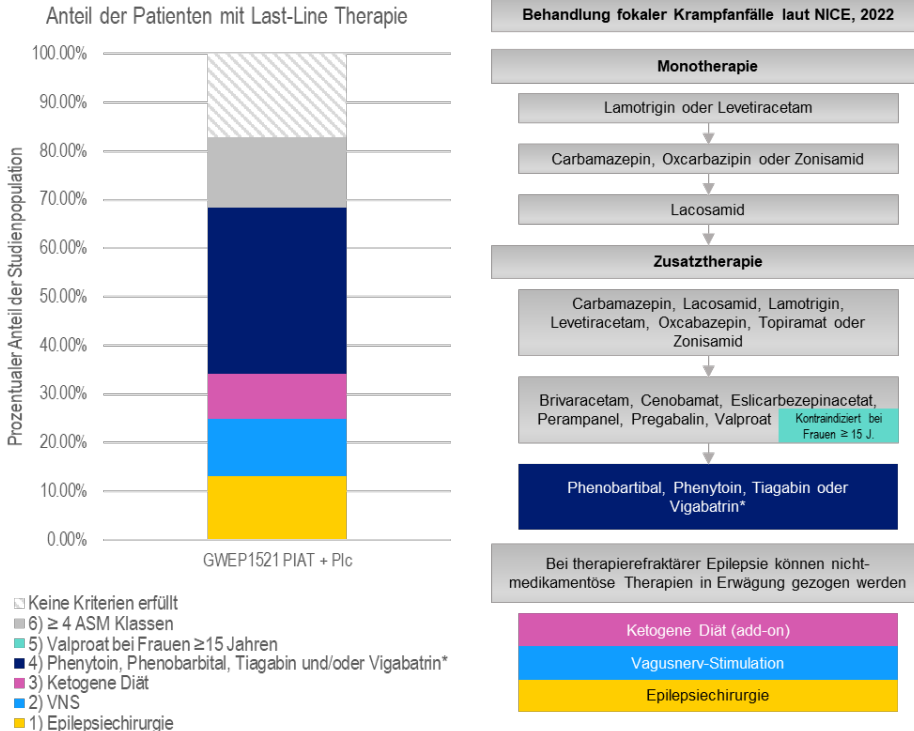
Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit handelt es sich bei nahezu jedem Therapiewechsel um einen Therapieversuch und um keine Therapieoptimierung. Therapieversuche sind nicht automatisch erfolgversprechend, sondern können auch mit einer Verschlimmerung der Anfälle oder weiteren Nebenwirkungen einhergehen. Dazu wird in den Leitlinien auch auf mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen der Wirkstoffe hingewiesen. Auch sind mögliche langfristige negative Folgen auf das Verhalten und die Kognition bei Einsatz bestimmter Wirkstoffe aufgeführt (z. B. Lamotrigin, Topiramat, Vigabatrin), die es zu beachten gilt. Die hohe Prävalenz kognitiver Defizite bei TSC-Patienten schränkt die Auswahl sinnvoll einzusetzender Präparate weiter ein [8, 10, 18, 19].</p> <p>Die Entscheidung zu einem Therapiewechsel ist zudem auch immer von Patientenpräferenzen abhängig, um eine hohe Therapieadhärenz zu gewährleisten [8, 10, 18]. Die Bereitschaft der Patienten/Betreuer sich einer weiteren, möglicherweise ebenso erfolglosen Therapie zu unterziehen, sinkt mit jedem weiteren Therapieversuch (Therapiemüdigkeit) [24], sodass es auch die beste Option darstellen kann, auf einer bestehenden Therapie zu verbleiben, die eine gute Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bietet.</p> <p>Therapie in der letzten Linie</p> <p>Die Chancen auf einen Behandlungserfolg sinken stark mit jeder zusätzlichen Behandlung [25, 26] (ab dem dritten Behandlungsregime: 4,4 %, für jedes darauffolgende Behandlungsregime: 2,12 %) und</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>stagnieren letztendlich [25] , sodass weitere Therapieversuche wenig Chance auf Erfolg bieten.</p>  <table border="1" data-bbox="197 531 788 981"> <caption>Data for Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit zum Erreichen von Anfallsfreiheit</caption> <thead> <tr> <th>Antiepileptic Drug Regimen Tried, No.</th> <th>Cumulative effect of previous regimen schedule (%)</th> <th>Additional effect of current antiepileptic drug regimen (%)</th> <th>Total Probability (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0</td> <td>50.5</td> <td>50.5</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>50.5</td> <td>11.6</td> <td>62.1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>62.1</td> <td>0.99</td> <td>63.09</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>63.09</td> <td>1.34</td> <td>64.43</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>64.43</td> <td>0.28</td> <td>64.71</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>64.71</td> <td>0.94</td> <td>65.65</td> </tr> <tr> <td>≥7</td> <td>65.65</td> <td>0.94</td> <td>66.59</td> </tr> </tbody> </table> <p>9. Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit zum Erreichen von Anfallsfreiheit in Abhängigkeit vom Therapieregime. Die Wahrscheinlichkeit der Patienten Anfallsfreiheit zu erreichen mit dem ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten und siebenten Anfallssuppressiva-Regime betragen 50,5 %, 11,6 %, 0,99 %, 1,34 %, 0,28 % und 0,94 %. Quelle: Chen et al. 2018 [25].</p> <p>In dem Falle, dass alle verfügbaren Wirkstoffklassen bereits ausprobiert worden sind, ist die Aussicht auf einen Therapieerfolg extrem gering. Eine retrospektive Untersuchung hat gezeigt, dass ein Therapiewechsel bei über 96 % der Responder nur dann erfolgreich ist, wenn ein anfallssuppressives Medikament mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt wurde. Die Wahrscheinlichkeit einer</p>	Antiepileptic Drug Regimen Tried, No.	Cumulative effect of previous regimen schedule (%)	Additional effect of current antiepileptic drug regimen (%)	Total Probability (%)	1	0	50.5	50.5	2	50.5	11.6	62.1	3	62.1	0.99	63.09	4	63.09	1.34	64.43	5	64.43	0.28	64.71	6	64.71	0.94	65.65	≥7	65.65	0.94	66.59	
Antiepileptic Drug Regimen Tried, No.	Cumulative effect of previous regimen schedule (%)	Additional effect of current antiepileptic drug regimen (%)	Total Probability (%)																														
1	0	50.5	50.5																														
2	50.5	11.6	62.1																														
3	62.1	0.99	63.09																														
4	63.09	1.34	64.43																														
5	64.43	0.28	64.71																														
6	64.71	0.94	65.65																														
≥7	65.65	0.94	66.59																														

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiteren Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Einsatz von zwei anfallssuppressiven Medikamenten innerhalb einer Klasse von anfallssuppressiven Medikamenten wird als sehr gering eingeschätzt [27].</p> <p>In den Leitlinien werden bestimmte Wirkstoffe und nicht-medikamentöse Behandlungen lediglich als letztes Mittel empfohlen. Dazu zählen Phenobarbital, Phenytoin, Tiagabin, Vigabatrin (nur bei Patienten ohne infantile Spasmen, da Mittel erster Wahl bei infantilen Spasmen), Valproat bei gebärfähigen Frauen, die KET, VNS oder die Epilepsiechirurgie. So kann z.B. Valproat laut Fachinformation zu schwerwiegenden teratogenen Nebenwirkungen führen [28] und sollte daher nicht bei gebärfähigen Frauen zum Einsatz kommen. Der Einsatz wird lediglich empfohlen, wenn andere sinnvoll einsetzbare anfallssuppressive Medikamente nicht erfolgreich waren [10]. Die nicht medikamentösen Behandlungen wie Epilepsiechirurgie, VNS oder KET sind nach NICE-Leitlinie sowie der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für pharmakoresistente Patienten empfohlen [8, 10]. Zudem wurde gezeigt, dass ein Versagen von Epilepsiechirurgie oder VNS die Chance verringert, dass Patienten auf eine nachfolgende Pharmakotherapie ansprechen [27]. Damit besteht – insbesondere nachdem bereits die letzten Therapieoption ausprobiert wurde – keine weitere Möglichkeit einer sinnvollen „Optimierung“ der Therapie im Sinne des Patienten. Der Wechsel auf eine neue Therapie ist daher nicht besser als die aktuelle patientenindividuelle Therapie, um den Zusatznutzen von Cannabidiol zu bewerten. Vom NICE wird empfohlen das Therapieregime zu wählen, welches die beste Balance</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus Wirksamkeit und Verträglichkeit bietet [10]. Alle potenziellen weiteren Behandlungen wären lediglich Therapievorsuche, ohne realistische Erfolgsaussicht, sondern sind vielmehr Situationen, in denen eine Optimierung nicht mehr angezeigt ist.</p>  <p>Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Last-Line Therapie in der Kontrollgruppe der Studie GWEP1521</p> <p>Die Abbildung zeigt zwei Diagramme. Links ist ein gestapeltes Balkendiagramm mit der y-Achse 'Prozentualer Anteil der Studienpopulation' (0,00% bis 100,00%) und der x-Achse 'GWEP1521 PIAT + Plc'. Die Stufen sind von unten nach oben: 1) Epilepsiechirurgie (gelb, ~12%), 2) VNS (blau, ~12%), 3) Ketogene Diät (rosa, ~8%), 4) Phenytoin, Phenobarbital, Tiagabin und/oder Vigabatrin* (dunkelblau, ~35%), 5) Valproat bei Frauen ≥15 Jahren (hellblau, ~10%), 6) ≥ 4 ASM Klassen (grau, ~10%), und 'Keine Kriterien erfüllt' (gestreift, ~13%). Rechts ist ein Flussdiagramm 'Behandlung fokaler Krampfanfälle laut NICE, 2022'. Es beginnt mit 'Monotherapie' (Lamotrigin oder Levetiracetam, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Zonisamid, Lacosamid) und führt zu 'Zusatztherapie' (Carbamazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramaten oder Zonisamid; Brivaracetam, Cenobamat, Eslicarbezepinacetat, Perampanel, Pregabalin, Valproat; Phenytoin, Phenytoin, Tiagabin oder Vigabatrin*). Ein Hinweis besagt: 'Bei therapierefraktärer Epilepsie können nicht-medikamentöse Therapien in Erwägung gezogen werden'. Darunter sind Ketogene Diät (add-on), Vagusnerv-Stimulation und Epilepsiechirurgie aufgeführt. Ein grüner Kasten weist auf 'Kontraindiziert bei Frauen ≥ 15 J.' hin.</p> <p>10. Abbildung 11: Links: Anteil der Patienten mit Last-Line Therapie in der Kontrollgruppe der Studie GWEP1521; Die Kriterien wurden in der angegebenen Reihenfolge angewandt. Die Patienten wurden bei Erfüllung des jeweils ersten zutreffenden Kriteriums einmal gewertet.</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rechts: Therapieempfehlungen nach NICE 2022 [10]. *Da Vigabatrin die Erstlinie bei infantilen Spasmen darstellt, wurden bei der Analyse von Vigabatrin als Last Line Medikation nur Patienten ohne infantile Spasmen einbezogen; ASM-Klassen: Natrium-Kanalmodulator, Calcium-Kanalmodulator, Verstärker der GABA-vermittelten Neurotransmission, SV2-Protein-Modulator, Multipler Wirkmechanismus, AMPA Rezeptor-Antagonist; ASM = Anfallssuppressives Medikament; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PIAT + Plc = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie + Placebo</p> <p>In der Studie zu Cannabidiol im Anwendungsgebiet TSC wurden bei mehr als 80 % der Patienten bereits eine Last-Line Therapie nach den o.g. Kriterien ausprobiert [14] (siehe Anhang I). Auch in der Kontrollgruppe bestand in beiden Studien somit keine Option mehr für eine Optimierung (siehe Abbildung 11).</p> <p>Insgesamt hatten die in der Studie GWEP1521 eingeschlossenen Patienten somit keine sinnvolle Option mehr zur Optimierung. In diesem Fall ist es eine patientenindividuelle Entscheidung und im Sinne des Patienten, die vom Arzt ausgewählte Therapie beizubehalten, da ein neues Therapieregime keine Optimierung, sondern nur einen Therapieversuch darstellt, wie das IQWiG selbst beschreibt. Es ist davon auszugehen, dass die behandelnden Ärzte Nutzen und Risiko gegeneinander abwägen und grundsätzlich im Sinne des Patienten handeln.</p> <p>Die zVT wird in den Studien zu Epidyolex adäquat umgesetzt</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Studien zu Epidyolex® wurden zu mehr als 80 % Patienten eingeschlossen, die bereits auf der letzten Therapielinie waren (s. o.), deren aktuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes die beste Therapieoption darstellte und die eine Vielzahl an Vortherapien ausprobiert hatten, aber weiterhin eine hohe Anzahl an Krampfanfällen aufwiesen. Das heißt, zu dem Zeitpunkt der Studie waren die Patienten stabil auf eine Therapie eingestellt, welche die beste Option darstellte. Die Therapie musste mindestens 4 Wochen vor dem Screening stabil gehalten werden können. Die Medikation der Patienten wurde allerdings schon deutlich länger, unabhängig von der Studie, stabil gehalten [12]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Zusatzanalyse zeigt, dass bei den Patienten im Median bereits seit 180 Tagen (IQR 77–471) vor Screening kein Therapiewechsel (Beginn oder Ende einer Behandlung) ihrer aktuellen anfallssuppressive Therapie vorgenommen wurde [12].• Der letzte Beginn einer neuen anfallssuppressiven Therapie fand darüber hinaus im Median 207 Tage (IQR 112–532) vor dem Screening statt [12]. <p>Patienten, die von einem Therapiewechsel mit den verfügbaren anfallssuppressiven Medikamenten noch hätten profitieren können bzw. kurz vor dem Screening einen Therapiewechsel aufwiesen, waren nicht in der Studie eingeschlossen. Das Vorenthalten einer Therapie, die noch helfen könnte, widerspricht dem hippokratischen Eid und jedweder Ethik, sodass ausschließlich Patienten eingeschlossen waren, deren Therapie die aktuell beste Option darstellte.</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das heißt, es gab für den behandelnden Arzt keine andere Option der verfügbaren Therapien, die eine gute Balance von Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten boten. Der Einschluss in die Studie und die potenzielle Behandlung mit Epidyolex®, welches einen neuartigen Wirkmechanismus aufweist, bot eine neue Therapieoption für diese Patienten.</p> <p>Für klinische Studien zu Zusatztherapien in der Epilepsie wird von der Zulassungsbehörde zudem gefordert, dass die begleitenden antiepileptischen Therapien stabil gehalten werden, da aufgrund möglicher Interaktionen bei einer Veränderung der Basistherapie der Effekt des zu testenden Wirkstoffes nicht mehr valide erfasst werden kann [29, 30]. Daher ist regelhaft in klinischen Studien die stabile Beibehaltung der antiepileptischen Therapie von der Zulassungsbehörde gefordert, die aber Dosisanpassungen erlaubt [29, 30]. Insbesondere in der Sondersituation bei seltenen Erkrankungen, wo zu den eingesetzten Wirkstoffen keine Evidenz zu dem möglichen Effekt (Wirksamkeit und Verträglichkeit) eines Wechsels der Therapie vorliegt, würde ein Therapiewechsel eine zu hohe Varianz in die Auswertung bringen.</p> <p>Fazit</p> <p>Cannabidiol (Epidyolex®) ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Krampfanfällen bei Patienten mit Tuberöser Sklerose ab einem Alter von 2 Jahren [31]. Die Therapie mit Epidyolex® hat sich seit der Zulassung im Jahr 2021 (TSC Indikationserweiterung) aufgrund der hohen Wirksamkeit</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und guten Verträglichkeit als Versorgungsstandard etabliert und wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen [7, 8]</p> <p>In der Erstbewertung wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vom G-BA festgestellt.</p> <p>Mit Überschreitung der 30-Millionen-Euro Grenze war eine erneute Nutzenbewertung notwendig. Im Zuge dessen hat Jazz Pharmaceuticals valide Daten vorgelegt, die einen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ermöglichen: einer patientenindividuellen antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen [11].</p> <p>Die Patientenpopulation der im Nutzendossier präsentierten Studien weist zu > 80 % eine Pharmakoresistenz ohne Option auf Optimierung auf, da bereits eine Vielzahl an Vortherapien ausprobiert wurde und die Last-Line Therapie gemäß den Leitlinien erreicht wurde. Damit entspricht die unveränderte Fortführung einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie der zVT.</p> <p>In der Gesamtschau wird durch die in Modul 4C vorgelegten Daten gezeigt, dass die Zusatztherapie mit der Erhaltungsdosis von 25 mg/kg/Tag von Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der</i><ul style="list-style-type: none">○ <i>Gesamt-Krampfanfälle um 29,1 %</i>○ <i>TSC-assoziierten Krampfanfälle um 30,1 % erreicht,</i>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• <i>eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 84 % erreicht,</i>• <i>der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 68,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 37,5 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert und</i>• <i>eine akzeptable Verträglichkeit erzielt.</i> <p>Epidyolex® zeigt damit einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Dosierung von 25 mg/kg/Tag. Da keine Daten für die zugelassene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag vorliegen, besteht aus formalen Gründen ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für die Zusatzbehandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC mit Epidyolex®.</p>	<p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I, Seite 6 Tab. 2 Legende Buchstabe d	<p><u>Anmerkung:</u> Zu dem folgenden Abschnitt <i>„Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Cannabidiol sehr allgemein gefasst ist und nicht explizit auf eine „Lastline“-Therapiesituation abzielt, wird davon ausgegangen, dass Antiepileptika zur Behandlung fokaler Anfälle, die in Leitlinien erst in der letzten Therapielinie empfohlen werden, wie Phenytoin und Phenobarbital, im vorliegenden Anwendungsgebiet nur im Einzelfall angewandt werden.“</i> wird Stellung genommen.</p> <p><u>Kommentar:</u> Wie der G-BA in der Bestimmung der zVT selbst ausführt, werden in der Behandlung von Krampfanfällen bei TSC bestimmte Wirkstoffe wie z.B. Phenytoin und Phenobarbital als Therapie der letzten Linie in den Leitlinien empfohlen und daher nur in Einzelfällen eingesetzt. Sofern eine Last-line Therapie erfolgt ist, besteht demnach keine Option zur Optimierung.</p>	Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I, Seite 6 Tab. 2 Legende Buchstabe e	<p><u>Anmerkung:</u> Zu dem folgenden Abschnitt <i>„Für die Behandlung infantiler Spasmen wird vor allem Vigabatrin, ggf. in Kombination mit Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon) oder Tetracosactid (ACTH) empfohlen. Zudem sind für infantile Spasmen die Benzodiazepine Clonazepam und Nitrazepam zugelassen, die ggf. bei unzureichendem Ansprechen auf die genannten Wirkstoffe eingesetzt werden.“</i> wird Stellung genommen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <i>„Für die Behandlung infantiler Spasmen wird vor allem Vigabatrin, ggf. in Kombination mit Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon) oder Tetracosactid (ACTH) empfohlen. Zudem sind für infantile Spasmen die Benzodiazepine Clonazepam und Nitrazepam zugelassen, die ggf. bei unzureichendem Ansprechen auf die genannten Wirkstoffe eingesetzt werden. Da infantile Spasmen in über 90 % der Fälle vor dem 12. Lebensmonat beginnen und sich in der Regel vor dem 2. Lebensjahr auflösen [32, 33] besteht eine</i></p>	<p>Das Erkrankungsbild der Tuberösen Sklerose umfasst typischerweise infantile Spasmen, die sich in der Regel im frühen Säuglingsalter manifestieren, aber auch noch bei Kindern ab 2 Jahren weiter fortbestehen können. Aufgrund der abnehmenden Häufigkeit von infantilen Spasmen jenseits des 2. Lebensjahres werden die spezifisch hierfür zugelassenen Wirkstoffe vor dem Hintergrund des vorliegenden Anwendungsgebietes (Patientinnen und Patienten ab</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p><i>Diskrepanz zwischen dem Anwendungsgebiet von Epidyolex® (Zulassung ab 2 Jahren) und dem Anwendungsgebiet von Nitrazepam, Tetracosactid (ACTH) und Glukokortikoiden, die berücksichtigt werden sollte.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Die vom G-BA im Beratungsgespräch benannten Wirkstoffe Vigabatrin, Glukokortikoide (Prednison und Prednisolon), Tetracosactid (Adrenocorticotropes Hormon, ACTH), Clonazepam und Nitrazepam weisen eine Zulassung zur Behandlung infantiler Spasmen bei West-Syndrom bzw. BNS-Krämpfe auf, und haben damit nicht unmittelbar das gleiche Anwendungsgebiet wie Epidyolex® [34], obwohl es in Einzelfällen zu Überschneidungen kommen kann. Infantile Spasmen treten klassischerweise bei Säuglingen auf, wobei sie meist zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat und in über 90 % der Fälle vor dem 12. Lebensmonat beginnen und sich in der Regel vor dem 2. Lebensjahr auflösen [32, 33]. Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaft ist die Manifestation als Infantile Spasmen (West-Syndrom) bei betroffenen Patienten mit TSC unter 1 Jahr von der Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit TSC ab 2</p>	<p>2 Jahren) nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie infantile Spasmen in beiden Studienarmen adäquat behandelt werden.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahren abzugrenzen [35]. Die Wirkstoffe Vigabatrin und Clonazepam haben zusätzlich noch eine allgemeine Zulassung zur Behandlung von Epilepsie bzw. von bestimmten Anfallstypen [36, 37]. Weitere vorhandene Leitlinien des NICE, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und der Gesellschaft für Neuropädiatrie zur Epilepsie bei Kindern/Erwachsenen, sowie eine europäische und internationale Konsensus Leitlinie (TSC-spezifisch) befassen sich teilweise mit infantilen Spasmen/West Syndrom und grenzen diese von der Behandlung von epileptischen Anfällen ab [10, 18].</p> <p>In der Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie und Gesellschaft für Epileptologie wird diese Einschätzung bestätigt und betont, dass „die Standardbehandlung epileptischer Anfälle bei TSC [...] vom Zeitpunkt der Manifestation [abhängt]“ [34]. In den Empfehlungen der Fachgesellschaft wird folgende Unterscheidung vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie von Säuglingen, bei denen eine Manifestation als West-Syndrom vorliegt: initial Vigabatrin und eine Zusatztherapie mit Prednisolon oder ACTH und • Therapie ab 2 Jahren: entsprechend der Behandlung einer fokalen/multifokalen Epilepsie [34, 35]. 	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Für die Patienten ab 2 Jahren entspricht die Behandlung gemäß der Empfehlung der Fachgesellschaft der einer fokalen/multifokalen Epilepsie und ist daher grundsätzlich von der Manifestation als West-Syndrom zu differenzieren [6, 34, 38]. Damit besteht aus Sicht des pU eine Diskrepanz zwischen dem Anwendungsgebiet von Epidyolex® und dem Anwendungsgebiet von Nitrazepam, Tetracosactid (ACTH) und Glukokortikoiden, die berücksichtigt werden sollte.</p>	
<p>Teil I, Seite 7 Zeile 1ff</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Zu dem folgenden Abschnitt</p> <p><i>„Der pU gibt an, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose einen therapierefraktären Verlauf aufweist, der eine weitere patientenindividuelle Verbesserung mit den vorhandenen anfallssuppressiven Medikamenten nicht zulässt. Daher betrachtet der pU zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch placebokontrollierte Studien als adäquates Studiendesign. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“</i></p> <p>wird Stellung genommen.</p>	<p>Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>„Der pU gibt an, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose einen therapierefraktären Verlauf aufweist, der eine weitere patientenindividuelle Verbesserung mit den vorhandenen anfallssuppressiven Medikamenten nicht zulässt. Daher betrachtet der pU zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch placebokontrollierte Studien als adäquates Studiendesign. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Die zVT des G-BA beinhaltet, dass das unveränderte Fortführen einer unzureichenden Therapie der Umsetzung der zVT entsprechen kann, sofern <i>keine</i> Option der Optimierung mehr besteht. Im allgemeinen Teil der Stellungnahme wurde gezeigt, dass $\geq 80\%$ der Studienpopulation eine Last-Line-Therapie erhalten haben. Patienten mit Last-Line-Therapie sind definitionsgemäß austherapiert. Jede weitere Anpassung der</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung entspricht nicht einer Optimierung. Es handelt sich lediglich um einen Therapieversuch (trial & error). Ein Therapieversuch ist hierbei klar von einer Optimierung abzugrenzen.	
Teil I Seite 7 Zeile 20ff	<p><u>Anmerkung:</u> Zu dem folgenden Abschnitt <i>„Diese Studie ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubte zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.“</i></p> <p>wird Stellung genommen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <i>„Diese Studie ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Da $\geq 80\%$ der</i></p>	Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patienten keine Optimierungsmöglichkeit mehr hatten, entspricht die Verwendung von Placebo zusätzlich zu bisherigen patientenindividuellen, anfallssuppressiven Basistherapie der Umsetzung der zVT. Das Studiendesign erlaubte die Anpassung der Dosierung der Begleitmedikation. Das Studiendesign erlaubte zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.“</i></p> <p><u>Begründung:</u> Wie bereits zuvor ausgeführt, handelt es sich bei der Population der Studie GWEP1521 um eine therapieresistente Population ohne Möglichkeit zur Optimierung [14], sodass eine Fortführung der unzureichenden Behandlung gemäß zVT des G-BA adäquat ist.</p> <p>Zudem war, anders als vom IQWiG dargestellt, eine Anpassung der Dosierung der Begleitmedikation innerhalb der Studie GWEP1521 möglich. Dazu wird im klinischen Studienreport auf Seite 68f ausgeführt [39]:</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>“Throughout the duration of the trial, doses of concomitant AEDs and any nonpharmacological regimens for epilepsy were to remain stable. However, due to potential pharmacological interactions between GWP42003-P and other concurrently administered drugs, the doses of concomitant AEDs could be adjusted following discussion with the GW medical monitor(s) if there were any clinical symptoms indicative of a safety concern. If during the blinded phase plasma concentrations of concomitant AEDs were found to be altered following administration of IMP, or if there were side effects suspected of being related to an elevation in the concomitant AED concentration, the investigator was to contact the GW medical monitor to discuss best management. Decisions were to be based on clinical symptoms and not plasma levels of AEDs. Concomitant AED dose reductions were permitted on clinical grounds (e.g., due to AEs or transaminase elevations not meeting protocol-specified withdrawal criteria) following discussion with the GW medical monitor.”</i></p> <p>Änderungen der Dosierung der Begleitmedikation traten bei 6 Patienten auf (siehe CSR Seite 148) [39].</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I, S. 12, Z. 7ff	<p><u>Anmerkung:</u> Der folgenden Einschätzung des IQWiG wird nicht zugestimmt: <i>„Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine 12-wöchige Behandlungsdauer anführt. Dabei berücksichtigt der pU nicht, dass die Erhaltungstherapie laut Fachinformation von Cannabidiol frühestens 1 Woche nach Beginn der Behandlung begonnen werden kann. Diese Abweichung hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da keine relevante Studie identifiziert wurde (siehe das nachfolgende Kapitel I 3)“</i></p>	Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>„Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine 12-wöchige Behandlungsdauer anführt. Dabei berücksichtigt der pU nicht, dass die Erhaltungstherapie laut Fachinformation von Cannabidiol frühestens 1 Woche nach Beginn der Behandlung begonnen werden kann. Diese Abweichung hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da keine relevante Studie identifiziert wurde (siehe das nachfolgende Kapitel 13). Die vom pU eingeschlossene Studie erfüllt die Einschlusskriterien hinsichtlich der 12-wöchigen Erhaltungsphase.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Nutzendossier (Modul 4C) wird dargelegt, dass die Behandlungsdauer zum Einschluss von Studien mind. 12 Wochen betragen sollte [2]. Dies umfasst die Erhaltungstherapie von 12 Wochen, die vom IQWiG als Einschlusskriterium genannt werden. In der 16-wöchigen Studie zu Cannabidiol (GWEP1521) wurde das Studienmedikament in einer 4-wöchigen Titration, gefolgt von einer 12-wöchigen Erhaltungsdauer verabreicht [2]. Damit sind die Kriterien zum Einschluss der Studien hinreichend erfüllt.</p> <p>Die Erhaltungsphase sollte mindestens 12 Wochen betragen, um aussagekräftige Ergebnisse zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität erzielen zu können. Eine Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen entspricht der Empfehlung der EMA aus der Scientific Guideline zu Epilepsie [29]. Die EMA schreibt: „<i>In der Erhaltungsphase sollten das Prüfpräparat und die Begleitpräparate nach Möglichkeit stabil gehalten werden. Die Erhaltungsphase sollte mindestens 12 Wochen dauern, damit festgestellt werden kann, dass die Wirksamkeit nicht von kurzer Dauer ist</i>“ [29].</p> <p>Ein Studiendesign mit einer mindestens 12-wöchigen Dauer der Erhaltungsphase ist der Standard für einen Wirksamkeitsnachweis in dem Indikationsgebiet der Epilepsien. Die Studiendauer von 12 Wochen wurde auf Basis der EMA-Empfehlungen vom IQWiG in</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren bereits als adäquat bestätigt [40-42].	
Teil I, S. 15, Z. 26	<p><u>Anmerkung:</u> Es besteht eine Fehlinterpretation in der folgenden Aussage in der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Gemäß der S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter ist das Ziel einer Pharmakotherapie bei Epilepsien eine Anfallsfreiheit oder eine bestmögliche Anfallskontrolle und keine bzw. allenfalls minimale unerwünschte Wirkungen der eingesetzten Substanzen [5]. Die Leitlinie beschreibt ebenso, dass auch bei Pharmakoresistenz die Minimierung der Anfallsfrequenz bei bestmöglicher Verträglichkeit der Medikation das Ziel darstellt. In Einzelfällen sei bei Pharmakoresistenz sogar eine Anfallsfreiheit erreichbar. Auch wurde interdisziplinär national konsentiert, dass es bei der Vielzahl vorhandener anfallssuppressiver Medikamente nur wenige therapeutische</i></p>	Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Situationen gibt, in denen eine Optimierung der Therapie nicht infrage kommt [6].“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>„Die S2k-Leitlinie führt aus, dass lediglich in Einzelfällen auch bei Pharmakoresistenz noch Anfallsfreiheit erreichbar ist [8], weist allerdings auch darauf hin, dass mit jedem weiteren erfolglos eingesetzten anfallssuppressiven Medikament die Wahrscheinlichkeit allerdings immer geringer wird [26]. Zudem wurde national konsentiert, dass es auch Therapiesituationen gibt, in denen eine Optimierung nicht mehr angezeigt ist [23].“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Ein Großteil der TSC-Patienten ist therapierefraktär [6, 22], was bedeutet, dass trotz medikamentöser Behandlung weiterhin Krampfanfälle auftreten und eine Anfallsfreiheit unwahrscheinlich und nur selten zu erreichen ist. Regelmäßig ist eine patientenindividuelle, anfallssuppressive Therapie notwendig, die die Anfallshäufigkeit bestmöglich in Balance mit auftretenden</p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen und unter Beachtung der Patientenpräferenzen reduzieren soll – trotz einer Vielzahl an verfügbaren Wirkstoffen sind die wenigsten Patienten anfallsfrei [22]. Daher werden in Therapieversuchen verschiedene Wirkstoffe hinzugefügt oder ausgetauscht, in dem Versuch eine bestmögliche Anfallsreduktion zu erreichen. Allerdings sind die Optionen auch limitiert, sodass bestimmte Therapien nur als letzte Option empfohlen werden (z. B. Phenobarbital, KET oder VNS) und der Einsatz eines weiteren Wirkstoffes auch nicht zwangsläufig eine Verbesserung verspricht. Studien haben gezeigt, dass bereits ab dem dritten Therapieregime die Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg verschwindend gering ist [25, 26]. Außerdem ist auch bekannt, dass, sobald die verfügbaren Wirkstoffklassen bereits ausgetestet worden sind, der Wechsel auf ein Medikament der gleichen Wirkstoffklasse nur minimale geringe Erfolgsaussichten hat [27].</p> <p>Auch national wurde konsentiert, dass es Therapiesituationen gibt, in denen eine Optimierung nicht mehr angezeigt ist: <i>„However, it is also true that the remaining options are becoming increasingly unattractive if the first choices of AEDs for the individual patient fail. Many AEDs (combinations) are available in general but are found to be inadequate in individual settings because of various</i></p>	

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>reasons, such as potentially intolerable side effects, risks of pharmacokinetic interactions or unacceptable titration schedules etc.” [23]</i></p> <p>In der Gesamtschau ist eine Optimierung nicht in jedem Fall angezeigt. Insbesondere bei Erreichen der letzten Therapielinie besteht keine Option mehr zu Optimierung – es handelt sich lediglich um einen Therapieversuch, der aufgrund des nicht abzuschätzenden Erfolgs / Misserfolgs keinesfalls mit einer Optimierung gleichzusetzen ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (neues Anwendungsgebiet: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre, adjuvante Behandlung) URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5109/2021-11-04_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-683_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 15.02.2024]. 2021
2. Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V - Cannabidiol (Epidyolex) - Modul 4C (Tuberöse Sklerose). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7176/2023_11_30_Modul4C_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 15.03.2024]. 2023
3. Curatolo, P., Moavero, R., de Vries, P. J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14(7): 733-45.
4. Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D., Thiele, E. A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1236-41.
5. Nabbout, R., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V. et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2019; 4(1): 73-84.
6. Schubert-Bast, S., Strzelczyk, A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211031100.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/resources/cannabidiol-for-treating-seizures-caused-by-tuberous-sclerosis-complex-pdf-82613671472581>, [Aufgerufen am: 15.03.2024]. 2023
8. AWMF, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Holtkamp, M., May, T., Berkenfeld, R., Bien, C., Coban, I. et al., S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. AWMF-Registernummer: 030/041. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf, [Aufgerufen am: 15.03.2024]. 2023
9. Northrup, H., Aronow, M. E., Bebin, E. M., Bissler, J., Darling, T. N. et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123: 50-66.
10. 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: 15.03.2024]. 2022
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-350, 2022-B-341, 2022-B-352. 2023.
12. Jazz Pharmaceuticals. Zusatzanalyse der Studien GWEP1521 - Letzte Änderung bzw. letzter Beginn einer neuen patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie. 2024.
13. GW Research Ltd. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Study Protocol 2019.

14. Jazz Pharmaceuticals. Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1521. 2024.
15. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD), S1-Leitlinie Ketogene Diäten. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-0211_S1_Ketogene_Diaeten_2022-02.pdf, [Aufgerufen am: 01.11.2023]. 2021
16. Mitchell, J. W., Seri, S., Cavanna, A. E. Pharmacotherapeutic and Non-Pharmacological Options for Refractory and Difficult-to-Treat Seizures. J Cent Nerv Syst Dis 2012; 4: 105-15.
17. Tritton, T., Bennett, B., Brohan, E., Grant, L., Cooper, A. et al. Health utilities and quality of life in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) who experience epileptic seizures: A web-based survey. Epilepsy Behav 2019; 92: 213-220.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. SIGN 159. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, [Aufgerufen am: 15.03.2024]. 2021
19. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. CNS Drugs 2022; 36(10): 1079-1111.
20. Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V - Cannabidiol (Epidyolex) - Modul 2. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7176/2023_11_30_Modul4C_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 15.03.2024]. 2023
21. Jeong, A., Nakagawa, J. A., Wong, M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. J Child Neurol 2017; 32(14): 1092-1098.
22. Strzelczyk, A., Grau, J., Bast, T., Bertsche, A., Bettendorf, U. et al. Prescription patterns of antiseizure drugs in tuberous sclerosis complex (TSC)-associated epilepsy: a multicenter cohort study from Germany and review of the literature. Expert Rev Clin Pharmacol 2021; 14(6): 749-760.
23. Hamer, H. M., Holtkamp, M., Kaiser, T., Fey, S., Rozinat, K. et al. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. Seizure 2020; 78: 53-56.
24. Wang, S., Zhang, X., Wang, Y., Zhou, J. Medication compliance of children with epilepsy: a cross-sectional survey. Ital J Pediatr 2023; 49(1): 153.
25. 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.
26. Schiller, Y., Najjar, Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. Neurology 2008; 70(1): 54-65.
27. Moloney, P. B., Costello, D. J. Unanticipated improvement in seizure control in drug-resistant epilepsy- real world observations. Seizure 2021; 84: 60-65.
28. AbZ Pharma, Fachinformation Valproat AbZ Retardtabletten. URL: <https://www.abz.de/assets/products/de/label/Valproat%20AbZ%20Retardtabletten%20-%209.pdf?pzn=1048569>, [Aufgerufen am: 20.03.2024]. Stand: Dezember 2021, Version 7
29. 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: 15.03.2024]. 2010
30. 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/guideline-clinical-investigation->

[medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf](#), [Aufgerufen am: 15.03.2024]. 2024

31. 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: 15.03.2024]. Stand 04.07.2023

32. Lux, A. L., Osborne, J. P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004; 45(11): 1416-28.

33. Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmshurst, J. M., Specchio, N. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1349-1397.

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

35. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), S3-Leitlinie Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom). URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-022I_S3_Therapie-der-Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie-West-Syndrom_2021-10.pdf, [Aufgerufen am: 19.11.2023]. 2021

36. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Sabril® 500 mg Filmtabletten Sabril® Beutel. Fachinformation Stand Januar 2021.

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

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

39. GW Research Ltd. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Protocol No. GWEP1521. Clinical Study Report 2019.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1079 - Perampanel (Epilepsie, 4 bis < 12 Jahre, fokale Anfälle) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4307/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Perampanel-D-604.pdf, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1080 - Perampanel (Epilepsie, 7 bis < 12 Jahre, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4325/2020-12-15-Nutzenbewertung-IQWiG_Perampanel-D-634.pdf, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1188 - Cenobamat (Epilepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cenobamat_D-694.pdf, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021

5.2 Stellungnahme von Herrn Dr. med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH

Datum	12.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol (Epidyolex®)
Stellungnahme von	Dr.med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den 3 Indikationen, die untersucht wurden (DS, LGS, TSC) gibt es keine wirklich anerkannte zVT, die international anerkannt wäre. Es gibt für die sogenannten DEE (ICD G40.4) Empfehlungen, inzwischen für DS und LGS auch Zulassungen, aber keine Standardtherapie. Eine Menge Medikamente werden gegeben, sind aber zumindest nach Expertenmeinung ungeeignet. Insofern haben es alle Substanzen, die als orphan drugs in der Indikation LGS, DS und TSC Zulassungen bekommen haben, weil sie in placebokontrollierten Studien effektiv waren, extrem schwer, zu beweisen, dass sie im Vergleich zu einer anderen Zusatztherapie wirklich besser sind, auch weil diese Menschen oft 4 und 5fach Kombinationen haben. Bei der TSC ist es sogar so, das die Grunderkrankung zu ganz unterschiedlichen Epilepsiesyndromen führen kann mit ganz unterschiedlichen Therapiestrategien.</p> <p>Cannabidiol hat in den genannten Indikationen einen zusätzlichen Nutzen, der nicht nur in Senkung beeinträchtigender Anfälle besteht, sondern oft auch positiven Effekt auf das Verhalten hat. Das Medikament bedarf einer kritischen Überprüfung seines Einsatzes, wenn es keinen ausreichenden Effekt bringt, hat aber bei den in der Regel schwer mehrfachbehinderten Menschen, bei denen es wirkt, einen sehr guten Einfluss auf die Lebensqualität. Gezielt eingesetzt führt CBD zu einer Verbesserung der Therapie bei diesen schwer gezeichneten Menschen, die oft eine reduzierte Lebenserwartung haben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid bestimmt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose darstellen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Bundesarbeitsgemeinschaft medizinischer Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB)

Datum	16.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol - 2023-12-01-D-1016 Cannabidiol - 2023-12-01-D-1017 Cannabidiol - 2023-12-01-D-1015
Stellungnahme von	Bundesarbeitsgemeinschaft medizinischer Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Wolfgang Köhler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Bundesarbeitsgemeinschaft für medizinische Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung (BAG MZEB) in Deutschland, sind wir insbesondere an der bestmöglichen Versorgung von Menschen mit Behinderungen interessiert. Im Rahmen dieser Versorgung sehen wir auch die seltenen Formen von Epilepsien (vorwiegend auch DS und LGS) die in dem o.g. Nutzenbewertungs-Verfahren erneut einer Prüfung unterzogen werden.</p> <p>Uns erschließt sich hierbei nicht, was sich seit den vergangenen Verfahren beim Wirkstoff Cannabidiol maßgeblich geändert haben soll, nachdem zuletzt für die Indikationen DS und LGS seitens des G-BA jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen anerkannt wurde. Offensichtlich ändern sich hier die Bewertungskriterien, jedoch handelt es sich nach wie vor um seltene Erkrankungen. Und das bei einer Patientengruppe die größtenteils aus körperlich und/oder geistig behinderten Menschen besteht.</p> <p>Die Substanz ist in der Versorgung angekommen und wird punktuell dort eingesetzt, wo wir aus ärztlicher Sicht eine gute Möglichkeit sehen eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit zu erzielen, ohne jedoch größere Nebenwirkungen zu riskieren. Die Patienten stehen häufig unter einer Polymedikation und können keine zusätzlichen Therapien bekommen, die bedeutende Nebenwirkungen mit sich bringen können (wie bspw. das seitens IQWiG erwähnte Kaliumbromid, welches in keinster Weise das Mittel der Wahl darstellt). Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien insgesamt (einige davon ohne spezifische Zulassung für DS, LGS) erscheint für uns nicht sachgerecht, da wir in der Praxis auch</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Wolfgang Köhler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zunächst alle zugelassenen Therapien in Erwägung ziehen wollen und sollen bevor man in eine etwaige Off label Therapie einsteigen würde.</p> <p>Wir möchten an dieser Stelle auch den Aspekt der Pharmakoresistenz, bei fast allen Patienten und über alle Altersgruppen hinweg, hervorheben. Dass hier im Rahmen des Nutzenbewertungs-Verfahren die international anerkannten Definitionen von 2 vorherigen Therapien die keine Verbesserung der Anfallsfrequenz hervorgebracht haben, nicht anerkannt wird und vielmehr eine riesige Auswahl an Therapien für unterschiedliche Formen von Anfällen zunächst ausprobiert werden muss, bevor hier das IQWiG eine Pharmakoresistenz akzeptiert, spiegelt in keinster Weise unseren Therapiealltag wider.</p> <p>Wir sind froh dass seit den vergangenen Jahren einige Wirkstoffe mehr zur Verfügung stehen, die wir bei diesen schwer erkrankten PatientInnen einsetzen können und möchten unsere Sorge darüber äußern, dass durch Verfahren wie das aktuell laufende, wir als Ärzte in eine Situation gebracht werden, wo es uns nicht möglich ist die sichere Verfügbarkeit der Therapie unseren Patienten und deren Angehörigen gegenüber zusichern zu können. Und das obwohl diese Patienten teilweise seit Jahren erfolgreich mit Cannabidiol behandelt werden und relevante Verbesserungen der Lebensqualität erleben durften.</p> <p>Da dieses Verfahren gesetzlich durch eine Überschreitung von Umsatzschwellen angestoßen wurde, hoffen wir sehr, dass der gemeinsame Bundesausschuss die Versorgungsrealität würdigt und methodologische, teils nicht nachvollziehbare Bewertungshürden</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Wolfgang Köhler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
seitens des IQWiG, entsprechend nachrangig in seine Entscheidungsfindung mit einbezieht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. med. Wolfgang Köhler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme von Herrn Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn

Datum	15.03.24
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex >>
Stellungnahme von	Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Epileptologische Schwerpunktpraxis, Hr. Berkenfeld

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PatientInnen mit den Diagnosen Lennox-Gastaut-Syndrom(LGS), Dravet-Syndrom(DS) und Tuberöse Sklerose(TSC) werden von Epileptologen im Erwachsenenbereich im Rahmen der Transition aus der Behandlung der Neuropädiatrie übernommen. Bei üblichem Beginn in der frühen Kindheit haben diese PatientInnen bereits eine lange Krankengeschichte hinter sich, da praktisch alle PatientInnen mit LGS und DS pharmakoresistent sind und mehrfach behindert sind (Epileptische Encephalopathie mit Intelligenzminderung, Autismus, Verhaltensstörungen). Bei der TSC gibt es auch Menschen, die weniger schwer betroffen sind. Diese leichter Betroffenen stellen dann keine Indikation für Cannabidiol dar, da sie bereits mit anderen Anfallssuppressiva anfallsfrei geworden sind. Der schwerer betroffene Teil der TSC Patienten mit Mehrfachbehinderung stellt den Behandler jedoch vor die gleichen therapeutischen Herausforderungen wie die LGS und DS-PatientInnen.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In der Transition dieser Patientengruppe besteht die Hauptaufgabe des Erwachsenenepileptologen darin, die bereits eingesetzten Medikamente zu sichten und nach Wirkung und Nebenwirkung zu katalogisieren. Spezifisch für die Gruppe dieser Patienten ist, dass bei praktisch allen eine Pharmakoresistenz besteht. Dabei handelt es sich nicht um die operationale Definition der Pharmakoresistenz für die Indikation zur prächirurgischen Diagnostik (2 indizierte Medikamente in ausreichender Dosis und Dauer) sondern um eine „Multi-Pharmakoresistenz“, da bei dieser Patientengruppe während der neuropädiatrischen Betreuung immer eine Vielzahl von Medikamenten eingesetzt wurde. Beim</p>	

Stellungnehmer: Epileptologische Schwerpunktpraxis, Hr. Berkenfeld

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übergang in die Erwachsenenepileptologie sind praktisch alle PatientInnen mit LGS, DS und schwerer betroffene TSC Patienten Last-Line-PatientInnen, bei denen häufig auch andere, nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren eingesetzt wurden. Ziel der Behandlung bei dieser Patientengruppe ist auch nicht die Anfallsfreiheit, die kaum zu erreichen ist, sondern die Anfallsreduktion, die Reduktion von schweren Anfällen, die Reduktion des SUDEP-Risikos, eine möglichst gute Verträglichkeit und eine positive Beeinflussung der bestehenden Komorbidität.</p>	
<p>Der klinische Eindruck von Cannabidiol zeigt bei zufriedenstellender Verträglichkeit eine relevante Anfallsreduktion und insbesondere eine positive Beeinflussung der komorbiden Verhaltensstörungen.</p>	
<p>LGS-, DS- und schwer betroffene TSC-PatientInnen stellen die am schwierigsten zu behandelnde Patientengruppe in einer epileptologischen Schwerpunktpraxis dar. Die Häufigkeit und Schwere der Anfälle, die notfallmäßig erforderlichen Krankenhausaufenthalte und das erhebliche SUDEP-Risiko mit Notwendigkeit der nächtlichen Überwachung stellen neben der psychiatrischen Komorbidität die größten Herausforderungen dar. Mehr als 80% der LGS PatientInnen behalten ihre Anfälle im Erwachsenenalter. Anfallsfreiheit bei LGS ist die Ausnahme und wird zwischen 0 und 6 % beschrieben.</p>	
<p>Es erschließt sich mir nicht, wie man eine Multikomparatorstudie mit genügender Power versieht, wenn die Inzidenz des Krankheitsbildes (in diesem Fall LGS) bei etwa 2/100000 liegt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Epileptologische Schwerpunktpraxis, Hr. Berkenfeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Literatur: Epileptic Syndromes in infancy, Childhood and Adolescence. (6th ed), M. Bureau, P. Genton et al. 2019 John Libbey Eurotext Ltd

5.5 Stellungnahme von Herrn Dr.med. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West

Datum	18.03.2024
Stellungnahme zu	Epidyolex/Epidiolex
Stellungnahme von	Dr.med. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Volker Sepeur

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Facharzt für Neurologie am Christlichen Klinikum Unna habe ich die IQWiG-Nutzenbewertung zu Epidyolex (Cannabidiol) mit großem Interesse gelesen.</p> <p>Die methodische Herangehensweise kann ich prinzipiell nachvollziehen. Allerdings ist deren Anwendung auf drei seltene Epilepsieformen meiner Meinung nach völlig überzogen. Es ist für mich nicht nachvollziehbar, warum ein über Jahre gut wirksames Präparat plötzlich keinen Nutzen mehr haben soll, nur weil eine willkürlich gesetzte Umsatzschwelle überschritten wurde. Deshalb befinden wir uns trotzdem immer noch im Bereich der seltenen Erkrankungen und haben große Mühe unsere Patienten anfallsfrei zu bekommen bzw. eine Reduktion der Anfallsfrequenz zu erzielen. Bei derlei theoretischen Überlegungen wird gern vergessen, mit welchen Menschen wir es hier zu tun haben. Gerade bei der Behandlung von Menschen mit einer Behinderung und hohen Therapieresistenz ist jede Behandlungsoption „Gold“ wert.</p> <p>Epidyolex ist ein Präparat mit einem einzigartigen, völlig anderen Wirkmechanismus als alle anderen anfallssupprimierenden Medikamente und kann so oft, bei den fast immer austherapierten Patienten, noch wertvolle Wirkung bei der Anfallsreduktion bringen. Meist haben die Patienten im Mittel bereits um die 10 unterschiedliche Substanzen in verschiedenen Dosierungen und üblicherweise in Form einer Polytherapie bekommen.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose darstellen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Volker Sepeur

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus meiner täglichen Praxis und Erfahrung mit über 70 Patienten auf Epidyolex-Therapie kann ich sagen, dass ein großer Anteil der Patienten von dem Präparat sehr profitiert hat.</p> <p>Ich werde nie vergessen, wie mehrere meiner Patienten mit nicht mehr vorhandener Lebensqualität nach Einstellung auf Epidyolex wieder aktiv am Leben teilnehmen konnten</p> <p>Auch sollen die über die reine Anfallsreduktion hinausgehenden positiven Effekte auf Psyche und Kognition nicht unerwähnt bleiben. Wir konnten solche in diesem Ausmaß bei keinem anderen anfallssupprimierenden Medikament beobachten. Sie sind zwar, da geeignete Scores fehlen, insbesondere im Therapieverlauf schwer zu erfassen. Dennoch sind sie klar vorhanden, was Ihnen die Eltern oder auch jeder Epileptologe bestätigen können.</p> <p>Daher möchte ich Sie auffordern bei Ihrer Bewertung des Medikamentennutzens, auch den Nutzen den es für den Patienten und auch für seine Angehörigen hat, in Ihre Entscheidung mit einzubeziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Volker Sepeur

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Orion Pharma GmbH

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex® Neubewertung Orphan > 30 Mio: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1017
Stellungnahme von	Orion Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. März 2024 wurde im Rahmen des Verfahrens zur Neubewertung eines Arzneimittels für seltene Leiden nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) für den Wirkstoff Cannabidiol (Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1017; Projekt: A23-121).</p> <p>Die Orion Pharma GmbH (im Folgenden Orion) ist designierter pharmazeutischer Unternehmer für einen in der Entwicklung befindlichen Wirkstoff zur Behandlung epileptischer Anfälle im Anwendungsgebiet der Tuberösen Sklerose (TSC). In dieser Funktion wird die Orion Pharma GmbH für die Durchführung des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung zuständig sein und nimmt als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 Verfo zum genannten Verfahren Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.5 und I.10	<p>Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Position des IQWiG: <i>„Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol als Zusatztherapie im Vergleich mit einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose.“</i></p> <p>Anmerkung Orion: Die in der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entspricht im Wortlaut nicht der vom G-BA festgelegten zVT. Während das IQWiG von einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie spricht, nennt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie¹ unter Auswahl</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden</p>

¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol als adjuvante Therapie: „Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH).“

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verschiedener Wirkstoffe als zVT für Cannabidiol als adjuvante Therapie im Anwendungsgebiet der TSC [1]. Eine patientenindividuelle Therapie bezieht sich auf eine individuell zugeschnittene Gesamttherapie, die im vorliegenden Anwendungsgebiet von Cannabidiol in der Regel aus einer optimierten Kombination mehrerer antiepileptischer Wirkstoffe besteht und darüber hinaus auch andere Aspekte der Patientenversorgung berücksichtigt. Da der G-BA hier explizit einen Vergleich von Cannabidiol gegenüber einer patientenindividuellen Therapie fordert, sind aus Orions Sicht placebokontrollierte Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, sofern Patienten im Kontrollarm eine optimierte individuelle Therapie erhalten haben.</p>	<p>Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid bestimmt.</p>
I.14 ff	<p>Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der placebokontrollierten Studie GWEP1521: Position des IQWiG: <i>„In der vom pU vorgelegten Studie wird Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie kombiniert mit Placebo verglichen. Die bestehenden anfallssuppressiven Therapien durften während der Studiendauer nicht angepasst werden und es</i></p>	

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>durften keine neue anfallssuppressive Therapie begonnen werden, obwohl gemäß Einschlusskriterien die Krampfanfälle in der Studienpopulation durch die bereits vorhandene anfallssuppressive Therapie nicht vollständig kontrolliert wurde. Insgesamt erfolgte somit zu keinem Zeitpunkt der Studie eine Optimierung der Therapie, eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.“</i></p> <p>Anmerkung Orion: Das IQWiG verkennt in seiner Argumentation die Anwendungsrealität von Therapien bei TSC und demzufolge die praktischen Möglichkeiten zur Durchführung klinischer Studien. Die TSC ist durch eine Vielzahl von Anfallsarten geprägt, deren Verlauf und Schweregrad erheblich variieren können. Die epileptischen Anfälle im Zusammenhang mit TSC gelten als besonders therapieresistent gegenüber herkömmlichen antiepileptischen Therapien [2]. Wie in der Nutzenbewertung des IQWiGs richtig bemerkt, wird gemäß den Richtlinien der <i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) von einer pharmakoresistenten Epilepsie gesprochen, wenn Patienten trotz Behandlung mit zwei geeigneten antiepileptischen Medikamenten weiterhin Krampfanfälle erleiden [3]. Jedoch wird diese bestehende klinische Handlungsempfehlung</p>	

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt. Bei denjenigen Patienten, die nach zwei nicht erfolgreichen Therapieversuchen weiterhin unter epileptischen Anfällen leiden ist eine hochgradig individualisierte Therapie angezeigt. Eine vollständige Freiheit von Anfällen ist oft nicht erreichbar, weshalb die Reduzierung von Anfallsschwere und -häufigkeit als entscheidendes Therapieziel für TSC-Patienten gilt [4].</p> <p>Die Studie GWEP1521 schließt explizit Patienten mit gut dokumentierter, jedoch durch aktuell verfügbare antiepileptische Medikamente nicht vollständig kontrollierter Epilepsie ein. Die Patienten in der Studie wiesen eine Vielfalt an vorherigen Behandlungen sowie eine unterschiedliche Anzahl an zuvor verwendeten Antiepileptika auf. Während der Studie erhielten Patienten im Median drei antiepileptische Begleitmedikationen. Folglich ist davon auszugehen, dass alle Patienten zu Studienbeginn bereits von einer individuell optimierten, antiepileptischen Therapie profitierten. Zudem war während der gesamten Studiendauer die Verwendung von Notfallmedikation gestattet. Es muss angenommen werden, dass eine weitere Anpassung der Begleitmedikation während der Studiendauer nicht zu einer Anfallsfreiheit der bereits therapieresistenten Patienten geführt hätte. Zudem ist die Behandlung mit antiepileptischen Wirkstoffen</p>	<p>In der Studie war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie somit nicht umgesetzt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insbesondere in der initialen Behandlungsphase mit vermehrt auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert. Das Risiko für Nebenwirkungen steigt weiter, wenn mehrere Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kombiniert werden. Auch Arzneimittelinteraktionen sind gerade zu Beginn der Behandlung mit einem neuen antiepileptischen Wirkstoff stark zu berücksichtigen [5].</p> <p>Angesichts dieser Umstände erscheint es nicht sinnvoll, eine zusätzliche Anpassung der bereits im Vorfeld gut eingestellten antiepileptischen Medikation während der Studie vorzunehmen, wie es vom IQWiG gefordert wird.</p> <p>Im Gegenteil empfiehlt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in ihrem Leitfaden für die klinische Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von epileptischen Erkrankungen, dass antiepileptische Begleitmedikationen vor Beginn der Baseline-Periode optimiert und in einer konstanten Dosierung – auch während der Erhaltungsphase – verabreicht werden sollten [6]. Eine implizit von dem IQWiG geforderte kontinuierliche Umstellung und Anpassung der Begleitmedikation widerspricht somit direkt der Handlungsempfehlung der EMA. Für eine statistisch notwendige</p>	

Stellungnehmer: Orion Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studiengröße – speziell im Bereich der seltenen Erkrankungen – ist diese Forderung nicht mit vertretbarem Aufwand umsetzbar.</p> <p>Die Studie GWEP1521 bildet die Komplexität der beschriebenen therapeutischen Realität ab und bietet allen Patienten eine bestmögliche patientenindividuelle Versorgung. Aus Sicht von Orion ist die Studie somit auch zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und sollte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Cannabidiol durch den G-BA berücksichtigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre). [Zugriff: 12.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1023/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
2. Strzelczyk A, Grau J, Bast T, Bertsche A, Bettendorf U, Hahn A, et al. (2021): Prescription patterns of antiseizure drugs in tuberous sclerosis complex (TSC)-associated epilepsy: a multicenter cohort study from Germany and review of the literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*; 14(6):749-60.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. (2010): Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*; 51(6):1069-77.
4. Schubert-Bast S, Strzelczyk A (2021): Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord*; 14:17562864211031100.
5. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I (2015): A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open*; 5(6):e008298.
6. European Medicines Agency (EMA) (2010): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. [Zugriff: 12.03.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.

5.7 Stellungnahme von Frau Anna-Lena Friedo, Epilepsie Klinik Tabor, Bernau bei Berlin

Datum	21. März 2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex
Stellungnahme von	Anna-Lena Friedo; Epilepsie-Klinik Tabor, Bernau bei Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Epilepsie Klinik Tabor, Fr. Anna-Lena Friedo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich bin seit 2003 in der Epilepsieklinik Tabor im Bereich Epilepsie für Menschen mit Mehrfachbehinderung tätig. Seit 2018 leite ich diesen Bereich oberärztlich und betreue Patienten mit Mehrfachbehinderung und schweren pharmakoresistenten Epilepsien auch ambulant im Rahmen einer Er-mächtigungssprechstunde.</p> <p>Mit Besorgnis habe ich zur Kenntnis genommen, dass aktuell der Zusatznutzen von Cannabidiol/Clobazam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichs-therapie in Frage gestellt wird.</p> <p>Ich habe im Rahmen meiner Tätigkeit seit Jahren Cannabidiol als Epidyolex zulassungsgemäß angewendet und hierbei regelmäßig eine deutliche Verbesserung der Anfallsituation und auch der Lebensqualität meiner Patienten erreicht. Ein Wegfall dieser Behandlungsmöglichkeit wäre für diese Patienten eine Katastrophe.</p> <p>In der aktuell erschienenen S2k-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (AWMF-Registernummer 030/041) Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Gültigkeit bis 31.08.2028 wird unter Abschnitt 2.2.4.2 Pharmakotherapie/ Menschen mit Intelligenzminderung die Gabe von Can-Â-nabidiol in Kombination mit Clobazam bei Lennox-Gastaut-Syndrom, Dravet-Syndrom und Cannabidiol bei Tuberöse Skelorse-Komplex ausdrücklich empfohlen. (Seite 74/75)</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmerin werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Epilepsie Klinik Tabor, Fr. Anna-Lena Friedo

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Leitlinie ist die aktuell geltende Behandlungsempfehlung, welche auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Expertenkonsens beruht.</p> <p>Ich bitte Sie, diese Aspekte bei der mündlichen Anhörung zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Epilepsie Klinik Tabor, Fr. Anna-Lena Friedo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

S2k-Leitlinie „ Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (A WMF-Registernummer 030/041) Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

5.8 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. med. Felix von Podewils, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Datum	21.März.2023
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA Universitätsmedizin Greifswald Klinik für Neurologie Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich möchte mich bedanken für die Gelegenheit zur Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cannabidiol bei Patienten mit Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und Tuberöser Sklerose.</p> <p>Die Epileptologie Greifswald ist ein durch die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie zertifiziertes überregionales Epilepsiezentrum mit einem angeschlossenen Medizinischen Behandlungszentrum für Erwachsene mit Behinderungen (MZEB) mit epileptologischem Schwerpunkt. Im Epilepsiezentrum Greifswald werden jährlich etwa 200 stationäre Fälle mit entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (Developmental and Epileptic Encephalopathies, DEE) und etwa 350 ambulante Fälle in der Hochschulambulanz behandelt, im MZEB liegt die Zahl bei bis zu 1800 Fällen pro Jahr, ein Großteil dieser Patienten hat eine Epilepsie. Sowohl das Epilepsiezentrum als auch das MZEB stehen unter der Leitung des Verfassers der Stellungnahme, Professor Felix von Podewils, dessen klinischer und auch wissenschaftlicher Schwerpunkt in der Diagnostik und Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien liegt, so auch bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), Dravet-Syndrom (DS) und Tuberöse Sklerose (TSC), darüber hinaus hat der Zulassungsausschuss der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern dem Verfasser eine persönliche Ermächtigung zur Behandlung von Menschen mit komplexen Epilepsien bewilligt. Vor diesem Hintergrund liegt der vorliegenden Stellungnahme eine hohe fachliche Expertise zugrunde. Die in der folgenden</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme aufgeführten Daten spiegeln sowohl persönliche Erfahrungen des Verfassers im Umgang mit dem Wirkstoff Cannabidiol als auch Ergebnisse der Auswertung von Daten einer Kohorte von Patienten mit DS, LGS und TSC, die am Epilepsiezentrum Greifswald mit Cannabidiol behandelt wurden, wider. Die klinischen Verläufe und Charakteristika dieser Kohorte zeigen dabei eindeutig, dass vor Beginn der Therapie mit Cannabidiol trotz multipler medikamentöser Therapieversuche mit verschiedenen Wirkstoffen das Kriterium der Anfallsfrequenz nicht erreicht werden konnte, wodurch eindeutig die Pharmakoresistenz der eingeschlossenen Patienten in diesen speziellen Indikationen belegt ist. Ein Therapiewechsel vor Einschluss in die Studie bedeutet somit bei Patienten in der letzten Therapielinie keine Optimierung. Die patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie plus Placebo Kontrollgruppe (PIAT + Placebo) bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) adäquat ab, daher sind die Studien für die Nutzenbewertung geeignet. Auf diesen Aspekt soll in der Stellungnahme gezielt eingegangen werden.</p> <p>Allgemeine klinisch-epileptologische Aspekte bei Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und Tuberöse Sklerose Komplex</p> <p>Das Dravet-Syndrom, das Lennox-Gastaut-Syndrom und auch die Tuberöse Sklerose mit Epilepsie zählen zu den DEE. Ätiologisch liegt dem Dravet-Syndrom in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Veränderung im <i>SCN1A-Gen</i> zu Grunde, das für einen spannungsabhängigen Natriumkanal kodiert. Ebenso können bei der Tuberösen Sklerose gezielt</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mutationen im <i>TSC1</i>- oder <i>TSC2</i>-Gen nachgewiesen werden und auch beim LGS sind verschiedene genetische Varianten in den meisten Fällen nachweisbar. Gekennzeichnet sind alle drei Syndrome allgemein durch eine generalisierte Störung der cerebralen Funktionen (Enzephalopathie) mit variabler geistiger/kognitiver Entwicklungsstörung und dem Auftreten unterschiedlicher Anfallsformen mit altersabhängiger Variabilität und Dynamik. Hierzu gehören sowohl fokale als auch generalisierte Anfälle, u.a. Absencen, tonische Anfälle, generalisierte tonisch-klonische Anfälle, myoklonische Anfälle, atonische Anfälle und fokale Anfälle.</p> <p>Dass unterschiedlichen Anfallsformen auch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen, muss bei der Auswahl der Wirkmechanismen der Anfallssuppressiva (ASM) berücksichtigt werden. Gängige pathophysiologische Mechanismen bisheriger ASM sind u.a. die Wirkung über spannungsabhängige Natriumkanäle, präsynaptische Calciumkanäle, postsynaptische GABA-Rezeptoren, postsynaptische AMPA-Rezeptoren, postsynaptische T-Typ-Calciumkanäle sowie präsynaptische SV2A-Membranen [1]. Spezifisch beim Dravet-Syndrom ist darüber hinaus die Tatsache, dass bei Nachweis der sehr häufig auftretenden Loss-of-function Mutationen im <i>SCN1A</i>-Gen der Einsatz klassischer Natriumkanalblocker kontraindiziert ist, was das therapeutische Spektrum deutlich eingeschränkt. Hierzu gehören beispielsweise die in der Epileptologie oftmals eingesetzten Wirkstoffe Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin sowie auch Phenytoin.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insbesondere generalisierte tonisch-klonische Anfälle und tonische Sturzanfälle sowie auch Status epileptici gehen mit einem äußerst hohen Risiko für die Patienten einher und sind insbesondere bei DS mit einem sehr hohen SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) Risiko assoziiert. Die Rate der frühzeitigen Mortalität liegt bei Patienten mit DS bei 21% [2], wobei davon 49% an einem SUDEP versterben und 32% an einem Status epilepticus [2]. Liegt die SUDEP Rate bei Erwachsenen mit Epilepsie insgesamt bei 1,0 pro 1000 Personen/Jahr, ist die Rate bei pharmakoresistenter Epilepsie mit bis zu 5,94 pro 1000 Personen/Jahr deutlich höher und bei Patienten mit DS mit 9,32 pro 1000 Personen/Jahr massiv erhöht [2,3].</p> <p>Die genannten Aspekte machen deutlich, dass es sich um relativ seltene, hoch komplexe und in ihrem klinischen Erscheinungsbild sehr variable Epilepsiesyndrome handelt. Bei der Wahl einer geeigneten Therapie ergibt sich dabei insofern ein Dilemma, dass ASM, die bei Patienten mit DS, LGS und TSC eingesetzt werden, über multiple Wirkmechanismen verfügen müssen, um gegen unterschiedlichen Anfallsformen zu wirken. Im Gegenzug stehen uns aber beispielsweise mit Carbamazepin und Lamotrigin Wirkstoffe bei Patienten mit Dravet-Syndrom nicht zur Verfügung, die bei pharmakoresistenter Epilepsie sonst häufig eingesetzt werden. Zur effektiven Anfalls- und Risikoreduktion müssen daher oftmals verschiedene Wirkstoffe gleichzeitig eingesetzt werden, was wiederum das Risiko für Interaktionen sowie Störwirkungen der Medikation deutlich erhöhen und damit die Lebensqualität der Patienten entscheidend vermindern kann.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bekannt ist zudem eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der eingesetzten ASM und dem Ausmaß an kognitiven Defiziten [4]. Insbesondere im Bereich der exekutiven Funktionen, aber auch der Gedächtnisleistungen ist eine signifikante Abnahme ab dem dritten ASM in Kombination nachweisbar, was bei in dieser Patientengruppe ohnehin bestehenden kognitiven Einschränkungen gravierende Auswirkungen auf die potentielle Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die Möglichkeiten der sozialen Teilhabe haben kann.</p> <p>Anfallssuppressiva bei Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und Tuberöse Sklerose Komplex</p> <p>Die genannten Aspekte machen deutlich, dass die Auswahl einer medikamentösen Therapie bei DS, LGS und TSC nicht vergleichbar ist mit anderen Epilepsiesyndromen. Bei fokalen Epilepsien nimmt die Chance auf Anfallsfreiheit ab dem dritten medikamentösen Therapieversuch deutlich ab, daher ist Pharmakoresistenz definiert als das Versagen von zwei adäquat eingesetzten und ausreichend dosierten ASM in Mono- oder Kombinationstherapie [5]. Somit stehen hier auch klare Leitlinienempfehlungen zur Ersttherapie sowie zu alternativen Therapien zur Verfügung [6]. Diese Daten sind auf DS-, LGS- und TSC-Patienten jedoch nicht ohne Weiteres übertragbar, hier ist das klinische Bild oftmals vielfältiger und die Auswahl medikamentöser Wirkstoffe richtet sich nach den auftretenden Anfallsformen und den damit verbundenen Einschränkungen und Risiken. Dies hat zur Folge, dass häufig viele Therapieversuche nötig sind und letztendlich in den meisten Fällen eine</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination aus drei und mehr ASM erforderlich ist, um einen individuell definierten optimalen Zustand zu erreichen. Oftmals kann mit dieser patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT) nicht vollständige Anfallsfreiheit erreicht werden, sondern häufig nur die Reduktion gefährlicher und einschränkender Anfallsformen wie bspw. tonischer Sturzanfälle oder nächtlicher generalisierter tonisch-klonischer Anfälle.</p> <p>Die Auswertung eigener Daten von 33 Patienten, die mit Cannabidiol in der Indikation DS, LGS und TSC behandelt wurden, zeigte, dass vor Beginn der Therapie im Mittel 11 andere ASM (4-18 ASM) erfolglos eingesetzt wurden und die Patienten zu Beginn der Therapie eine Kombination aus im Mittel vier verschiedenen ASM hatten (2-6 ASM).</p> <p>Die genannten Ausführungen legen nahe, dass die Entwicklung und der Einsatz von Wirkstoffen mit multiplen Wirkmechanismen aus mehrererlei Hinsicht vorteilhaft und wünschenswert ist. In erster Linie wirken diese Wirkstoffe gegen verschiedene Anfallsformen und können damit als „Breitband-Anfallssuppressiva“ eingeordnet werden. Darüber hinaus verringert sich dadurch die Anzahl der zugleich eingesetzten ASM, oftmals können andere ASM sogar ausgeschlichen werden, wodurch die Drug Load insgesamt abnimmt. Hinzu kommen jedoch auch ganz wesentliche medizinische und auch sozialmedizinische Aspekte mit großer Relevanz. So kann durch die Verringerung einer Polytherapie das Risiko für das Auftreten unerwünschter Störwirkungen und auch Interaktionen der ASM mit anderen ASM / Medikamenten vermindert</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden, darüber hinaus verringert sich auch das Risiko medikamenteninduzierter kognitiver Einschränkungen.</p> <p>Als problematisch im klinischen Alltag erweist sich die Tatsache, dass in anderen Indikationen (z.B. bei fokalen Epilepsien) zugelassene und etablierte ASM keine spezifische Zulassung und auch keine hochwertige Evidenz aus klinischen Studien für die Indikation DS, LGS und/oder TSC haben. Vor diesem Hintergrund können nicht-indikationsspezifische ASM, die in anderen epileptologischen Indikationen teilweise sehr breit eingesetzt werden, bei DS, LGS und TSC nicht sinnvoll als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden. Darüber hinaus schränken die absolute Pharmakoresistenz, das sehr variable klinische Erscheinungsbild mit individuell angepassten Kombinationen verschiedener ASM und auch die Seltenheit der hoch komplexen Syndrome die syndrom-spezifische Vergleichbarkeit medikamentöser Therapien maßgeblich ein. Der Vergleich neuer Wirkstoffe mit einer etablierten und zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht zielführend (siehe letzter Absatz).</p> <p>Cannabidiol als innovativer Therapieansatz: Wirkmechanismus und klinische Aspekte</p> <p>Mit Cannabidiol steht nun seit 2019 ein in der Epileptologie neuer Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus als innovativer Therapieansatz zur Verfügung. Cannabidiol wirkt anfallssuppressiv unter anderem über eine direkte und indirekte Verminderung des präsynaptischen Calcium-Einstroms, letztere durch eine Antagonisierung des G-Protein gekoppelten Rezeptors 55 (GPR55), und durch eine Erhöhung der</p>	<p>Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose darstellen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>extrazellulären Adenosinkonzentration, darüber hinaus vermindert Cannabidiol direkt den postsynaptischen Natrium-Einstrom und den postsynaptischen Calcium-Einstrom durch Hemmung der Aktivität des TRPV1 Rezeptors [7,8].</p> <p>Die Wirkung über verschiedene Wirkmechanismen erklärt auch die Wirksamkeit des Cannabidiols gegenüber unterschiedlichen Anfallsformen. Die Auswertung eigener Greifswalder Daten zeigt, dass die zusätzliche Eindosierung von Cannabidiol bei Patienten mit DS, LGS und TSC nach einem Follow-up von mindestens 12 Monaten anhaltend eine deutliche Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle, generalisierter tonisch-klonischer Anfälle und tonischer (Sturz-) Anfälle bringt und darüber hinaus auch gegenüber myoklonischen Anfällen und atypischen Absencen wirksam ist. Gerade nächtliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle konnten deutlich gesenkt werden, wodurch das Risiko eines SUDEP insbesondere bei DS-Patienten erheblich abnimmt. Cannabidiol kann darüber hinaus hervorragend mit anderen etablierten Wirkmechanismen kombiniert werden, so beispielsweise mit Natriumkanalblockern (z.B. Lamotrigin) oder SV2A-modulierenden Wirkstoffen (z.B. Levetiracetam).</p> <p>In der Auswertung der Greifswalder Patientenkohorte ergab sich darüber hinaus ein weiterer, klinisch wichtiger Aspekt. So konnten nach Erreichen der Erhaltungsdosis des Cannabidiol bei 70% der Patienten mindestens ein anderes ASM abgesetzt, bei 50% mindestens zwei andere ASM reduziert oder abgesetzt werden.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entscheidend sind jedoch auch Effekte über die eigentliche Wirkung auf die Anfallsfrequenz hinaus. So zeigte sich in der Auswertung der Daten der Greifswalder Kohorte unter der Behandlung mit Cannabidiol bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine deutliche Verbesserung des psychobehavioralen Verhaltens. Der Clinical Global Improvement Score, erhoben mittels einer 7-stufigen Likert Skala (1 - very much improved; 7 – very much worsed), lag im Mittel bei 2, was für eine deutliche Besserung des psychobehavioralen Verhaltens spricht. Konkret besserten sich vor allem die Vigilanz, das psychomotorische Tempo und die Alertness. Dieser klinische Effekt war umso ausgeprägter, je schlechter das Ausgangsniveau der Patienten war und je mehr Begleit-ASM nach Eindosierung des Cannabidiol reduziert oder abgesetzt werden konnten. Bei Patienten, bei denen EEG-Verlaufsuntersuchungen durchgeführt wurden, war als elektrophysiologisches Korrelat für diesen Effekt eine Abnahme der enzephalopathischen Veränderungen nachweisbar. Für die Patienten selbst bedeutet die Kombination aus Rückgang der Anfallsfrequenz / Anfallsreduktion und Besserung des psychobehavioralen Verhaltens deutlich höhere Chancen auf soziale Teilhabe, Knüpfung sozialer Kontakte und am Ende einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität. Kürzlich publizierte Studien konnten zeigen, dass dieser Effekt über einen langen Zeitraum konstant ist [9]. Der Anteil der Patienten der Greifswalder Kohorte, bei denen die Behandlung mit Cannabidiol hingegen abgebrochen werden musste, liegt im 1-stelligen Prozentbereich, hier halten sich Nebenwirkungen (insbesondere</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Müdigkeit und Diarrhoe) sowie eine nicht ausreichende Wirksamkeit die Waage.</p> <p>Fallbeispiel aus der Greifswalder Kohorte</p> <p>Zur Veranschaulichung und stellvertretend für die überwiegenden Mehrzahl der Patienten unserer Kohorte, die mit Cannabidiol behandelt wird, möchte ich den Fall einer jetzt 36-jährigen Patientin mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom anführen. Die Geburt und die frühkindliche Entwicklung der Patientin verliefen unauffällig, die Epilepsie begann im 5. Lebensjahr, etwa zur gleichen Zeit wurden eine Sprachentwicklungsstörung und dann im 10. Lebensjahr eine schwere allgemeine Lernstörung diagnostiziert. Ätiologisch liegen eine bilaterale Bandheterotopie und eine schwere Gyrierungsstörung vor. Die Patientin besuchte eine Förderschule und später nach Abschluss eine Behindertenwerkstatt und lebt in einer Pflegeeinrichtung. Im Jahr 1999 wurde ein Vagus-Nerv-Stimulator implantiert, der jedoch 2008 aufgrund fehlender Wirksamkeit wieder explantiert wurde.</p> <p>Im Jahr 2021 wurde Cannabidiol in Kombination mit Clobazam eidosiert. Zu diesem Zeitpunkt bestand zusätzlich eine Einstellung auf Valproat (1000 mg/d), Lamotrigin 100 mg/d und Perampanel 8 mg/d. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden insgesamt <u>19 verschiedene ASM</u> eingesetzt, teilweise in <u>Kombination von bis zu fünf ASM</u> gleichzeitig, die jedoch aufgrund von Störwirkungen und/oder fehlender Wirksamkeit wieder abgesetzt wurden. Insgesamt wurden bei der Patientin vier Anfallsformen beschrieben (atonische Anfälle, rechts klonische Anfälle,</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>axial tonische Anfälle und Atypische Absencen), wobei zum Zeitpunkt des Therapiebeginns vor allem atonische Anfälle (3/Woche), axial tonische Anfälle (10/Monat) und atypische Absencen (5/Tag) im Vordergrund standen. Das EEG zeigte ein schweres enzephalopathisches Bild mit eingelagerten Gruppen generalisierter Slow-spike waves. Durch die Eindosierung von Cannabidiol mit einer Tagesdosis von 800 mg/Tag in Kombination mit Clobazam 5 mg/Tag konnte die Frequenz der tonischen Anfälle von 10 auf 3 pro Monat reduziert werden, atonische Anfälle und atypische Anfälle traten bis zum letzten Follow-up nach 30 Monaten nicht mehr auf.</p> <p>Nach 12 Monaten konnte dann Perampanel reduziert und nach 6 Monaten vollständig abgesetzt werden. Auffallend war im Verlauf eine deutliche Besserung der Vigilanz, die Patientin war wacher und nahm intensiver am Leben in der Einrichtung teil und konnte so auch vermehrt soziale Kontakte knüpfen. Die zuvor oft beobachteten Verhaltensstörungen, insbesondere impulsive Ausbrüche, nahmen deutlich ab. Die Lebensqualität und die Führbarkeit der Patientin besserten sich merklich, zuletzt konnte sie im Jahr 2022 nach vielen Jahren zum ersten Mal das Weihnachtsfest wieder bei Ihrer Familie verbringen.</p> <p>Dieser Fall veranschaulicht in beeindruckender Weise das komplexe klinische Bild epileptischer Enzephalopathien mit unterschiedlichen Anfallsformen, daraus resultierender Polypharmazie mit Störwirkungen (Verhaltensstörungen, Vigilanzstörungen) und psychosozialer Aspekte sowie die positiven Effekte des Cannabidiols (in Kombination mit</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Clobazam) auf Anfallsfrequenz, Drug Load sowie Kognition und Verhalten.</p> <p>Zusammenfassung und Empfehlung</p> <p>Ich möchte abschließend verschiedene Aspekte meiner Ausführungen zusammenfassen. Bei dem Dravet-Syndrom, dem Lennox-Gastaut-Syndroms und dem Tuberöse Sklerose Komplex handelt es sich um vergleichsweise seltene epileptische Enzephalopathien mit multiplen Anfallsformen und einer variabel ausgeprägten kognitiven Entwicklungsstörung. Aufgrund der hohen Pharmakoresistenzrate ist in der überwiegenden Zahl der Fälle eine langjährige Suche nach einer optimalen Therapie erforderlich. Die Therapieziele werden individuell definiert, wobei die Reduktion der Anfallsfrequenz / die Anfallsfreiheit nicht das einzige Kriterium eines Therapieerfolges darstellt, sondern der Erhalt/die Verbesserung der Lebensqualität und der kognitiven Leistungsfähigkeit ein ebenso wichtiges Zielkriterium sind. Beim Dravet-Syndrom ist der Nachweis der sehr häufig auftretenden loss-of-function Mutation im <i>SCN1A-Gen</i> dazu, dass gängige Anfallssuppressiva (Natriumkanalblocker) kontraindiziert sind, was das Spektrum medikamentöser Wirkstoffe entscheidend eingegrenzt. Darüber hinaus erhöht bei allen drei Epilepsiesyndromen, insbesondere aber beim Dravet-Syndrom, die Schwere der Anfälle das Risiko eines plötzlichen unerwarteten Todes bei Epilepsie (SUDEP), daher handelt es sich um ein hochgefährdetes Patientenlientel. Zur effektiven Behandlung ist zumeist eine Kombination aus mehreren Anfallssuppressiva erforderlich,</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>was jedoch häufig wiederum zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie auch zu pharmakologischen und pharmakodynamischen Nachteilen führt.</p> <p>Cannabidiol wirkt hingegen über verschiedene Mechanismen und stellt vor diesem Hintergrund einen neuen innovativen Therapieansatz dar. Die Auswertung eigener Daten zeigte, dass durch die Eindosierung von Cannabidiol die Anfallsfrequenz bei einem Großteil der Patienten trotz der multiplen Pharmakoresistenz deutlich reduziert werden konnte, bis hin zur Anfallsfreiheit. Insbesondere tonische Sturzanfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle konnten in dieser Patientengruppe effektiv behandelt werden, wodurch das individuelle Risiko, einschließlich SUDEP, entscheidend reduziert werden konnte. Darüber hinaus ermöglicht die gute klinische Wirksamkeit des Cannabidiols auf die Anfallsfrequenz eine Reduktion der anfallssuppressiven Begleitmedikation, wodurch wiederum eine Reduktion der Drug Load möglich ist. Möglicherweise als eigenständiger Effekt des Cannabidiols, aber auch durch die Reduktion der Drug Load insgesamt kann ein Rückgang des enzephalopathischen Bildes gezeigt werden, was wiederum zu einer deutlichen Besserung der individuellen kognitiven Leistungsfähigkeit und des psychobehavioralen Verhaltens des Patienten führen kann.</p> <p>Diese genannten Effekte können zwar bei verschiedenen anderen Anfallssuppressiva gelegentlich ebenso beobachtet werden, neuartig ist im Fall von Cannabidiol jedoch die Tatsache, dass dieser Effekt bei einem Großteil der Patienten unter der Therapie mit einem neuen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anfallssuppressivum beobachtet wird. Auch in der Gruppe von Patienten mit epileptischen Enzephalopathien besteht das therapeutische Konzept nicht vorrangig darin, die Anfallsfrequenz zu senken bzw. Anfallsfrequenz zu erreichen, entscheidendes Therapieziel ist auch die Verbesserung der Lebensqualität und die Erhöhung der Chance auf soziale Teilhabe, was sowohl den familiären Bereich und soziale Kontakte umfasst als auch die Betreuungssituation/berufliche Situation. Dass dies nicht nur in Einzelfällen möglich ist, zeigen neben persönlichen Erfahrungen auch die Daten der Auswertung der Greifswalder Kohorte.</p> <p>Abschließend bleibt festzuhalten, dass der Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht nur die Anfallsfrequenz, sondern auch die individuellen psychosozialen Aspekte sowie die kognitive Leistungsfähigkeit berücksichtigen sollte. Beim Dravet-Syndrom, beim Lennox-Gastaut-Syndrom sowie bei der Epilepsie im Rahmen eines Tuberoöse Sklerose Komplexes handelt es sich um multipel pharmakoresistente Epilepsie-Syndrome, für andere unspezifische Anfallssuppressiva besteht in dieser spezifischen Indikation keine klare Evidenz, Leitlinienempfehlungen für Stufentherapien stehen nicht zur Verfügung oder sind unzureichend. Die patientenindividuelle anfallssuppressive Kombinationstherapie, die in den Studien zu Cannabidiol (PIAT plus Placebo) fortgeführt wurde, bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bei diesen seltenen und sehr spezifischen Indikationen (DS, LGS und TSC) adäquat ab. Es handelt sich bei diesen Populationen um pharmakoresistente Patienten, bei denen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ein weiterer Therapiewechsel keinen zusätzlichen Vorteil im Sinne der Optimierung der Therapie verspricht. Daher sind die Cannabidiolstudien (PIAT plus Cannabidiol vs. PIAT plus Placebo) sachgerecht für die Zwecke der Nutzenbewertung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA, Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Epilepsiezentrum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Morano A et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:381-396.
2. Shmueli S et al. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016
3. DeGiorgio CM et al. Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol* 2017;21:8:473.
4. Witt JA et al. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(11):1954-9.
5. Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1:069-1.077.
6. Holtkamp M et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
7. Martínez-Aguirre C, et al. Targeting Endocannabinoid System in Epilepsy: For Good or for Bad *Neuroscience* 2022;482:172–185.
8. Morano A, et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:381–396
9. Patel AD, 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;62:2228–2239

5.9 Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	20.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol/Epidyolex® (Verfahren 2023-12-01-D-1017)
Stellungnahme von	BPI e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet C (Tuberöse Sklerose) mit der Verfahrensnummer 2023-12-01-D-1017.</p> <p>Bei der tuberösen Sklerose (TSC) handelt es sich um eine seltene , genetisch bedingte Erkrankung, die durch die Bildung von Tumoren in verschiedenen Organsystem charakterisiert ist. Bei den meisten Patienten treten als Folge der Tumore Epilepsien auf, die sich in häufigen, therapierefraktären epileptischen Krampfanfällen äußern. Die Behandlung der Krampfanfälle gestaltet sich schwierig, da die meisten Patienten theraperefraktäre Krampfanfälle gegenüber den verfügbaren antiepileptischen Medikamenten aufweisen.</p> <p>Cannabidiol ist u.a. zugelassen als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem TSC.</p> <p>Cannabidiol hat eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, hier der Indikation TSC. Der Wirkstoff Cannabidiol wurde in Deutschland am 15.10.2019 erstmalig in Verkehr gebracht, wobei die Zulassungserweiterung für TSC im Jahr 2021 erfolgte. In der Indikation TSC hat Cannabidiol einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit dem Beschluss vom 04. November 2021 erhalten. Im Jahr 2023 wurde aufgrund der Überschreitung der 30 Mio-Euro-Umsatzgrenze gemäß § 35a SGB V eine weitere Bewertung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Cannabidiol durch den G-BA veranlasst. Für diese Bewertung hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:</p> <p>„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH).“</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kritisiert in der Nutzenbewertung im Wesentlichen die Herangehensweise des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Operationalisierung der zVT. Da diese Operationalisierung als nicht sachgerecht empfunden wird, findet keine inhaltliche Diskussion und Bewertung in Bezug auf die Wirksamkeit von Cannabidiol als Zusatztherapie bei der Behandlung der Krampfanfälle in Verbindung mit TSC statt.</p> <p>Aus Sicht des BPI wird in der Nutzenbewertung vernachlässigt, dass es sich bei Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit TSC um eine vulnerable pädiatrische Patientengruppe handelt, die dringend auf neue, innovative therapeutische Optionen angewiesen ist, da die Erkrankung durch eine refraktäre Epilepsie charakterisiert ist. Bislang verfügbare antiepileptische Medikamente haben sich in der Vergangenheit als nur</p>	

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begrenzt wirksam zur Vermeidung von Krampfanfällen erwiesen. Die Überschreitung der 30 Mio-Euro-Umsatzgrenze von Cannabidiol lässt den Schluss zu, dass mit der Zulassungserweiterung im Jahr 2021 ein neuer Wirkstoff mit einem neuen Wirkmechanismus für diese Indikation eingeführt worden ist, der zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Situation der Patienten mit TSC beigetragen hat.</p>	
<p>Sachgerechte Umsetzung der zVT</p> <p>Der G-BA hat bei der Festlegung der zVT eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die sich idealerweise in Form einer Multikomparatorstudie umsetzen lässt. Eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie wird nicht als sachgerechte Umsetzung der zVT beschrieben, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine Ausnahme von dieser Festlegung liegt damit vor, wenn keine Option einer Optimierung besteht – die Fortführung der bestehenden antiepileptischen Therapie ist von der zVT dann abgedeckt.</p> <p>Der pU hat im Dossier zu Cannabidiol dargelegt, warum die in die Studie GWEP1521 eingeschlossenen Patienten als nicht mehr optimierbar anzusehen sind. In dieser Indikation existiert keine eindeutige Therapiekaskade mit einer systematischen Abfolge von antiepileptischen Medikamenten. Vielmehr hat sich gezeigt, dass die Patienten mit sehr individuellen Kombinationen von antiepileptischen Medikamenten bei Studieneinschluss versorgt worden sind. Die Mehrzahl der Patienten wurde bei Studieneinschluss bereits mit einer Polypharmakotherapie</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramaten, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid bestimmt.</p> <p>In der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie somit nicht umgesetzt.</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Median 4 Antiepileptika) vorbehandelt und aktuell mit im Median 3 Antiepileptika behandelt, entsprechend einer medianen Gesamtanzahl von 7 Antiepileptika in der Historie und/oder der Begleitmedikation. Trotz dessen traten weiterhin Krampfanfälle bei den Patienten auf. Innerhalb der Kontrollgruppe der Studie GWEP1521 hatten 100 % der Patientenpopulation ≥ 2, 93,4 % bereits ≥ 3 und 85,5 % sogar ≥ 4 fehlgeschlagene Therapien (vorherige + aktuelle) erhalten. Bei mehr als 2 fehlgeschlagenen Therapien ist gemäß der Studie von Kwan 2010 nicht davon auszugehen, dass mit einer weiteren Therapieversuch noch eine Verbesserung zu erwarten ist. Dieser Schwellenwert wurde bei der Mehrheit der Patienten überschritten.</p> <p>Es gehört zum Krankheitsbild der Epilepsie bei TSC, dass die Patienten trotz einer Vielzahl an Therapieversuchen immer noch häufige Krampfanfälle aufweisen.</p> <p>Aus Perspektive des BPI ist es unverständlich, dass die Frage der Erfüllung der Kriterien der zVT hinsichtlich der Optimierung in der Nutzenbewertung nur oberflächlich diskutiert worden ist, weil hiervon die Akzeptanz der Studiendaten für die Zwecke der Nutzenbewertung abhängig ist. Die vom pU vorgelegten Daten zeigen, dass Cannabidiol bei Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit dem TSC zu einer signifikanten Reduktion der Anfallshäufigkeit und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes führt. Es ist im Interesse der Patienten, diese Vorteile von Cannabidiol gegenüber einer patientenindividuellen Therapie näher zu untersuchen.</p>	

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Ergebnis der Nutzenbewertung hängt somit im Wesentlichen davon ab, ob angenommen werden kann, dass die in die Studien eingeschlossenen Patienten als nicht mehr optimierbar anzusehen sind. In diesem Falle wäre die Fortführung der bestehenden Therapie ausreichend, um die zVT Kriterien zu erfüllen, sodass die vom pU vorgelegte Studie GWEP1521 mit einer patientenindividuellen Therapie und Placebo-Kontrolle die zVT adäquat umsetzt.</p>	
<p>Zusammenfassung</p> <p>Der pU hat in der Neubewertung zu Cannabidiol nach Überschreiten der 30 Mio-Euro-Umsatzgrenze ein Dossier vorgelegt, in der eine Studie präsentiert wurde, welche die zVT des G-BA erfüllt, da eine Patientenpopulation untersucht wird, die nicht mehr optimiert werden kann – die Weiterführung der bestehenden anfallssuppressiven Therapie ist damit von der zVT abgedeckt. Dazu wurden Analysen dargestellt, die zeigen, dass die Patienten eine Polypharmakotherapie erhalten haben und mehr als 80 % der betrachteten Population bereits mit mehr als 2 Therapien behandelt worden sind. Unter diesen Bedingungen dient die Placebo-Kontrolle nur der Verblindung, wohingegen die Patienten bereits mit einer optimierten patientenindividuellen Therapie behandelt worden sind. Eine Änderung der Therapie in Form eines „trial and error“ Verfahrens stellt keine Optimierung der Therapie dar und ist für eine randomisiert kontrollierte Studie ein ungeeignetes Vorgehen, da der experimentelle Charakter einer solchen Studie, der kontrollierte</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedingungen voraussetzt, damit verloren geht. Zudem wäre diese Vorgehensweise auch ethisch fragwürdig, da den Patienten in diesem Fall in der aktiven Kontrollgruppe keine erfolgversprechende Therapie angeboten werden könnte, wohingegen die Patienten im Verum-Arm eine Zusatztherapie mit bekannter Wirksamkeit erhielten.</p> <p>Der BPI vertritt die Auffassung, dass die zVT sachgerecht abgebildet worden ist, weil die Studienpopulation nach Maßgabe der Ärzte bereits bestmöglich behandelt worden ist, und dass die Studiendaten der Studie GWEP1521 für die Zwecke der Nutzenbewertung herangezogen werden müssen.</p>	

5.10 Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol (Epidyolex)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Cannabidiol (Epidyolex) von Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Cannabidiol ist unter anderem zugelassen als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patient:innen ab 2 Jahren. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2021 sah der G-BA hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die neue Bewertung legt der G-BA eine patient:innenindividuelle Therapie von mehreren Arzneimitteltherapien fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine verwertbaren Studien vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Datum	20.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol - 2023-12-01-D-1016 und Cannabidiol - 2023-12-01-D-1017 und Cannabidiol - 2023-12-01-D-1015
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Lennox-Gastaut-Syndrom, das Dravet-Syndrom und die Tuberöse Sklerose sind seltene und in aller Regel schwer verlaufende, äußerst therapierefraktäre Epilepsiesyndrome, die im Säuglings-/Kleinkindesalter beginnen und sich über die gesamte Lebensdauer erstrecken (Wallace et al. 2016, Verrotti et al. 2018, Schubert-Bast und Strzelczyk 2021). Während es sich bei dem Dravet-Syndrom und der Tuberösen Sklerose um genetische Entitäten (Gataullina und Dulac 2017) handelt, stellt das Lennox-Gastaut-Syndrom ein Epilepsiesyndrom dar, das ätiologisch heterogen ist. Alle drei Syndrome vereint eine hohe Anfallslast mit einer Vielzahl verschiedener Anfallsarten mit Bewusstseinsverlust und Stürzen. Die Anfälle gehen mit einem hohen Verletzungspotential einher bis hin zum "sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)". Zudem besteht eine starke Neigung zum Status epilepticus. Daraus resultiert eine deutlich erhöhte Mortalität sowohl bei Kindern wie Erwachsenen mit insgesamt verminderter Lebenserwartung. Die epileptischen Anfälle sind in der Regel mit einer relevanten Komorbidität assoziiert, die eine körperliche und geistige Behinderung umfasst.</p> <p>Ein Charakteristikum dieser Epilepsiesyndrome ist deren äußerst schwierige Therapierbarkeit der Anfälle. Mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapeutika ist eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit und</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anfallsschwere nur schwer und selten möglich. Anfallsfreiheit als oberstes Ziel der Epilepsitherapie ist in diesen Epilepsiesyndromen mit derzeitigen Mitteln leider kein realistisches Therapieziel. Allein dieser Grund belegt den großen Bedarf an neuen Therapieformen bei Lennox-Gastaut-Syndrom, tuberösen Sklerose und Dravet-Syndrom.</p> <p>Wie bei den übrigen Epilepsien ist die Therapie bei den drei genannten Epilepsiesyndromen hoch individuell zu gestalten. Eine Hierarchisierung verschiedener zur Verfügung stehender Antiepileptika oder gar eine Standardtherapie bzw. standardisierte Therapiekaskaden lassen sich derzeit nicht definieren. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen lassen sich bei den Betroffenen nicht von vornherein vorhersagen. Da die Wirksamkeit der bisherigen Anfallssuppressiva bei diesen Epilepsien begrenzt ist, verbleibt nur eine kleine Gruppe von Patienten dauerhaft auf einem Anfallssuppressivum, das überzeugend eine persistierende Wirkung in dem individuellen Fall gezeigt hat.</p> <p>Die Chancen eine vom IQWiG vorgeschlagene „Multi-Komparator-Studie“ im Bereich dieser seltenen Erkrankungen zur Feststellung eines Zusatznutzens durchzuführen, erscheinen gering, da die Rekrutierung einer genügend großen Anzahl an Betroffenen in solch eine Studie nur schwerlich gelingen würde. In diesem Zusammenhang ist die äußerst breit gefasst vorgeschlagene ZVT insbesondere bei LGS und tuberöser Sklerose bezüglich einiger Substanzen wenig evidenzbasiert und auch</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>außerhalb der jeweiligen Zulassung. Mehrere Präparate können bei den drei Syndromen zu Zunahme der Anfälle führen und sind kontraindiziert, was die Auswahl der Präparate dezimiert. Sollte sich dennoch für ein „patientenindividuell antiepileptische Zusatztherapie“ als Vergleichsarm entschieden werden, sollten in diesem Fall auch eine Dosisanpassung der bisherigen Therapie als eine mögliche Form der Intervention zugelassen werden.</p> <p>Als Konsequenz der oben genannten individualisierten Epilepsitherapie wurden am 25.04.2013 Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) (www.dgfe.org) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Anfallssuppressiva veröffentlicht. Die Grundzüge dieser Empfehlungen lassen sich auch auf das Lennox-Gastaut-Syndrom, die tuberöse Sklerose und das Dravet-Syndrom anwenden. Die DGfE schlägt auch hier vor, bei der Bewertung neu zugelassener Anfallssuppressiva durch den G-BA einen Nutzen und Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patientinnen und Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde.</p> <p>Letztendlich können dann erst mehrjährige Beobachtungen in der unkontrollierten Postmarketing-Phase den klinischen Mehrwert hinsichtlich Wirkung und Sicherheit verlässlicher darstellen.</p> <p>Cannabidiol wurde beim Lennox-Gastaut und Dravet-Syndrom als adjuvante Therapie in Kombination mit Clobazam und bei tuberöser</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sklerose als adjuvante Therapie zugelassen. Der Wirkmechanismus legt allerdings nahe, dass Cannabidiol auch bei anderen Epilepsieformen wirken könnte. Die vorgelegten Zulassungsstudien haben aus Sicht der DGfE im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit der Ergebnisse kritisch zu würdigende methodische Charakteristika. Dazu gehören eine relativ kurze Studiendauer von 14 Wochen, 50 %ige Responderrate als Outcome-Parameter, mit Abstrichen auch hier Placebo als Vergleichsarm und die Bestimmung der Anfallsfrequenz mithilfe einer Anfallszählung durch den Patienten selbst oder deren Umgebung (Cook et al. 2013). Da nach derzeitigem Wissensstand Anfallsfreiheit kein realistisches Therapieziel bei den genannten Epilepsiesyndromen ist, stellt allerdings neben der prozentualen Reduktion von epileptischen Anfällen die Messung der Tage ohne konvulsive Anfälle und die Fokussierung auf verletzungssträchtige konvulsive Anfälle mit Sturzfolge eine realistische Beschreibung der möglichen Wirksamkeit von Therapeutika beim Lennox-Gastaut-Syndrom, der tuberösen Sklerose und dem Dravet-Syndrom dar. Daneben ist berechtigterweise die Messung der Lebensqualität ein wichtiger Parameter bei der Evaluierung der Therapie.</p> <p>Trotz o.g. Kritikpunkte sind die DGfE und DGN der Meinung, dass die vorliegenden Studien belegen, dass Cannabidiol in der individualisierten Therapie des Lennox-Gastaut-Syndrom, der tuberösen Sklerose und dem</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dravet-Syndrom einen klinischen Mehrwert haben kann und sehen seinen Nutzen zunächst als durch die Zulassungsstudien belegt an.</p> <p>Die DGfE bietet erneut eine konstruktive Zusammenarbeit mit dem G-BA bei der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung neuer epileptologischer Therapien zum Wohle der Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien an.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)* und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

1. Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, Murphy M, Morokoff A, Fabinyi G, D'Souza W, Yerra R, Archer J, Litewka L, Hosking S, Lightfoot P, Ruedebusch V, Sheffield WD, Snyder D, Leyde K, Himes D. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet neurology* 2013;12:563-571.
2. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2017;44:58-64.
3. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Franzoni E, Liso P, Vigevano F, Curatolo P. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2018;63:17-25.
4. Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Jul 17;14:17562864211031100.
5. Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatric drugs* 2016;18:197-208.

5.12 Stellungnahme von Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Cannabidiol
Stellungnahme von	Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerin: Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei den Verfahren Cannabidiol - 2023-12-01-D-1016 2023-12-01-D-1017 2023-12-01-D-1015 geht es um die medizinische Behandlung von Menschen mit den meist medikamenten-refraktären Epilepsien (MRE) Lennox-Gastaut-Syndrom, Tuberöse Sklerose Komplex und Dravet-Syndrom. MRE beschreiben solche Epilepsien bei denen zwei korrekt ausgewählte und dosierte anfallssupprimierende Medikamente (ASM) nicht zur Anfallsfreiheit geführt haben (ILAE-Definition). Die Chance bei Menschen mit MRE durch weitere ASM eine Anfallsfreiheit zu erreichen, beträgt je nach herangezogener Studie unter 5% bzw. unter 18%. Somit sind diese Patient:innen sehr schwer zu behandeln und viele werden bereits im Kindesalter bereits eine große Anzahl an ASM erhalten haben, meist in Polypharmathapien. Aus diesem Grund ist es notwendig für diese Patient:innengruppe zugelassene ASM zur Verfügung zu haben, die möglichst wenig mit anderen ASM interagieren und ein gutes Wirk- und Nebenwirkungsprofil haben. Dies ist bei Cannabidiol gegeben und dieses ASM ist gar nicht mehr aus dem Portfolio der uns zur Verfügung stehenden ASM wegzudenken.</p> <p>https://www.ilae.org/patient-care/epilepsy-and-cannabis</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmerin werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cannabidiol

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2024

von 15:47 Uhr bis 17.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Frau Tattersall

Herr Dr. Heller

Herr Dr. Schnorpfeil

Herr Trümper

Angemeldeter Teilnehmender des **Epilepsie-Zentrums Kleinwachau:**

Herr Dr. Mayer

Angemeldeter Teilnehmender der **Epileptologischen Schwerpunktpraxis Neukirchen-Vluyn:**

Herr Berkenfeld

Angemeldeter Teilnehmender des **Christlichen Klinikums Unna West:**

Herr Dr. Sepeur

Angemeldete Teilnehmende der **Epilepsie-Klinik Tabor, Bernau bei Berlin:**

Frau Friedo

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald:**

Herr Prof. Dr. von Podewils

Angemeldeter Teilnehmender der **Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen:**

Herr Prof. Dr. Kurlemann

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Kaindl

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE):**

Frau Prof. Knake

Herr Prof. Hamer

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Herr Rybak

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Intemann

Frau Stern

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Müller

Herr Martzok

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Orion Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kersten

Herr Dr. Timmermann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Balkaya

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:47 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind bei der letzten und achten Anhörung für heute, Cannabidiol zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren. Das sind die Dossiers D-1015, D-1016 und D-1017. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 20., 15. und 14. Februar 2024. Zu diesen Dossierbewertungen haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Herr Ralf Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis Neukirchen, Frau Anna-Lena Friedo von der Epilepsie-Klinik Tabor, Bernau bei Berlin, Herr Dr. Köhler für die Bundesarbeitsgemeinschaft für medizinische Behandlungszentren für Erwachsene mit Behinderung. Wir haben diese Stellungnahme zur Kenntnis genommen. Wir werden sie selbstverständlich lesen, aber hier gibt es keine offizielle Stellungnahmeberechtigung. Das will ich an der Stelle ausdrücklich ausführen.

Weiterhin haben Stellungnahmen abgegeben: Frau Professor Dr. Angela Kaindl von der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie an der Charité, Herr Professor Dr. Gerhard Kurlemann von der Kinderklinik am Bonifatius Hospital Lingen, aus der Neuropädiatrie, Herr Dr. Thomas Mayer vom Epilepsie-Zentrum Kleinwachau, Herr Professor Dr. Felix von Podewils von der Universitätsmedizin Greifswald, hier Klinik für Neurologie und interdisziplinäres Epilepsiezentrum, Herr Dr. Volker Sepeur, Christliches Klinikum Unna West. Es haben weitere pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen, namentlich Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Eisai GmbH, Orion Pharma GmbH, UCB Pharma und von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Um den Formalitäten vollends Genüge zu tun, muss ich zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Jazz Pharmaceuticals Germany müssten anwesend sein Frau Tattersall, Herr Dr. Heller, Herr Dr. Schnorpfeil und Herr Trümper, für das Epilepsie-Zentrum Kleinwachau Herr Dr. Mayer, für die Epileptologische Schwerpunktpraxis Herr Berkenfeld, für das Christliche Klinikum Unna West Herr Dr. Sepeur, für die Epilepsie Klinik Tabor, Bernau bei Berlin Frau Friedo, für die Universitätsmedizin Greifswald Herr Professor Dr. von Podewils, für die Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen Herr Professor Dr. Kurlemann, für die Charité – Universitätsmedizin Berlin Frau Professor Dr. Kaindl – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie Frau Professor Knake – (Herr Dr. Mayer, Epilepsie-Zentrum Kleinwachau: Für sie bin ich heute da.) – wunderbar – und Herr Professor Hamer, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Rybak, für Eisai Frau Intemann und Frau Stern, für Takeda Pharma Herr Dr. Müller und Herr Martzok, für Orion Pharma Herr Dr. Kersten und Herr Dr. Timmermann, für UCB Pharma Frau Dr. Dehmlow und Frau Dr. Balkaya sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ich frage noch einmal nach Herrn Berkenfeld. Ist er inzwischen wieder da? (Herr Berkenfeld, Epileptologische Schwerpunktpraxis: Ich bin da. Ich hatte mich anwesend gemeldet.) Wunderbar. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, Bezug nehmend auf die Dossierbewertung einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte im Chat schreiben, weil

ich nur wenige Bilder vor mir sehe. – Frau Professor Kaindl ist auch anwesend. Herzlich willkommen. Es beginnt Frau Tattersall. Bitte.

Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals): Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit einer kurzen Einleitung. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Melanie Tattersall, ich bin die General Manager von Jazz Pharmaceuticals in Deutschland. Zusammen mit mir hier in München nehmen Herr Daniel Trümper, Head of Market Access, und Dr. Ulrich Heller, Senior Medical Advisor Neuroscience, an dieser Anhörung teil. Außerdem ist Dr. Willi Schnorpfeil, Geschäftsführer von Value & Dossier aus Eschborn zugeschaltet.

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, vorab auf einige aus unserer Sicht wichtige Punkte zur Nutzenbewertung von Epidyolex einzugehen. Epidyolex ist zugelassen für die Zusatztherapie zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom, dem Lennox-Gastaut-Syndrom und der Tuberösen Sklerose. Es handelt sich dabei um seltene, schwerwiegende Epilepsien, die bereits in der frühen Kindheit beginnen. Die Patienten erleiden zum Teil hunderte von Anfällen pro Monat. LGS, DS und TSC gehen charakteristischerweise mit therapierefraktären Anfällen einher. Diese können nicht ausreichend medikamentös kontrolliert werden, sind also pharmakoresistent. Deshalb ist es wichtig, dass spezifisch für diese Indikationen mit Epidyolex seit der Zulassung 2019 bzw. 2021 ein innovatives Arzneimittel mit einem völlig neuen Wirkmechanismus für die Behandlung dieser therapierefraktären Epilepsien zur Verfügung steht.

Epidyolex hat sich aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit als Standard in der Versorgung etabliert und ist daher auch Teil der Leitlinien. Das Präparat stellt insbesondere für Kinder eine sehr wertvolle Therapieoption dar, da bei diesen die LGS-, DS- und TSC-bedingten Anfälle bleibende Schäden verursachen können, was wiederum die Entwicklungsperspektive und die Gesamtprognose dieser Kinder nachhaltig negativ beeinflusst. Doch auch erwachsene Patienten profitieren beträchtlich von einer Zusatztherapie mit Epidyolex, was durch die Versorgungsrealität klar bestätigt wird.

Der G-BA selbst hatte bei der vorhergehenden Nutzenbewertung 2021 auf der Basis der sehr guten vorgelegten Daten für die Therapie von LGS und DS einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt. Diese Bewertung geht über die gesetzliche Nutzenfiktion eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens von Orphan Drugs hinaus und spiegelt sich auch im Stellenwert von Epidyolex in der Versorgung wider. Die im Dossier dargestellten Daten und neuen Analysen entsprechen exakt der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Danach kann bzw. muss eine Beibehaltung der bestehenden Therapie erfolgen, wenn die individuell eingestellten Patienten als pharmakoresistent eingestuft werden können. Ein Therapieversuch ist keine evidenzbasierte Optimierung. Wir haben diesbezüglich dargelegt, dass mehr als 80 Prozent der Patienten in unseren Studien pharmakoresistent waren, dass also keine Therapieoptimierung mehr möglich war.

Insofern ist es nicht nachvollziehbar, dass dieser so entscheidende Aspekt und infolgedessen die Ergebnisse im Dossier nicht berücksichtigt worden sind. Dies ist deshalb problematisch, da unsere Daten mehr als deutlich belegen, dass Epidyolex gegenüber den patientenindividuellen Vergleichstherapien einen beträchtlichen Zusatznutzen in fast allen patientenrelevanten Endpunkten aufweist. Beispielhaft hierfür steht die Tatsache, dass durch die Zusatztherapie mit Epidyolex gerade bei den eindeutig therapierefraktären Patienten in unseren Studien die Häufigkeit von Krampfanfällen in allen drei Indikationen signifikant reduziert werden konnte. Auch die Zahl der konsekutiven Tage ohne Krampfanfälle konnte in allen drei Indikationen signifikant und klinisch relevant deutlich verlängert werden.

Der Zusatznutzen von Epidyolex konnte in den einzelnen Indikationen im Rahmen der randomisiert kontrollierten Studien klar gezeigt werden, was den Erfahrungen im Versorgungsalltag und dem dortigen Stellenwert des Präparats entspricht. Die Ablehnung

der vorgelegten soliden Studiendaten ist methodisch nicht sachgerecht und berücksichtigt weder die Wirksamkeit von Epidyolex bei pharmakoresistenten Patienten, noch wird sie der Schwere der Erkrankung dieser betroffenen Patienten gerecht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Für Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Tattersall. Ich will sofort mit dem letzten Komplex beginnen, zuvor aber eine speziellere Frage zur zVT bei der TSC stellen. Wir haben hier Glucocorticoide, ACTH und Nitrazepam als indizierte Behandlungsoptionen zur Behandlung infantiler Spasmen im Rahmen des West-Syndroms. Mich würde zunächst vor die Klammer gezogen interessieren, weil das eine Detailfrage ist, wie der Stellenwert dieser Wirkstoffe, wenn er denn überhaupt besteht, bei Kindern ab zwei Jahren mit TSC ist. Damit sind wir bei der Grundsatzfrage, die am Ende von Frau Tattersall adressiert worden ist. Wie ist aus klinischer Sicht das Vorgehen bei Nichtansprechen auf bisherige Antiepileptika bei der Behandlung von Kindern mit den drei hier in Rede stehenden Diagnosen? Unter welchen Voraussetzungen wäre kein weiterer Optimierungsversuch indiziert? Das ist die Fragestellung, über die man sich heute im Prinzip unterhalten muss. Ich wäre sehr dankbar, wenn sich die Kliniker dazu äußern könnten. Ich weiß nicht, ob Sie eine Reihenfolge haben. Sonst würde ich einmal von oben nach unten durchgehen und mit den Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Epileptologie beginnen, also mit Herrn Mayer und Herrn Professor Hamer. Dann würden wir uns über Frau Professor Kaindl, Professor Kurlemann, Professor Podewils und Herrn Berkenfeld vorarbeiten, wenn Sie damit einverstanden wären. – Ich sehe keinen Widerspruch. Das ist immer am einfachsten. Dann machen wir es so. Wir beginnen mit Herrn Hamer, dann kommt Herr Mayer und dann gehen wir weiter durch.

Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE): Vielen Dank, dass Sie uns zu Wort kommen lassen. Die Frage zum West-Syndrom und Glucocorticoiden usw. würde ich gerne an die Neuropädiaterinnen und Neuropädiater in unserem Kollegenkreis weitergeben, weil ich glaube, da sind sie mehr berufen als ich. Ich bin jemand, der Erwachsene mit diesen Indikationen behandelt. Ich war, ehrlich gesagt, überrascht über die Breite der zVT, die so in meinem klinischen Portfolio nicht vorkommt. Ich war nicht überrascht, wie die Herleitung ist, die mich interessieren würde. Zu der Kernfrage, ob es eine Situation gibt, wo ich sage, ich habe keine Möglichkeiten mehr: Die gibt es in der Realität eigentlich schon. Wir versuchen, immer weiter zu optimieren und uns manchmal auch im Kreis zu drehen und dann wieder ein Anfallsuppressivum zu nehmen, das wir vor fünf, sechs, sieben Jahren schon einmal ausprobiert haben, obwohl noch nicht klar ist, ob wir mit der Dosis richtig gelegen haben usw.

Aber es sind manchmal wirklich verzweifelte Zustände, die wir mit diesen Patienten und Patientinnen auch gerade im Erwachsenenalter haben, wo zig Anfälle pro Tag auffallen, wo es viele Anfälle mit Verletzungsfolgen gibt, wo gerade beim Dravet-Syndrom die Übersterblichkeit sehr hoch ist und die sich als äußerst refraktär erweisen. In dieser Situation haben wir von der klinischen Seite ein hohes Bedürfnis, ein hohes Verlangen nach neuen Therapeutika, die wir hier einsetzen können und die zumindest eine Linderung versprechen, weniger häufige Sturzanfälle, weniger bilateral motorische Anfälle in der Nacht, die die Sterblichkeit erhöhen. Hier gibt es einen großen klinischen Bedarf, gerade bei diesen zugegebenermaßen recht seltenen Erkrankungen, die aber mit hohem therapeutischen Druck einhergehen, der bisher mit den jetzigen Therapeutika in den meisten Fällen nicht gut adressiert werden kann, wobei die zVT, die gerade bei der Tuberösen Sklerose in dieser Breite gegeben worden ist, mit Gabapentin und Pregabalin, die eigentlich in der Klinik keine Rolle mehr spielen, weil sie in der Wirksamkeit nicht gezeigt hat, dass sie einen Mehrwert bringen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hamer. – Herr Mayer, Sie haben beim letzten Satz genickt, deshalb haben Sie jetzt sofort das Wort. Herr Dr. Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau): Sie haben gerade für den Anfang einer Erkrankung wie bei der Tuberösen Sklerose mit West-Syndrom angefangen. Das sind kurze Zeitintervalle, in denen man vielleicht die Medizin geben kann, die Sie erwähnt haben. Aber im Verlauf, wenn diese Patienten kränker werden, wird es sehr viel schwieriger. Dann ist es so, wie es Herr Hamer dargestellt hat. Wir versuchen, mit allem, was wirksam ist, meistens in Kombinationsbehandlung, das Ausmaß des Dilemmas zu verwalten und hoffen, durch jeden neuen Schritt eine Verbesserung der Anfallssituation, der Sturzsituation, der Verletzungssituation zu erreichen. Wir haben bei diesen Erkrankungen oft Patienten, die bei uns in der Einrichtung auch leben, die nicht alleine leben können, bei denen wir oft tägliche Anfälle mit Stürzen haben und um jedes Medikament froh sind, das hilft.

Deshalb ist hier, anders als bei anderen Epilepsien, nicht die Anfallsfreiheit das Ziel, sondern der Patient soll möglichst keine großen Anfälle während des Schlafes haben, um nicht sterben zu können. Er soll möglichst wenige Sturzanfälle haben, und die Lebensqualität, also die Verträglichkeit, soll gut sein. Deshalb sind wir froh um dieses Medikament Epidyolex, das uns mit seiner Wirksamkeit gut hilft. In der Epileptologie ist ein Medikament, das nicht hilft, schnell wieder draußen. Wir sind in dieser Gruppe von schwer zu behandelnden Patienten sehr froh um diesen Wirkstoff, der uns das Angebot in der Behandlung sehr verbreitert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Mayer. – Jetzt haben wir Frau Professor Dr. Kaindl von der Charité.

Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin): Ich schließe mich den Worten von Herrn Mayer an. Das Cannabidiol ist ein Medikament, das für die Behandlung von Patienten mit medikamentenrefraktären Epilepsien sehr wichtig ist, bei denen wir häufig mehrere Medikamente kombinieren müssen. Wenn wir über TSC sprechen, dann ist das eine Gruppe von Patienten, die sehr schwer zu behandeln ist. Wir zielen nicht unbedingt auf Anfallsfreiheit ab, sondern auf eine Verbesserung der Situation, eine Verbesserung der Lebensqualität. Wir sind froh, dass wir eine Substanz haben, die sich vom Nebenwirkungsprofil her wirklich sehr positiv ausgewirkt hat. Gerade in der Pandemie hatten wir viel Cannabidiol eindosiert, weil es ein Medikament ist, das sich bei diesen Patienten, die multiple Pharmakotherapien bekommen, sehr gut steuern lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kaindl. – Herr Professor Kurlemann.

Herr Prof. Dr. Kurlemann (Kinderklinik Bonifatius Hospital Lingen): Ich möchte kurz auf die Behandlung mit ACTH und Steroiden im Kindesalter eingehen. Das ist immer eine pulsatile Behandlung, die wir wegen des hohen Nebenwirkungsrisikos nie über einen langen Zeitraum geben können. Das ist für uns in der syndromatologischen Behandlung der Epilepsieerkrankungen etwas Zeitgebundenes. Weil das so ist und wir das nicht immer wieder einsetzen können und wegen der umfangreichen Nebenwirkungen nicht immer wieder Kortison geben können, brauchen wir andere Medikamente, weil die Kinder älter werden. Ältere Kinder werden nicht mehr mit Steroiden behandelt, geschweige denn mit ACTH. Das macht man nur noch in absoluten Notfällen. Da kennen wir ab und zu die pulsatile Steroidtherapie. Um die ist es - a)- still geworden und sie hat - b)- auch Nebenwirkungen.

Die hat das Präparat Epidyolex nicht, das muss man klar sagen. Das ist für uns ein Präparat, das in jeder Altersklasse hervorragend zu händeln ist. Wir können das gut steuern und die Eltern gut über milde Nebenwirkungen aufklären. Wir brauchen diese Substanz, weil die anderen Substanzen im Vorfeld alle schon eingesetzt worden sind, gerade für Dravet- und TSC-Kinder, für LGS-Kinder sowieso. Das gilt auch für die Benzodiazepine, die Sie vorhin

angesprochen haben, Herr Hecken. Auch das geben wir nicht mehr. Das muss man klar sagen, das geben wir nur noch in verzweifelten Fällen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Kurlemann. – Herr Professor von Podewils.

Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald): Auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Einladung. Ich wollte zusätzlich zu dem, was bisher gesagt wurde, zu ganz speziellen Themen einige Aspekte anbringen. Insbesondere beim Dravet-Syndrom haben wir häufig mit einer bestimmten Mutation zu tun, die uns – wie soll ich es sagen – nahezu verbietet, klassische Anfallssuppressiva einzusetzen, die sonst häufig eingesetzt werden, auch mit einer guten Wirksamkeit. Das heißt, ein relativ großer Anteil, vor allem die klassischen Natriumkanalblocker können in dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden. Das ist aber wiederum die Patientengruppe, die ein sehr hohes SUDEP-Risiko hat. Ich denke, jeder von uns, der klinisch tätig ist, kennt Patienten, die an einem SUDEP verstorben sind, nicht nur mit einem Dravet-Syndrom, auch mit anderen. Das sind selbstverständlich hochdramatische Ereignisse. Gerade diesen Patienten können wir mit diesem Medikament sehr gut helfen.

Der zweite Punkt ist, dass wir – ich habe unsere Greifswalder Daten in die Stellungnahme eingefügt – in unserer Kohorte im Durchschnitt vier Medikamente haben, die zeitgleich gegeben werden. Also ist dann Epidyolex gegebenenfalls mit zusätzlich Clobazam das fünfte bzw. sechste Medikament. Es gibt sehr gute Daten von den Bonner Kollegen, die zeigen, dass ab dem dritten zusätzlichen Anfallssuppressivum die kognitive Leistungsfähigkeit deutlich, signifikant abnimmt. Unsere Erfahrung hier ist, dass wir mit der zusätzlichen Eindosierung von Epidyolex die Möglichkeit haben, andere Anfallssuppressiva Schritt für Schritt herauszunehmen. Das ist ein Effekt, der sich massiv positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt und soziale Möglichkeiten bei diesen Patienten deutlich verbessert.

Diese zwei Punkte waren mir sehr wichtig. Ansonsten kann ich mich dem anschließen, was bisher gesagt wurde. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor von Podewils. Jetzt habe ich noch Herrn Berkenfeld, und dann kommt Frau Teupen mit der ersten Frage.

Herr Berkenfeld (Epileptologische Schwerpunktpraxis): Ich würde gerne aus der Sicht des niedergelassenen Neurologen und Epileptologen etwas dazu sagen. Die geschilderten Krankheitsbilder sehen wir fast nur in den epileptologischen Schwerpunktpraxen, weil diese Patienten so therapieschwierig sind, dass wir nur eine geringe Anzahl dieser Patienten sehen. Aber für uns sind das alles die therapieschwierigsten Patienten. Wenn wir diese Patienten von den Neuropädiatern übernehmen, ist unsere erste Aufgabe, die Medikamentenanamnese durchzuführen. Das ist bei diesen Krankheitsbildern immer eine heroische Aufgabe, weil man stundenlang sitzt, um zu schauen, was alles schon gegeben wurde. Alle Patienten im Bereich Lennox-Gastaut-Syndrom, die meisten im Dravet-Syndrom und ein Großteil bei Tuberöser Sklerose sind pharmakoresistent. Es ist eine erhebliche Aufgabe für uns im niedergelassenen Bereich, diese Patienten zu versorgen, die Medikamente zu sichten. Deshalb stellt diese Kohorte die therapieschwierigsten Patienten in der epileptologischen Schwerpunktpraxis dar.

Die Erfahrungen mit Cannabidiol wurden schon berichtet. Ein Aspekt ist auch, dass sich bei dieser Gruppe, bei der Enzephalopathien und Verhaltensstörungen eine Rolle spielen, Cannabidiol manchmal durchaus auf die Verhaltensstörungen positiv auswirkt, neben den gesagten Veränderungen auf die Anfälle. – Das zur Sicht des niedergelassenen Epileptologen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Berkenfeld. – Frau Teupen, Patientenvertretung, mit der ersten Frage.

Frau Teupen (PatV): Vielen Dank. Sie haben jetzt schon den Stellenwert des Wirkstoffs in diesen drei Indikationen erläutert. Jetzt mal eine konkrete Frage: Ist aus Ihrer Position das, was in diesen zwei Studien GWEP1424 und 1332 gemacht wurde, also Cannabidiol plus Placebo plus Basistherapie, das, was aus Ihrer Sicht dem Therapiestandard entspricht, und wir eigentlich eine falsche zVT festgelegt haben? Das ist die eine Frage zur Konkretisierung. Dann gibt es noch die Frage der Studiendauer, die uns interessieren würde. Sind aus Sicht der Experten die zwölf Wochen plus zwei bzw. vier Wochen Titrationsphase ausreichend, um einen Nutzen sicher darlegen zu können? Das wären unsere beiden Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte im Chat melden oder winken. Herr Hamer, bitte.

Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE): Zunächst zu der zweiten Frage, der Studiendauer: Wenn wir über Epilepsie oder Epilepsie-Syndrome, Epilepsie-Entitäten sprechen, die ein ganzes Leben lang andauern, muss man sagen: Je länger die Studiendauer, desto besser wäre es, auf der einen Seite. Auf der anderen Seite werden dann natürlich immer Therapeutika getestet, von denen wir zunächst einmal nicht genau wissen, ob sie eine gute Kosten- oder Nutzenrisikoabwägung haben. Und zusätzlich muss es in dem Sinne praktikabel sein, dass wir mit einer überschaubaren Zeit Wissen und Fakten generieren können. Da sind 12 Wochen eine Studienlänge, für die sich in der Epileptologie herausgebildet hat, dass man zumindest in der Anfangsphase der Epilepsie, was man häufig in die Zukunft fortschreiben kann, einen belastbaren Eindruck gewinnen kann, ob davon eine positive Wirkung ausgehen kann. Auch akute Nebenwirkungen können in diesen zwölf Wochen in vielen Fällen gut erfasst werden. Natürlich, was die Nebenwirkungsseite angeht, gibt es einige berühmte und leider berüchtigte Beispiele, bei denen sehr seltene Nebenwirkungen erst nach zwei, drei Jahren aufgetreten sind, die man in diesen zwölf Wochen noch nicht gesehen hat. Es ist ein Kompromiss, der in der Klinik häufig gut ist, aber es bleibt ein Kompromiss.

Die zVT ist ein alter Streitpunkt in der Epileptologie, der über Epidyolex weit hinausgeht. Dass wir genauso gerne wie andere Institutionen eine schöne Hierarchie hätten, was die Standardtherapie bei dem einen oder anderen Epilepsie-Syndrom ist. Das gelingt uns eben nicht. Es gelingt uns noch immer nicht, dass wir sagen können, wir wollen eine Substanz X haben und danach erst die Substanz Y, zum Beispiel wie das in der Onkologie gang und gäbe ist, sodass wir ein Portfolio von individuell auszuwählenden Substanzen haben. Die eine Substanz kann bei dem einen Patienten bzw. der einen Patientin wirken, bei dem anderen nicht. Was Felix von Podewils gesagt hat, ist genauso wahr, dass es beim Dravet-Syndrom sogar die Gefahr gibt, dass ein normalerweise bei anderen Epilepsie-Syndromen wirksames ASM dort sogar das Gegenteil bewirkt, also zur Verschlechterung führt. Deshalb, glaube ich, ist es wichtig zu sehen, dass wir hier keine klassische zVT haben können, die in der Hierarchie gleichermaßen für alle Patientinnen und Patienten so abgearbeitet werden kann. Es ist leider eine Bürde und - zumindest was das Studientechnische angeht - nicht lösbare Aufgabe, eine überschaubare Anzahl von Medikamenten als Standardtherapie zu definieren, die für die Gesamtgruppe der Menschen mit LGS zum Beispiel gilt. Wir können da nicht hilfreich sein und warnen davor, zu sagen, das ist eine zVT, die gegen diese und gegen keine andere Krankheit getestet werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamer. – Herr Mayer hat sich noch gemeldet.

Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau): Ich wollte nur auf die 12 Wochen eingehen. Das ist eine gute Frage, weil für die Lennox-Gastaut-Patienten und oft auch für die schwierigen Tuberöse Hirnsklerose-Patienten 12 Wochen in der Frage der guten Abschätzung eines Therapieeffektes sicher ausreichend sind. Beim Dravet-Syndrom zum Beispiel ist es eher schwierig, weil das im Erwachsenenalter manchmal Menschen sind, die nur noch schlafgebundene und seltene, aber dafür umso dramatischere Anfälle haben. Trotzdem sind 12 Wochen ein Eindruck, den man mit dieser Substanz gewinnen kann, die

sich relativ gut und schnell aufdosieren kann und bei der man Effekte sieht und eigentlich eine auskömmliche Beobachtungszeit hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt sehe ich niemanden mehr. Dann kann ich die Fragen weiter abarbeiten. Frau Engelhardt, KBV, Frau Bickel, KBV, Herr Kranz, IQWiG, und Frau Duszka, GKV-SV. Wir beginnen mit Frau Engelhardt.

Frau Dr. Engelhardt (KBV): Mir wäre es wichtig, dass Sie uns etwas zum Pharmakoresistenzbegriff sagen, vielleicht in Abgrenzung zur Lastline-Therapie. Im Rahmen der Stellungnahmen seitens des pharmazeutischen Unternehmers, finde ich, gehen die Begriffe etwas durcheinander. Könnten Sie etwas dazu sagen? In der Pharmakoresistenz haben wir eigentlich die Kriterien der ILAE. Es gibt aber auch die NICE-Guideline, die etwas dazu sagt. Könnten Sie uns insgesamt etwas mehr Licht ins Dunkel bringen und etwas zur Lastline-Therapiesituation sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Hamer, Sie haben sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE): Gerne. Medikamentös refraktäre Epilepsie ist international – ILAE ist gefallen, das ist die International League Against Epilepsy, unsere internationale Dachorganisation – relativ klar definiert. Das heißt, es ist eine Epilepsie, die auf zwei adequately chosen und adequately dosed, also adäquat ausgewählt und adäquat dosiert, nicht gut reagiert hat. Wenn zwei dieser ASM nicht gewirkt haben, nicht ausreichend gut gewirkt haben, dann sprechen wir von medikamentös refraktärer Epilepsie. Die hier genannten Epilepsie-Syndrome erfüllen in aller Regel diese Kriterien und weit darüber hinaus. Dort sind in der Regel nicht nur zwei ASM erfolglos ausprobiert worden, sondern sieben, acht, neun, zehn ASM, also anfallssuppressive Medikationen.

Der Begriff „Lastline“ stammt nicht von der DGfE, der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, auch nicht von der DGN, deshalb kann ich dazu nichts sagen. „Lastline“ ist kein geschützter Begriff. Den haben wir auch nicht in unserer Stellungnahme. Ich kann nur mutmaßen; man muss, glaube ich, den Autor, die Autorin fragen. Das ist eine Situation, über die wir von unserer therapeutischen Situation her sprechen, dass wir in vielen Fällen unsere Medikamente, die wir zur Verfügung haben – in Anführungszeichen – „abgearbeitet, eingesetzt haben“ und manchmal verzweifelt, aber zumindest auf der Suche nach neuen Therapieoptionen sind, die bisher bei dem einen oder anderen Betroffenen noch nicht ausprobiert worden sind und sinnvollerweise evidenzbasiert ausprobiert werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Engelhardt, zufrieden?

Frau Dr. Engelhardt (KBV): Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann wäre jetzt Frau Bickel an der Reihe.

Frau Bickel (KBV): Uns treibt die Frage um: Erfüllen diese Studien die Kriterien, dass die Patienten therapierefraktär waren, ja oder nein? Das ist der Dreh- und Angelpunkt bei dieser Frage, ob man die Studien auswertet oder nicht. Dazu würde uns die Einschätzung der Kliniker interessieren. Sie kennen sicherlich die Einschlusskriterien der Studien. Die mussten meines Erachtens schon versagt haben. Dann ist es aber nicht möglich gewesen, die Therapie anzupassen. Die mussten ab einem bestimmten Zeitpunkt stabil eingestellt werden, dann durfte die Therapie nicht mehr angepasst werden. Sind das von den Einschlusskriterien her Patienten, bei denen man nichts mehr machen würde? Ich habe Herrn Professor Hamer so verstanden, dass Sie immer wieder versuchen, die Therapie anzupassen, ja oder nein. Das war in dieser Studie nicht erlaubt. Ich bräuchte noch einmal eine Einschätzung der Kliniker, wie Sie das Studiensetting in Bezug auf die Therapieanpassung einschätzen. Ist es das, was Sie in der Klinik machen, ja oder nein? Hier musste alles stabil gehalten werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich zuerst Herrn Schnorpfeil vom pU nehmen. Ich nehme an, dass er exakt dazu die Sicht des pU darstellen will. Danach würde ich die Kliniker drannehmen, wenn Sie einverstanden sind, Frau Bickel. – Herr Schnorpfeil, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals): Ich wollte mich kurz zu dem Begriff „Lastline-Therapie“ äußern, der tatsächlich aus den Leitlinien, aus der NICE-Guideline abgeleitet ist. Wir sind auf therapeutische Optionen eingegangen, die als letzte Option beschrieben sind wie beispielsweise chirurgische Maßnahmen oder Vagusnerv-Stimulation. Aber es gibt auch einzelne Arzneimittel, die schon in der Zulassung als letzte Ultima Ratio bei diesen Patienten dargestellt sind. Wir haben darüber hinaus geschaut, aus wie vielen unterschiedlichen Substanzklassen die Patienten in der Vergangenheit bzw. aktuell Medikation erhalten haben, weil klar ist, dass eine dritte, vierte Linie in der Vergangenheit im Grunde keinen weiteren therapeutischen Zusatznutzen gebracht hat.

Vielleicht noch ein Aspekt zu dem Punkt, den Frau Bickel hinsichtlich des Vier-Wochen-Zeitraums angesprochen hat: Es war nicht so, dass die Patienten vier Wochen vor Beginn der Studien stabil eingestellt werden mussten, sondern es war so, dass nur Patienten eingeschlossen worden sind, die mindestens vier Wochen auf einer stabilen Therapie waren. Patienten, die kurz vor Beginn der Studie umgestellt worden sind, konnten nicht in die Studie einfließen. Wir haben versucht, die Patientenhistorien zu verfolgen und tatsächlich festgestellt, dass es bei den Patienten kein Vier-Wochen-Zeitraum war, sondern dass die Patienten im Median über circa ein Jahr stabil auf dieser Therapie waren, also die behandelnden Ärzte durchaus die Möglichkeit gehabt hätten, die Therapie bei diesen Patienten umzustellen, aber diese Möglichkeit offenbar nicht genutzt haben, weil es – ich kann das nur mutmaßen – vermutlich keine weitere therapeutische Option mehr gibt. Das ist das, was wir unter Lastline verstehen bzw. wo wir davon ausgehen, dass die Patienten, die in den Studien eingeschlossen waren, pharmakoresistent sind, weil es für sie zu dem Zeitpunkt keine weiteren Möglichkeiten zur Behandlung mehr gegeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schnorpfeil. – Herr Hamer hat sich auf die Frage von Frau Bickel gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE): Es ist ein Unterschied, ob wir ein Pharmazeutikum testen, von dem wir nicht genau wissen, ob es wirkt, ob es Nebenwirkungen hat, wie es mit der Kombinationstherapie reagiert oder ob wir in einer therapeutischen Situation sind, in der wir mit dem, was wir haben, arbeiten müssen. Jeder, der schon einmal mit einem solchen Patienten in einem Zimmer saß und überlegt hat, wie man diese 50 Anfälle pro Tag reduzieren kann, weiß, dass man das Problem hat, dass man auf der einen Seite einen hohen therapeutischen Druck hat, aber auf der anderen Seite sein Portfolio überblickt und nach sinnvollen – und hier ist vielleicht für mich ein wichtiger Unterschied – nach sinnvollen therapeutischen Optionen sucht. „Sinnvoll“ heißt, wo wir eine relevante Chance erwarten, bei einem überschaubar kleinen Risiko, dass irgendetwas passiert. Für viele dieser Patienten haben wir kein sinnvolles Therapiekonzept mehr.

Nichtsdestotrotz, wenn Sie meine Akten anschauen, und das dürfen Sie gerne anonymisiert tun – – Ja, ich tue häufig noch etwas, wenn ein Mensch mit einem LGS, einem Dravet, einer Tuberosen Sklerose vor mir sitzt, der eine langjährige, jahrzehntelange Therapiehistorie hinter sich hat. Dann versuchen wir noch einmal, die eine Dosis zu anzupassen, oder, was wir auch häufig tun, einfach einmal zu reduzieren, weil wir sagen, da hat sich in den Jahren so viel angestaut.

Aber wie ist meine Chancen-Risiko-Abwägung? Sind das sinnvolle Optionen mit einer relevanten Chance auf Nutzen? Da muss ich sagen, ich bin wirklich häufig am Ende der Fahnenstange angelangt. Da fällt mir keine Option ein, von der ich sagen würde, das ist noch eine, mit der ich evidenzbasiert, sinnvoll eine relevante Chance habe. Deshalb glauben wir, dass placebokontrollierte Studien, die den Nutzen darlegen, in diesen Situationen auch einen

Zusatznutzen haben. Und letztendlich kann erst in der langjährigen therapeutischen Anwendung eingeschätzt werden, ob sich die Substanz bewähren kann. Deshalb ist das meine Antwort zwischen der klinischen Praxis, zwischen dem Studiendesign, wo ich sagen würde, dass in diesen Situationen Nutzen und Zusatznutzen so eng beieinander liegen, dass man sie kaum trennen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hamer. – Herr Dr. Mayer hat sich auch gemeldet.

Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau): Ich würde gerne noch einmal den Aspekt darlegen, dass wir es hier mit epileptischen Enzephalopathien zu tun haben - mit Erkrankungen, die dazu führen, dass ein Mensch aufgrund seiner oft genetischen Hirnveränderung geistig behindert ist und eine Epilepsie hat, die oft sehr dramatisch verläuft. Nichts zu tun ist, wie angefragt wurde, meistens kein gutes Konzept, weil sich gerade die Eltern oder die Betreuer wünschen, dass immer noch etwas passiert. In der Studie muss man einfach einmal die Hände weglassen, um zu sehen, ob ein neues Medikament hilfreich ist. Aber im klinischen Alltag wird immer die Not sein, dass man irgendetwas tut, um den Schaden zu begrenzen. Wir haben hier eine Gruppe von Patienten, die extrem schwer zu behandeln ist und für die es eigentlich keine klaren Leitlinien gibt - in der Frühphase der Erkrankung beim West-Syndrom schon, aber in der Spätphase gibt es wenige Leitlinien. Es gibt Erfahrungen beim Dravet-Syndrom, da gibt es auch Vorschläge. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom fehlt so etwas in einer international überzeugenden Darstellung.

Natürlich versucht man, etwas zu tun. Aber man wird bei diesen Gruppen von Patienten immer nur den Schaden minimieren, um das Outcome ein klein wenig zu verbessern und im Rahmen der Studie einmal die Hände wegzulassen, um den Effekt einer neuen Substanz zu überprüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Mayer, vielleicht ist das ein Missverständnis, aber Frau Bickel hat beschrieben, dass die Einschlusskriterien nicht waren, dass die Patienten, nachdem sie in der Studie eingeschlossen waren, dann die Grundmedikation nicht verändert bekommen haben, sondern es ist von Herrn Schnorpfel vom pU gesagt worden, die mussten stabil über einen längeren Zeitraum auf einem bestimmten Wirkstoff gelaufen sein. Ich habe die Frage von Frau Bickel ein Stück weit so verstanden: Ist das die Behandlungsrealität? Sie haben einen Patienten auf einer Therapie, auf die er nicht in der gebotenen Art und Weise anspricht, auf die er möglicherweise sogar refraktär ist. Entspricht es dann der Lebenswirklichkeit, dass man ohne Dosisanpassungen, um zu schauen, das bescheidene Ergebnis vielleicht doch noch ein wenig erträglicher für den Patienten zu machen, ihn dann eine relativ lange Zeit auf einer insuffizienten Dosierung und Therapie zu lassen? Ist das die Realität oder nicht? Es geht hier um die Einschlusskriterien. – Frau Professor Kaindl, Sie haben sich dazu gemeldet und dann noch einmal Herr Schnorpfel.

Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin): Ich glaube, man muss die klinische Realität von der Realität von Studien unterscheiden. Es ist absoluter Standard für Studien, wenn wir uns über anfallssupprimierende Medikamente unterhalten, dass man nicht parallel Medikamente hoch und runter schiebt, weil Sie die Wirkung einer Substanz ansonsten nicht beurteilen können. Ich meine, in der klinischen Realität haben wir Patienten mit medikamentenrefraktären Epilepsien, die in unterschiedlicher Ausprägung sehr schwere Epilepsien haben, bei denen wir – die Kollegen haben versucht, es zu erläutern – den Schaden minimieren wollen. Das heißt, natürlich machen wir das, dass wir doch hoch und runter schieben. Aber in der Studie wäre das absolut das Falsche. Jede Studie läuft so, ehrlich gesagt, man muss das erst einmal eine Weile stabil halten, um die Basissituation zu begreifen und zu dokumentieren. Dann gibt man eine Substanz drauf, die eine Weile lang so stabil gegeben werden muss. Da sehe ich keine Problematik, sonst haben Sie verfälschte Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kaindl. – Herr Schnorpfeil zur Ergänzung, dann wäre die Nachfrage an Frau Bickel, dann Herr Kranz und Frau Duszka. Herr Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals): Es war der Sinn der Studien, die Wirksamkeit, den Effekt von Cannabidiol gegenüber der patientenindividuellen Therapie zu messen. Was ich vorhin ausführen wollte – da haben Sie mich vielleicht falsch verstanden –, ist: Es war nicht so, dass es zwanghaft war, dass die Patienten stabil auf dieser Therapie sein mussten. Sondern was wir anhand der Historie der Patienten festgestellt haben, ist, dass die meisten Patienten über einen langen Zeitraum auf einer stabilen Therapie waren, ehe sie in die Studie eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sprachen sogar von zwölf Monaten. Das war das, wobei mir die Haare hochgegangen sind, wie gesagt, nicht in der Studie, sondern vor Einschluss von der Möglichkeit dann doch der kleineren Variante -

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals): Es ist unsere Perspektive an der Stelle, dass sich die Frage stellt: Kann man den Patienten durch einen Therapieversuch optimieren, oder was geschieht, wenn ich die Therapie vor Einschluss in die Studie umstelle? Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten. Es kann nichts passieren, es kann schlechter werden oder es kann besser werden. Aber weil es unsicher ist, ist es eigentlich nicht für eine klinische Studie geeignet, weil ich dann den Effekt der neuen Therapie nicht mehr sauber messen kann. Dosisanpassungen in kritischen Fällen waren während der Studie möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. Ich habe noch eine Frage zur zVT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich schreibe Sie noch einmal hinter Frau Duszka. Jetzt ist Herr Kranz vom IQWiG an der Reihe.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Vielleicht zu der Diskussion, die gerade geführt wurde: Das ist genau der Unterschied zwischen Studien, die eine Wirksamkeit messen wollen, und Studien, die einen Zusatznutzen messen wollen. Das Ziel der Studien, die hier vorliegen, war, die Wirksamkeit des Präparats nachzuweisen. Wir wollen hier den Zusatznutzen beurteilen - das ist der Kern der Frage.

Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Wir haben jetzt schon oft gehört, die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, waren allesamt pharmakoresistent oder in der Lastline, und weitere Therapieoptimierungen seien daher nicht angezeigt gewesen. Wenn man sich die Daten anschaut, ist es so, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in dieser vierwöchigen Screening-Phase oder Baseline-Phase im Median zwischen 20 und 150 Anfällen gehabt haben. Sie waren also hoch symptomatisch. Wir verstehen, dass diese Anfallformen insgesamt sehr schwierig zu therapieren sind und eine Anfallsfreiheit nicht regelhaft zu erreichen ist.

Aber wenn man auf die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten schaut, sieht man, dass einige von ihnen nur wenige Vortherapien hatten, zum Teil nur mit einem bis zwei verschiedenen Medikamenten. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Werden bei diesen Patienten regelhaft keine weiteren Therapieversuche unternommen? Ist es eine Option, wie hier in der Studie passiert, einfach gar nichts mehr zu machen, obwohl bisher nur ein bis zwei, vielleicht auch drei unterschiedliche Medikamente verabreicht wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Berkenfeld, bitte.

Herr Berkenfeld (Epileptologische Schwerpunktpraxis): Nach meiner Erfahrung ist es so, dass bei diesen therapierefraktären Patienten jedenfalls im klinischen Alltag sehr viele Medikamente eingesetzt werden. Es kann aber nach einer Phase, in der man viele Medikamente eingesetzt hat, weil die Angehörigen und die Patienten Nebenwirkungen oder

Nichtwirksamkeit erlebt haben, eine Phase kommen, wo man sagt, wir machen im Moment nichts, weil wir gesehen haben, diese Kombination hat die wenigsten Nebenwirkungen und lassen einmal die Finger davon. Deshalb kann es zu einer Phase kommen, in der man eine Zeit lang nichts macht, weil die Enttäuschung über die Jahre doch sehr groß geworden ist.

Wenn ich diese Patienten sehe, habe ich praktisch bei den therapierefraktären keinen gesehen, der nur ein oder zwei Anfallssuppressiva hatte. Die haben nach meinem klinischen Eindruck alle mehr gehabt. Wie das in der Studie war, kann ich im Einzelfall nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dazu hat sich jetzt Herr Heller vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Herr Heller, bitte.

Herr Dr. Heller (Jazz Pharmaceuticals): Ich möchte auf die Vortherapien eingehen. Herr Kranz hat gesagt, dass einige Patienten recht wenige Vortherapien hatten. Wir haben in unseren Patientencharakteristiken gezeigt, dass die meisten Patienten – ich nehme als Beispiel die LGS-Studie – mindestens vier verschiedene Therapien hatten. Der Median in den LGS-Studien lag bei 9 Vor- bzw. Begleitleittherapien und der interquartile range 4 bis 22. Das heißt, ein Viertel der Patienten hatte mehr als 23 Vortherapien und nur ganz wenige hatten weniger als zwei Therapien. Das waren in der LGS-Studie 1414 zwei Patienten, die nur drei Therapien hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich jetzt Herrn Kranz: Ist hinreichend repliziert worden, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Herr Dr. Kranz: Nein. Ich glaube, es ist hinreichend klargeworden, dass das eher ungewöhnlich ist. Ich habe noch eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Kranz: Sie haben gerade beschrieben, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten pharmakoresistent waren und keine Option für eine Optimierung nach Bewertung des behandelnden Arztes mehr bestand. Das erschließt sich für uns nicht so ganz. Wenn keine Therapieoptimierung mehr angezeigt war, hätten die Prüfarzte in der Studie keine mehr durchgeführt. Nach der Argumentation ist das Verbot von Therapieoptimierung in der Studie überflüssig. Wieso war es den Ärztinnen und Ärzten nicht freigestellt, etwaige patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der Studie vorzunehmen? Durchgeführt worden wären sie sowieso nicht. Sie waren alle pharmakoresistent, und Optimierungen waren nicht mehr möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals): Ich glaube, darauf kann ich sofort antworten. Es hat sich um Zulassungsstudien gehandelt, die mit der EMA abgestimmt waren. Dafür braucht man feste Kriterien zur Durchführung, auch was die Anpassung der Therapie während der Studienlaufzeit betrifft. Inhaltlich gebe ich Ihnen absolut Recht. Man hätte es weglassen können, weil die Patienten schon über ein Jahr, wie ich vorhin ausgeführt habe, auf der gleichen Therapie waren und offenbar bei diesen Patienten von den behandelnden Ärzten keine weitere Möglichkeit mehr gesehen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schnorpfeil. – Dann gehen wir jetzt zu Frau Duszka, GKV-SV, dann Frau Bickel, KBV, und Herr Dr. Carl, KBV.

Frau Duszka (GKV—SV): Ich habe eine Frage an die Klinikerinnen und Kliniker. Im letzten Jahr wurde das Fenfluramin für das Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Meine Frage wäre, wie Sie aktuell den Stellenwert für die Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Hamer, bitte.

Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE): Das kann ich noch nicht sagen, ist meine Antwort. Bei uns ist es so: Die Studiendaten kennen wir alle. Aber ich persönlich als Kliniker warne immer davor, zu schnell ein endgültiges Urteil über eine Substanz in einer neuen Indikation abzugeben. Ich als Kliniker möchte jahrelange Erfahrung mit der Substanz sammeln können, um seltene Nebenwirkungen, wie wir es eingangs besprochen haben, gut absehen zu können. Deshalb warne ich davor, eine Substanz vorschnell hoch zu loben oder zu verdammen. Es gab berühmter Beispiele, wo eine Substanz fast aus dem Portfolio herausgeflogen ist, zum Beispiel Lamotrigin, als es die schweren Allergien gemacht hat und in den Neunzigerjahren zu schnell eindosiert wurde und jetzt bei einer fokalen Epilepsie das Mittel der ersten Wahl ist und gerade in der neuen Studie wieder die Überlegenheit gezeigt hat.

Deshalb ist es unser Wunsch, uns mit diesem Therapeutikum befassen zu können und über Jahre die Erfahrungen zu sammeln, um den Nutzen, die potenziellen Risiken und auch die Bewertung valide abgeben zu können. Das ist durchaus etwas – ich weiß –, was so schwierig in dem Spagat zwischen klinischer Praxis und Studienlandschaft ist. In der Studienlandschaft gibt es immer ein Set von Einschlusskriterien, die mit Recht eingehalten werden müssen. Aber die Post-Marketing-Phase, in der es zu einer Anwendung der Substanz in einer etwas breiteren betroffenen Klientel kommt, ist etwas anderes und wahrscheinlich valider für die klinische Praxis. Das bedarf seiner Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer (Epilepsie-Zentrum Kleinwachau): Ich will es kurz ergänzen. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom haben wir eine Erkrankung mit verschiedenen genetischen Ursachen. Es scheint in meinem Zentrum so zu sein, dass einzelne genetische Entitäten sehr gut und andere nicht ganz so gut darauf ansprechen. Wir sind zurzeit noch in der Phase, in Bezug auf Fintepla herauszufinden, bei welchen spezifischen Untersyndromen sich das Lennox-Gastaut-Syndrom gut zeigt und bei welchen es sich vielleicht nicht ganz so wirkungsvoll zeigt. Aber das ist, wie Herr Hamer sagte, ein Zeitraum von drei bis fünf Jahren. Den braucht man, bis man ausreichend valide Kenntnis davon hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann frage ich Frau Duszka: Ist Ihre Frage beantwortet oder nicht oder so halb?

Frau Duszka (GKV-SV): Die ist beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – Ich hätte jetzt so halb gesagt. Dann sind wir bei Frau Bickel und bei Herrn Dr. Carl.

Frau Bickel (KBV): Ich habe noch eine Frage. Herr Professor Hamer hat eingangs gesagt, dass er über die vom G-BA festgelegte zVT etwas verwundert war, also das ganze Portfolio, das wir festgelegt haben. Wir haben eben über die Tuberoöse Sklerose gesprochen. Da ging es um Glucocorticoide, das ACTH und das Nitrazepam, was aus Sicht der Kliniker keine Rolle spielt, zumindest nicht ab zwei Jahren. Jetzt würde mich sowohl beim Dravet-Syndrom als auch beim Lennox-Gastaut-Syndrom interessieren, welche der Substanzen Sie definitiv nicht in der zVT sehen würden. Beim Dravet-Syndrom: Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat, Valproinsäure. Welchen dieser Wirkstoffe würden Sie nicht sehen bzw. gibt es einen Wirkstoff, den Sie sehen würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Hamer (DGN/DGfE): Die zweckmäßige Vergleichstherapie impliziert, dass es um eine Standardtherapie geht, die diese Patientinnen und Patienten bekommen sollen und im besten Fall auch eine Hierarchisierung. Das ist etwas, was wir bei diesen Epilepsiesyndromen nicht haben. Wir können häufig eingesetzte Substanzen von weniger häufig eingesetzten Substanzen unterscheiden, zum Beispiel Valproat. Wir können beim Dravet-Syndrom sagen, dass wir Natriumkanalblocker nicht im Portfolio haben wollen. Wir können Substanzen unterscheiden, für die wir eigentlich keine Evidenz haben. Das wunderte mich eben. Daher kommt meine Kritik. Wo ist die Evidenz zum Beispiel für Gabapentin und Pregabalin, dass wir

diese zum Beispiel beim Lennox-Gastaut-Syndrom einsetzen sollten? Die Evidenz dafür kenne ich nicht.

Meine Kritik war, dass es für mich eine Zusammenstellung von Substanzen ist, die in der Epileptologie prinzipiell eine Rolle spielen, die aber gleichmäßig unkommentiert nebeneinanderstehen.

Ich nehme als Beispiel die Tuberöse Sklerose, bei der ACTH, wie wir gerade von Gerd Kurlemann gehört haben, nach dem Kleinkindesalter keine Rolle mehr spielt, neben dem Valproat, eines der Hauptträger bei vielen der Patientinnen und Patienten mit diesem Epilepsie-Syndrom, das nebeneinander steht, ohne dass ich die Herleitung richtig gut verstanden habe. Ich hoffe, ich habe nichts übersehen. Es hat mich gewundert, wie das zustande kommt. Bei solchen Epilepsie-Syndromen versucht man, sich irgendwann an jeden Strohalm zu klammern, aber wenn wir über Evidenzbasis sprechen, mit einer doch etwas unterschiedlichen Gewichtung. In Bezug auf die zVT hat mich gewundert, wo das alles herkam, vor allem letztendlich auch eine Art alphabetische Reihenfolge, die wenig Kommentierung gehabt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamer. Gibt es noch jemanden von den Klinikern, der das ergänzen möchte?

Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald): Ja, vielleicht in einem Satz: Ich möchte gerade beim LGS, das die größte Gruppe in diesen drei Diagnosen darstellt, noch einmal betonen, wie heterogen dieses Krankheitsbild ist. Wir haben unterschiedlichste Ideologien für dieses Krankheitsbild. Wir haben multiple Anfallsformen. Es gibt die Kernanfallsformen, aber es gibt viele andere Anfallformen - fokale, generalisierte Anfälle - die auftreten können, und wir haben ein unterschiedliches Ausmaß an kognitiven Beeinträchtigungen. All diese Punkte müssen berücksichtigt werden, wenn man sich für eine individuelle Therapie entscheidet. Gerade in dieser Patientengruppe, bei diesem Syndrom ist es sehr schwierig, von einem Patienten Parallelen zum anderen Patienten zu ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor von Podewils. – Frau Bickel hat eine Nachfrage.

Frau Bickel (KBV): Wir haben eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, und die Wirkstoffe sind bewusst alphabetisch sortiert worden. Es ging nicht um eine Hierarchisierung, wie geeignet sie sind, sondern sie sind alphabetisch sortiert worden. Es ist eine patientenindividuelle Therapie.

Ich will es trotzdem noch mal konkret haben. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom nehme ich jetzt mit: Für Gabapentin und Pregabalin sehen Sie die Evidenz als gering an. Bei der Tuberösen Sklerose hatten wir schon über das ACTH, Glucocorticoide, das Nitrazepam gesprochen.

Gibt es darüber hinaus bei dem Dravet-Syndrom vielleicht Wirkstoffe, die aus Ihrer Sicht im Rahmen dieser patientenindividuellen Therapie nicht geeignet sind? Wir haben es als G-BA bewusst weit gefächert, weil uns sehr wohl bewusst ist, dass diese Erkrankungen eine Individualisierung verlangen. Trotzdem sind wir auf Sie als Kliniker angewiesen: Was wird denn in der Praxis gemacht? Vielleicht können Sie uns weiterhelfen: Gibt es Wirkstoffe, für die Sie sagen, der oder der Wirkstoff ist aus Ihrer Sicht nicht geeignet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor von Podewils, Sie waren an der Reihe. Vielleicht möchten Sie weitermachen, danach würde ich Herrn Hamer, der sich ergänzend gemeldet hat, und Herrn Schnorpfel drannehmen.

Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald): Da muss ich noch einmal nachfragen: Geht es um das Lennox-Gastaut- oder um das Dravet-Syndrom oder allgemein um diese Patientengruppe? Das ist beim Lennox-Gastaut-Syndrom sehr schwierig. Da würde ich mich sehr zurückhalten, bestimmte Therapien zu bevorzugen. Das ist immer ein ganz individueller Aspekt. Beim Dravet-Syndrom, wenn Sie konkrete Wirkstoffe hören möchten:

Es ist angeklungen, dass es bei vielen Wirkstoffen keine Evidenz gibt. Andere sehr bekannte Wirkstoffe, die schon lange in der Verwendung sind, wie beispielsweise Topiramate, auch die sehe ich gerade bei diesen Patienten, die häufig kognitive Einschränkungen haben, sehr kritisch, gerade in der Kombinationstherapie. Es ist immer ein individueller Ansatz, und es gibt bei diesen Patienten eine Liste an Wirkstoffen, die man letztendlich im klinischen Alltag im Kopf durchgeht, was bei diesen Patienten möglich wäre. Das hängt von sehr vielen Faktoren ab – Interaktionen mit anderen Wirkstoffen, nicht nur Anfallssuppressiva, Nebenwirkungsprofil, kognitive Funktionen. Es ist wirklich eine sehr komplexe Entscheidungsfindung, genauso komplex wie auch diese Krankheitsbilder sind. – Das von meiner Seite dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch gerade das, was wir mit PIT umschreiben. Wenn wir PIT umschreiben, müssen wir alle, die in diesem Bereich zugelassen sind oder nach Leitlinien - äußerst hilfsweise nach dem Solisten-Urteil des Bundessozialgerichtes - auch noch über eine gewisse Evidenz verfügen, auflisten, ohne damit eine Wertung zu verbinden, sondern um die möglichen patientenindividuellen Therapieoptionen abzubilden. Es kann sein, dass irgendeiner noch auf so ein „Uralthündchen“ anspricht. Ich will jetzt keine uralten Hunde in irgendeiner Form beleidigen, aber das kann sein. Deshalb gehen wir da sklavisch hin und sagen, was irgendwie noch eine gewisse Relevanz haben kann. Ohne damit eine Wertung zu verbinden und zu sagen „Das ist jetzt der Goldstandard“ wollen wir versuchen, das darzustellen. Das war das, was Frau Bickel versucht hat, mit dem mehrfachen Nachfragen herauszuarbeiten. Was wäre in einer bestimmten Konstellation wirklich kontraindiziert? Ich habe bislang gehört, jeder Patient ist anders, und es hängt von den Lebensumständen und der spezifischen Erkrankungssituation beim einzelnen Patienten ab.

Ich habe jetzt mitgenommen, so ganz falsch war die zVT-Bestimmung nicht, wenn man sie nicht so definiert - wie es offensichtlich bei Ihnen angekommen war - dass man sagt, das muss man jetzt alles einmal durchprobieren und dann muss man mal schauen. Nein, natürlich muss man versuchen, den Patienten anzuschauen und zu sagen, was für ihn das Beste sein kann, was bei ihm eine Linderung bringen könnte. Wenn man zwei durch hat und merkt, es ist nichts, dann ist man in der eben als Lastline umschriebenen Situation oder da, wo man von einer möglicherweise jedenfalls weitgehenden Refraktärität ausgehen kann.

Aber wir fragen jetzt zuerst Frau Bickel. Ist die Antwort ausreichend?

Frau Bickel (KBV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Carl, bitte.

Herr Dr. Carl (KBV): Im Anschluss an Herrn Kranz will ich noch einmal auf die Polarität zwischen Therapieresistenz und dann aber doch dem ärztlichen Impetus, zu versuchen, auch in aussichtsloser Situation doch noch etwas zu erreichen, zu sprechen kommen. Für mich wäre einerseits die Frage: Gibt es den Begriff „Therapieresistenz“ gerade bei diesen drei Erkrankungen in Wirklichkeit? An den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben gehört, dass es doch etliche Patienten gab, bei denen kürzlich etwas umgestellt wurde, bei denen also eine Nicht-Aussichtslosigkeit und ein individueller therapeutischer Bedarf bestanden. Das wären genau die Patienten gewesen, bei denen man in einem Head-to-Head-Vergleich einen Zusatznutzen hätte nachweisen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Carl. Jetzt hat sich zufälligerweise als erstes Frau Kaindl gemeldet. Frau Kaindl, vielleicht können Sie schon auf die Frage von Herrn Carl eingehen, danach würde ich sie weitergeben. Dann habe ich noch Frau Teupen als Fragestellerin, und Herr Trümper und Herr Schnorpfeil vom pU haben sich gemeldet. Dann würde ich die Anhörung gerne zu einem furiosen Finale bringen.

Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin): Meine Meldung war eigentlich zu Frau Bickel, aber ich kann gerne auch etwas zu der Frage von Herrn Carl sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können etwas zu Frau Bickel und dann auch zu dem letzten Teil etwas sagen.

Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin): Die Fragen zeigen ein wenig den Unterschied zwischen der Realität des Klinikers und der Theorie. Natürlich kann ich auf einen Patienten irgendetwas draufschmeißen. Ich kann einem Patienten Topiramate geben, dann wird die Sprache noch schlechter. Ich kann Valproat geben, dann werden sie von der kognitiven Leistung her noch schlechter. Ich kann sie bis in den Tiefschlaf hinein heruntersedieren, sodass sie möglichst wenig am Leben teilnehmen. Ich glaube, das ist sozusagen das, wenn Sie sagen, da gibt es doch noch etwas. Natürlich kann ich meinen Patienten einfach komplett sedieren und aus dem Leben herausnehmen. Ich finde immer noch ein Medikament, mit dem ich den so heruntersediert bekomme, dass die Anfallsituation vielleicht etwas besser ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das will Herr Carl aber nicht. Er behandelt auch Patienten.

Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin): Nein. Ich sage nur, wir wollen Medikamente – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er behandelt sie, glaube ich, sogar sehr gut.

Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin): Wir wollen Medikamente einsetzen, die Lebensqualität ermöglichen und dabei die Anfallsituation in irgendeiner Weise optimieren. Deshalb noch zu Ihrem Punkt: Es findet sich natürlich immer noch irgendwo etwas, das man noch draufgeben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, die Frage, die wir stellen - damit Sie nicht meinen, wir wären hier jenseits von Gut und Böse - ist doch: Wie würde sich die Behandlungssituation darstellen, wenn es den hier in Rede stehenden Wirkstoff nicht gäbe? Demnächst machen wir unsere Blüten noch auf dem Balkon, dann haben wir es vielleicht noch etwas patientenindividueller. Jetzt haben wir Cannabidiol, Fertigarzneimittel. Wir müssen uns die Frage stellen, was wäre, wenn es das nicht gäbe, um den Vergleich anzustellen, was ein Zusatznutzen ist. Wenn die Kombination von mehr Wirkstoffen dazu führt, dass der Patient nach unten sediert wird, bis er am Ende im Koma liegt, das will kein Mensch. Wenn das aber die Behandlungsrealität wäre, dass die Kombination von drei oder vier Wirkstoffen dazu führt, dass die alle im Koma sind und trotzdem noch 100 Anfälle bekommen und dann mit Cannabidiol die große Besserung eintritt, wäre ein direkter Vergleich, sage ich einmal, richtig simpel gewesen, und den haben wir eben nicht.

Das ist schlicht und ergreifend der Punkt, nur damit Sie sehen, dass wir schon den Unterschied zwischen Realität und Theorie sehen. Theorie und Praxis – zwei Welten prallen aufeinander, das kenne ich auch. Der entscheidende Punkt ist nur, wieso das, sage ich einmal, hier nur beschränkt gezeigt wird. Das ist die Fragestellung, die wir zu erhellen versuchen. Herr Trümper und Herr Schnorpfeil werden uns helfen, das zu finalisieren. Ich will nur versuchen, deutlich zu machen, was unser Vergleichsmaßstab ist, denn an irgendetwas müssen wir es messen.

Frau Prof. Dr. Kaindl (Charité – Universitätsmedizin Berlin): Das habe ich schon verstanden. Aber wir hatten über das Nebenwirkungsprofil gesprochen, und das beantwortet zum Teil das, was Sie gerade selber angesprochen haben. Viele der Medikamente sedieren, und Cannabidiol ist gut verträglich, gut einsetzbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, deshalb wundert es mich, dass man, wenn das alles so easy ist, das nicht vergleichend so easy dargestellt hat. Das macht mich als Juristen immer wach, trotz der Grundsiedierung, die nach acht Anhörungen eintritt. Dann heißt es, es ist alles so einfach und so offenkundig, das musst du doch verstehen. Dann sage ich, dann müsste man es auch sehr gut in vergleichenden Studiendaten darstellen können. Aber okay, wir wollen hier nicht in einen Dialog eintreten. – Herr von Podewils, Sie wollten noch eine

Anmerkung dazu machen. Anschließend gebe ich den beiden vom pU noch das Wort, und dann würden wir Schluss machen.

Herr Prof. Dr. von Podewils (Universitätsmedizin Greifswald): Haben Sie herzlichen Dank. Vielleicht noch ein grundsätzlicher Aspekt: Aus meiner Sicht hat sich in den letzten Jahrzehnten die Behandlung von Menschen mit Epilepsie maßgeblich dahingehend geändert, dass nicht nur – und das geht auf das, was Frau Kaindl gerade gesagt hat – die Anfallsfrequenz im Vordergrund steht, sondern mehr und mehr die Lebensqualität. Unter den genannten Wirkstoffen, die als zVT in Frage kommen, ist mir aus meiner – und da spreche ich für meine persönliche klinische Erfahrung – keine bekannt, die den zusätzlichen Aspekt, die Lebensqualität und damit das enzephalopathische Bild bei diesen Patienten so positiv beeinflusst, wie es das Präparat tut, über das wir hier sprechen. Dieses korreliert – und es gibt einige Studiendaten, die es zeigen, aber auch die persönliche Erfahrung, EEG ist das Grundhandwerk des Epileptologen – eindeutig mit einer Verbesserung im EEG. Das heißt, wir haben hier Patienten, die wesentlich besser sozial integriert werden können, die in den Familien wesentlich besser leben können, die viel mehr von sozialen Kontakten haben, unabhängig davon, wie ihre Anfallsfrequenz beeinflusst wird. Das ist ein wesentlicher Aspekt, um den es in diesen Studien nur nebenbei ging, der aber für mich - und da spreche ich, denke ich, für alle Kliniker in der Runde - einen sehr wesentlichen Aspekt darstellt, den man bei den anderen Präparaten nicht in dem Ausmaß oder gar nicht findet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das ist ganz selbstverständlich. Wie gesagt, ich versuche, es ein letztes Mal zu sagen: Es ist mittlerweile auch bis in den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vorgedrungen, dass neben dem primären Endpunkt, das wäre hier die Anfallsreduktion, selbstverständlich Lebensqualität von Patienten eine sehr große Rolle spielt. Wir haben heute Morgen vier oder fünf onkologische Anhörungen gemacht, wo es mich relativ wenig interessiert hat, ob das mediane Überleben um X Tage verlängert wurde oder nicht. Da stand die Lebensqualität der Patienten im Vordergrund, und das ist selbstverständlich so. Wenn Sie einen haben, der still vor sich hin döst und möglicherweise einen Anfall weniger hat, davon hat er gar nichts. Das ist ganz selbstverständlich. Sie können davon ausgehen, dass wir das in unseren Diskussionen primär als ganz wichtig betrachten. – Jetzt habe ich Herrn Trümper und Herrn Schnorpfeil vom pU. Danach würde ich zum Schlussplädoyer ausholen lassen.

Herr Trümper (Jazz Pharmaceuticals): Ich wollte ergänzen, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie die patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ist – mit dem Zusatz, falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist. Unsere Analysen haben gezeigt, dass der Anteil der pharmakoresistenten Patienten in allen Studien bei weit über 80 Prozent lag. Das haben wir in unserem Dossier sehr detailliert beschrieben. Insofern genügen die Studiendaten aus unserer Sicht exakt den Anforderungen des G-BA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schnorpfeil. Ich habe gerade so auf das insistiert, was gesagt worden ist, weil in den letzten 14 Tagen etwa 25 Externe auf mich zugekommen sind und auf die Problematik der Dossierbewertung hingewiesen haben und von denen aus der jeweiligen Sicht der Vortragenden, die nicht unbedingt aus dem Gebiet der Epileptologie kamen, die ganz einfache Formel aufgemacht wurde: Der G-BA hat eine schlechte zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, und wir haben jetzt das große neue Produkt erfunden, und das wird eben in der Nutzenbewertung in keinsten Weise abgebildet. Deshalb habe ich auf dem Punkt so insistiert, dass wir das am Ende des Tages auch im Protokoll sehen, dass das nicht so ist, jedenfalls nicht so einfach, wie es transportiert wurde. Wie die Leute zu dieser Erkenntnis kommen, weiß ich nicht. Ich werde nur immer relativ nervös, wenn innerhalb sehr kurzer Zeiträume relativ standardmäßige stanzenförmige Einwände bei mir kurz vor solchen Anhörungen aufschlagen. Dann werde ich auch nervös, weil ich das als zu einfach für dieses Therapiegebiet empfinde, was da vorgetragen worden ist; nur damit diejenigen, die es angeht, das am Ende im Protokoll nachlesen können. Es ist

für unsere Antwortschreiben wichtig, dass wir diesen Satz aus dem Protokoll ziehen, und dann haben wir die Welt ja schon wieder geordnet. – Jetzt haben wir noch Herrn Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Jazz Pharmaceuticals): Nur noch als Ergänzung zu Herrn Trümper: Zum einen handelt es sich um vergleichende Studien. Es ist nicht so, dass es keine RCTs wären. Das, finde ich, ist wichtig, herauszustellen, sondern es stellt sich wirklich die Frage, wogegen der Vergleich stattfindet. Uns war aus früheren Verfahren bekannt, dass die ILAE-Kriterien von zwei gescheiterten Therapien häufiger als nicht ausreichend angesehen worden sind, um Pharmakoresistenz zu dokumentieren. Deshalb haben wir uns die Patienten, die in die Studien eingeschlossen worden sind, genauer angeschaut und festgestellt, dass die Patienten tatsächlich auf einer Lastline-Therapie sind und damit weit über die Kriterien der ILAE hinausgehen. Insofern möchte ich noch einmal betonen, es sind hier RCTs durchgeführt worden und nicht einarmige Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Tattersall, Sie haben jetzt die Chance, die Herausforderung, die Aufgabe, darzustellen, dass jeder Patient anders ist, dass es trotzdem eine adäquate zVT gibt und dass wir versus dieser adäquaten zVT von einem Zusatznutzen auszugehen haben. Bitte schön.

Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals): Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von Jazz Pharmaceuticals darf ich mich abschließend für diese gute und umfassende Diskussion im Rahmen der Neubewertung von Epidyolex bedanken. Hierbei konnten die wesentlichen Punkte, um die es bei diesem Verfahren geht, noch einmal sehr deutlich herausgestellt und geklärt werden. Epidyolex ist eines von nur zwei zugelassenen, aus der Cannabispflanze gewonnenen Fertigarzneimitteln. Für beide Medikamente hält Jazz Pharmaceuticals die Zulassungen, und ein Großteil der vorhandenen hochwertigen Evidenz aus klinischen Studien zum medizinischen Einsatz von Cannabinoiden geht auf die Forschung und Entwicklung zu diesen Produkten zurück.

Zusammenfassend erlaube ich mir, noch einmal auf folgende Aspekte hinzuweisen: Bei den Indikationen Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und Tuberöse Sklerose handelt es sich um seltene, schwerwiegende Formen der Epilepsie unterschiedlicher Genese, die zum großen Teil Kinder betreffen. LGS, DS und TSC sind auch dadurch charakterisiert, dass die betroffenen Patienten bereits im Kindesalter in der Regel therapierefraktär sind. Insofern bilden unsere Studien – und das ist ganz entscheidend – diese Realität eindeutig ab. Die Anzahl der verschiedenen Therapien bis hin zu den Lastline-Therapien, die bei den Patienten in unseren Studien bereits vorher zum Einsatz gekommen waren, zeigt unzweifelhaft, dass mehr als 80 Prozent der Patienten in diesen Studien therapierefraktär waren.

Aus diesem Grund erfüllen unsere Studien die vom G-BA definierten Kriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Genau diese Studien, auf deren Basis der G-BA im Rahmen der vorherigen Bewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt hat, aber auch die Versorgungsrealität seit 2019 haben gezeigt, dass mit Epidyolex selbst dann noch eine beträchtliche Verbesserung für die Patienten erreicht werden kann, wenn dies mit den verfügbaren Medikamenten anderer Wirkstoffklassen nicht möglich wäre.

Auf der Basis der randomisiert kontrollierten Studien, der signifikanten Reduktion von Krampfanfällen und der Erfahrung in der Versorgung hat das Präparat einen festen Platz bei der Behandlung von Krampfanfällen in diesen Indikationen erhalten. Es trägt seit Jahren dazu bei, das Leid der betroffenen Kinder und Erwachsenen und auch deren Angehörigen erheblich zu mildern. Gerade der Umstand, dass sich Epidyolex als hochwirksam und gut verträglich erwiesen hat, ist der Grund dafür, dass es bei immer mehr Dravet-Syndrom-, Lennox-Gastaut-Syndrom- und Tuberöse Sklerose-Patienten zum Einsatz kommt. Die Bedeutung des Produkts wird auch dadurch unterstrichen, dass Epidyolex in Leitlinien von NICE, SIGN und DGN empfohlen wird. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Tattersall und an alle Mitglieder Ihres Teams dafür, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank auch an Herrn Berkenfeld, Herrn Mayer, Herrn von Podewils, Herrn Kurlemann, Frau Kaindl und Herrn Professor Hamer. Wir werden das selbstverständlich diskutieren müssen, das ist ganz klar. Wenn ich eben den medizinalen Hanf erwähnt habe, sage ich ausdrücklich, ich kämpfe an anderer Stelle, wo es dann um die Zubereitung geht. Ich bin glücklich um jedes Fertigarzneimittel, das mit einem klaren Wirkstoffgehalt, mit klaren Dosierschemata adäquate Patientenbehandlung ermöglicht, damit da überhaupt kein falscher Zungenschlag hineinkommt. Das ist sehr wichtig, und deshalb müssen wir jetzt schauen, wie wir damit umgehen. Ich bedanke mich bei Ihnen, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Für uns war es die achte und letzte Anhörung für heute. Ihnen allen noch einen schönen Tag und weitere sinnvolle Patientenbehandlungen oder was auch immer man heute Nachmittag noch machen kann. Machen Sie es gut und danke schön.

Schluss der Anhörung: 17:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-352 Cannabidiol

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

Cannabidiol

[Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Epilepsiechirurgische Maßnahmen

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

Für Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose:

- Beschluss zu Cannabidiol am 04.11.2021 (TCS)

Im Anwendungsgebiet Epilepsie:

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cannabidiol N03AX2 Epidylex®	„Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.“
Zulassung für Tuberöse Sklerose	
Everolimus L01EG02 Votubia® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Refraktäre Krampfanfälle in Zusammenhang mit einer tuberösen Sklerose (tuberous sclerosis complex, TSC) Votubia wird als Begleittherapie bei Patienten ab 2 Jahren mit refraktären partiellen Krampfanfällen, mit oder ohne sekundäre Generalisierung, in Zusammenhang mit TSC angewendet.
Zulassung für die Behandlung epileptischer Anfälle	
Perampanel N03AX22 Fycompa®	Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei – fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren. – primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).
Brivaracetam N03AX23 Briviact	Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.
Oxcarbazepin N03AF02	Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Eslicarbazepin N03AF04 Zebinix®</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie. – Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.
<p>Carbamazepin N03AF01</p>	<p>Epilepsie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle) – Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle) – Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal) – gemischte Epilepsieformen
<p>Valproinsäure N03AG01</p>	<p>Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen – fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.
<p>Vigabatrin N03AG04 Sabril®</p>	<p>In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.</p>
<p>Tiagabin¹ N03AG06 Gabitril®</p>	<p>Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind. Dieses Arzneimittel darf nur bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren angewendet werden.</p>
<p>Lamotrigin N03AX09</p>	<p>Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle <p>Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie [...]

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> – Monotherapie typischer Absencen.
Topiramamat N03AX11	<ul style="list-style-type: none"> – Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. – Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind.
Gabapentin N03AX12	<ul style="list-style-type: none"> – Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung – Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.
Levetiracetam N03AX14 Keppra®	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zur Monotherapie <ul style="list-style-type: none"> – partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. 2. Zusatzbehandlung <ul style="list-style-type: none"> – partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. – primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie
Zonisamid N03AX15 Zonegran®	<ul style="list-style-type: none"> – Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie – Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.
Pregabalin N03AX16 Lyrica®	Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter.
Lacosamid N03AX18 Vimpat®	Indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Clobazam N05BA09 Frisium®</p>	<p>Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.</p> <p>(Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 6 Jahren)</p>
<p>Clonazepam N03AE01 Clonazepam- neuraxpharm®</p>	<p>Clonazepam neuraxpharm ist als Zusatztherapie oder in Fällen von Nichtansprechen auf andere Arzneimittel zur Behandlung der meisten Formen der Epilepsie, insbesondere von Absencen, einschließlich atypischen Absencen, Lennox-Gastaut-Syndrom sowie myoklonischen und atonischen Anfällen indiziert.</p>
<p>Primidon N03AA03 Liskantin®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1. Epileptische Anfälle, besonders Grandmal-Anfälle, fokale Anfälle (Jackson-Anfälle, Adversivkrämpfe, psychomotorische Anfälle u.a.), myoklonische Anfälle des Jugendalters (Impulsiv-Petit-mal). - 2. Bei Absencen und anderen kindlichen Petit-mal-Epilepsien ist Primidon bei entsprechenden EEG-Anzeichen als Grand-mal-Prophylaxe indiziert. <p>[...]</p> <p><i>[Aus FI 5.3.: Wenn die Behandlung mit einem anderen Antikonvulsivum allein nicht ausreicht [...], erhalten die Patienten [...]]</i></p>
<p>Phenytoin N03AB02 z.B. Phenhydantol®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1. Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson-Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle). - 2. Prophylaxe von Krampfanfällen, z.B. bei neurochirurgischen Eingriffen. <p>[...]</p>
<p>Phenobarbital N03AA02 Luminal®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand mal, Impulsiv-Petit-mal); Grand mal-Schutz bei Petit mal-Anfällen im Kindesalter.
<p>Ethosuximid N03AD01</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pyknoleptische Absencen sowie komplexe und atypische Absencen. - Myoklonisch-astatisches Petit mal und myoklonische Anfälle des Jugendlichen (Impulsiv-Petit-mal), wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren und/oder nicht vertragen wurden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ethosuximid- neuraxpharm	
Mesuximid N03AD03 Petinitin®	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Petit Mal im Rahmen gemischter Epilepsien. - Bei Absencen, deren Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.
Cenobamat N03AX25 Ontozry Tabletten	- Ontozry wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.
Zulassung für die Behandlung infantiler Spasmen	
Vigabatrin N03AG04 Sabril®	Als Monotherapie zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom).
Tetracosactidhexa acetat H01AA02 Synacthen-Depot® und Synacthen®	<p>Synacthen-Depot® West-Syndrom</p> <p>Synacthen® Therapeutisch beim West-Syndrom anstelle von Synacthen Depot 1 mg, wenn die i.v. Gabe einer i.m.Injektion vorzuziehen ist.</p>
Prednison H02AB07 z.B. Cutason® 5, 20 und 50 mg Tabletten	<p>Neurologie (DS: a)</p> <ul style="list-style-type: none"> - BNS-Krämpfe
Prednisolon H02AB06	<p>Neurologie (DS a)</p> <p>Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin), chronisches Guillain-Barré-Syndrom, Tolosa-Hunt-Syndrom, Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie, Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glukokortikoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes), BNS-Krämpfe.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Dermosolon®
5, 10 und 20 mg
Tabletten

Clonazepam
N03AE01
Clonazepam-
neuraxpharm®

Bei **infantilen Krampfanfällen (inklusive des West-Syndroms)** und tonisch-klonischen Anfällen ist Clonazepam neuraxpharm ausschließlich als Zusatztherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Arzneimittel indiziert.

Nitrazepam
N05CD02
z.B. Nitrazepam-
neuraxpharm 5
und 10 mg
Tabletten

– Behandlung von **BNS-Krämpfen (West-Syndrom)** des Säuglings und Kleinkindes.

Quellen: AMice-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-352 (Cannabidiol)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	37
Referenzen	40

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CBD	Cannabidiol
DS	Dravet syndrome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	infantile spasm syndrome
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gataut syndrome
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TSC	Tuberöse Sklerose
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 120 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [3].

Epilepsies in children, young people and adults

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and MEDLINE-in-Process, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) and Health Technology Assessments (HTA).
- All searches were updated on April 2021

LoE/GoR

- Cochrane RoB2 / GRADE
- Anmerkung FBMed: NICE verzichtet in der Regel auf die Auszeichnung der Stärke der Empfehlung, sondern realisiert das über die Formulierung (Wording):
 - must/must not
 - should/should not
 - could/could not
 - For recommendations on interventions that should be used (strong) use direct instructions rather than using the word „should“. Use verbs such as „offer“, „refer“, „advise“, and „discuss“

Empfehlungen

Anmerkung: Die Empfehlungen des NICE zur Tuberosen Sklerose beziehen sich überwiegend auf die Infantilen Spasmen bei Kindern < 2 Jahren (Abschnitt 6.3 in der Leitlinie). Für die Behandlung von Personen > 2 Jahren wurden die Empfehlungen nach Anfallsart aufgeführt. Die Darstellung der Hintergrundinformationen aus der Leitlinie beschränkt sich auf die Empfehlungen, die sich explizit auf die Tuberosen Sklerose beziehen.

Principles of treatment, safety, monitoring and withdrawal

- 4.1.3 Use a single antiseizure medication (monotherapy) to treat epilepsy whenever possible.
- 4.1.4 Review the diagnosis of epilepsy if seizures continue despite an optimal dose of a first-line antiseizure medication.
- 4.1.5 If first-line monotherapy is unsuccessful and epilepsy diagnosis remains confirmed, try monotherapy with another antiseizure medication, using caution during the changeover period:
 - Increase the dose of the second medicine slowly while maintaining the dose of the first medicine.
 - If the second medicine is successful, slowly taper off the dose of the first medicine.
 - If the second medicine is unsuccessful, slowly taper off the dose of the second medicine and consider an alternative.
- 4.1.6 If monotherapy is unsuccessful, consider trying an add-on treatment.
- 4.1.7 When starting an add-on treatment, carefully titrate the additional medicine and review treatment frequently, including monitoring for adverse effects such as sedation.
- 4.1.8 If trials of add-on treatment do not result in a reduction in seizures, use the regimen that provides the best balance between effectiveness and tolerability of side effects.

5.1 Generalised tonic-clonic seizures

Monotherapy

- 5.1.1 Offer sodium valproate as first-line monotherapy for generalised tonic-clonic seizures in:
 - boys and men
 - girls aged under 10 years and who are unlikely to need treatment when they are old enough to have children
 - women who are unable to have children.
- 5.1.2 Offer lamotrigine or levetiracetam as first-line monotherapy for generalised tonic-clonic seizures in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children). If the first choice is unsuccessful, offer the other of these options. In April 2022, these were off-label uses of lamotrigine in children under 13 years and levetiracetam in adults and children. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.1.3 If first-line monotherapy with sodium valproate is unsuccessful for generalised tonic-clonic seizures, offer lamotrigine or levetiracetam as second-line monotherapy treatment. If the first choice is unsuccessful, try the other of these options. In April 2022, these were off-label uses of lamotrigine in children under 13 years and levetiracetam in adults and children. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.1.4 Do not offer sodium valproate monotherapy for generalised tonic-clonic seizures in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children), unless:
 - other treatment options are unsuccessful

- the risks and benefits have been fully discussed, including the risks to an unborn child
- the likelihood of pregnancy has been taken into account and a pregnancy prevention programme put in place, if appropriate.
- Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.

Add-on treatment

For guidance on safe prescribing and managing withdrawal of clobazam in adults, see NICE's guideline on medicines associated with dependence or withdrawal symptoms.

- 5.1.5 If monotherapy is unsuccessful in people with generalised tonic-clonic seizures, consider 1 of the following first-line add-on treatment options:
 - clobazam
 - lamotrigine
 - levetiracetam
 - perampanel
 - sodium valproate, except in women and girls able to have children
 - topiramate
 - If the first choice is unsuccessful, consider the other first-line add-on options. In April 2022, these were off-label uses of clobazam as add-on therapy in children under 6 months, lamotrigine in children under 2 years, levetiracetam in children under 12 years, perampanel in children under 7 years, and topiramate in children under 2 years. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.1.6 If first-line add-on treatments tried are unsuccessful in people with generalised tonic-clonic seizures, consider 1 of the following second-line add-on treatment options:
 - brivaracetam
 - lacosamide
 - phenobarbital
 - primidone
 - zonisamide
 - If the first choice is unsuccessful, consider the other second-line add-on options. In April 2022, these were off-label uses of brivaracetam in adults and children, lacosamide in children under 4 years, and zonisamide in adults and children. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.1.7 Do not offer sodium valproate as an add-on treatment for generalised tonic-clonic seizures in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children), unless:
 - other treatment options are unsuccessful
 - the risks and benefits have been fully discussed, including the risks to an unborn child
 - the likelihood of pregnancy has been taken into account and a pregnancy prevention programme put in place, if appropriate.
 - Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.

Other treatment considerations

5.1.8 Be aware that the following antiseizure medications may exacerbate seizures in people with absence or myoclonic seizures, including in juvenile myoclonic epilepsy:

- carbamazepine

- gabapentin
- lamotrigine (for myoclonic seizures)
- oxcarbazepine
- phenytoin
- pregabalin
- tiagabine
- vigabatrin.

5.2 Focal seizures with or without evolution to bilateral tonic-clonic seizures

Monotherapy

- 5.2.1 Consider lamotrigine or levetiracetam as first-line monotherapy for people with focal seizures. If the first choice is unsuccessful, consider the other of these options.
 - In April 2022, these were off-label uses of lamotrigine in children under 13 years, and levetiracetam in children and young people under 16 years. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.2.2 If first-line monotherapies are unsuccessful in people with focal seizures, consider 1 of the following second-line monotherapy options:
 - carbamazepine
 - oxcarbazepine
 - zonisamide.
 - If the first choice is unsuccessful, consider the other second-line monotherapy options. In April 2022, these were off-label uses of oxcarbazepine in children under 6 years, and zonisamide in children. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.2.3 If second-line monotherapies tried are unsuccessful in people with focal seizures, consider lacosamide as third-line monotherapy.
 - In April 2022, this was an off-label use of lacosamide in children under 4 years. See NICE's information on prescribing medicines.

Add-on treatment

For guidance on safe prescribing of pregabalin in adults, see NICE's guideline on medicines associated with dependence or withdrawal symptoms.

- 5.2.4 If monotherapy is unsuccessful in people with focal seizures, consider 1 of the following first-line add-on treatment options:
 - carbamazepine
 - lacosamide
 - lamotrigine
 - levetiracetam
 - oxcarbazepine
 - topiramate
 - zonisamide
 - If the first choice is unsuccessful, consider the other first-line add-on options.
 - In April 2022, these were off-label uses of lacosamide in children under 4 years, lamotrigine in children under 2 years, levetiracetam in children under 4 years, oxcarbazepine in children under 6 years, topiramate in children under 2 years, and zonisamide in children under 6 years. See NICE's information on prescribing medicines.

5.2.5 If first-line add-on treatments tried are unsuccessful in people with focal seizures, consider 1 of the following second-line add-on treatment options:

- brivaracetam
 - cenobamate (in line with NICE's technology appraisal guidance on cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy)
 - eslicarbazepine acetate
 - perampanel
 - pregabalin
 - sodium valproate, except in women and girls able to have children. If the first choice is unsuccessful, consider the other second-line add-on options.
 - In April 2022, these were off-label uses of brivaracetam in children under 4 years, eslicarbazepine acetate in children under 6 years, perampanel in children under 4 years, and pregabalin in children. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.2.6 If second-line add-on treatments tried are unsuccessful in people with focal seizures, consider 1 of the following third-line add-on treatment options:
 - phenobarbital
 - phenytoin
 - tiagabine
 - vigabatrin. If the first choice is unsuccessful, consider the other third-line add-on options.
 - In April 2022, this was an off-label use of tiagabine in children under 12 years. See NICE's information on prescribing medicines.
 - 5.2.7 Do not offer sodium valproate as an add-on treatment for focal seizures in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children), unless:
 - other treatment options are unsuccessful
 - the risks and benefits have been fully discussed, including the risks to an unborn child
 - the likelihood of pregnancy has been taken into account and a pregnancy prevention programme put in place, if appropriate.
 - Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.

5.3 Absence seizures

Absence seizures (including childhood absence epilepsy)

- 5.3.1 Offer ethosuximide as first-line treatment for absence seizures.
- 5.3.2 If first-line treatment is unsuccessful, offer sodium valproate as second-line monotherapy or add-on treatment for absence seizures in:
 - boys of all ages
 - girls aged under 10 years and who are unlikely to need treatment when they are old enough to have children
 - women who are unable to have children.
- 5.3.3 If second-line treatment is unsuccessful for absence seizures, consider lamotrigine or levetiracetam as a third-line monotherapy or add-on treatment options. If the first choice is unsuccessful, consider the other of these options.

- In April 2022, these were off-label uses of lamotrigine in children under 2 years and levetiracetam in adults and children. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.3.4 Be aware that the following antiseizure medications may **exacerbate** seizures in people with absence seizures:
 - carbamazepine
 - gabapentin
 - oxcarbazepine
 - phenobarbital
 - phenytoin
 - pregabalin
 - tiagabine
 - vigabatrin.

Absence seizures with other seizure types

- 5.3.5 Consider sodium valproate as first-line treatment for absence seizures with other seizure types (or at risk of these) in:
 - boys and men
 - girls aged under 10 years and who are unlikely to need treatment when they are old enough to have children
 - women who are unable to have children.
- 5.3.6 Consider lamotrigine or levetiracetam as first-line treatment options in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children) with absence seizures and other seizure types (or at risk of these). If the first choice is unsuccessful, consider the other of these options. In April 2022, these were off-label uses of levetiracetam as monotherapy for adults and children, and as an add-on therapy for children under 12 years. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.3.7 Do not offer sodium valproate for absence seizures with other seizure types (or at risk of these) in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children), unless:
 - other treatment options are unsuccessful
 - the risks and benefits have been fully discussed, including the risks to an unborn child
 - the likelihood of pregnancy has been taken into account and a pregnancy prevention programme put in place, if appropriate.
 - Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.
- 5.3.8 If first-line treatments tried are unsuccessful for absence seizures and other seizure types (or at risk of these), consider:
 - lamotrigine or levetiracetam as a second-line monotherapy or add-on treatment options or
 - ethosuximide as a second-line add-on treatment. If the first choice is unsuccessful, consider the other second-line options.
 - In April 2022, these were off-label uses of lamotrigine in children under 2 years, and levetiracetam in adults and children. See NICE's information on prescribing medicines.

- 5.3.9 Be aware that the following antiseizure medications may exacerbate seizures in people with absence seizures and other seizure types (or at risk of these):
 - carbamazepine
 - gabapentin
 - oxcarbazepine
 - phenobarbital
 - phenytoin
 - pregabalin
 - tiagabine
 - vigabatrin

5.4 Myoclonic seizures

First-line treatment

- 5.4.2 Offer sodium valproate as first-line treatment for myoclonic seizures in:
 - boys and men
 - girls aged under 10 years and who are unlikely to need treatment when they are old enough to have children
 - women who are unable to have children.
- 5.4.3 Offer levetiracetam as first-line treatment for myoclonic seizures in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children).
 - In April 2022, this was an off-label use of levetiracetam. See NICE's information on prescribing medicines.

Second- and third-line treatments

For guidance on safe prescribing and managing withdrawal of clobazam and clonazepam in adults, see NICE's guideline on medicines associated with dependence or withdrawal symptoms.

- 5.4.4 If sodium valproate is unsuccessful as first-line treatment for myoclonic seizures, offer levetiracetam as a second-line monotherapy or add-on treatment.
 - In April 2022, these were off-label uses of levetiracetam as monotherapy for adults and children, and as an add-on therapy for children under 12 years. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.4.5 If levetiracetam is unsuccessful for myoclonic seizures, consider 1 of the following as monotherapy or add-on treatment options:
 - brivaracetam
 - clobazam
 - clonazepam
 - lamotrigine
 - phenobarbital
 - piracetam
 - topiramate
 - zonisamide.
 - If the first choice is unsuccessful, consider any other of these options.

- In April 2022, these were off-label uses for brivaracetam in adults and children, clobazam as monotherapy in adults and children, clobazam as add-on therapy in children under 6 months, clonazepam solution in children, lamotrigine as monotherapy for children under 13 years and add-on therapy for children under 2 years, piracetam in children, topiramate in adults and children, and zonisamide in adults and children. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.4.6 Do not offer sodium valproate for myoclonic seizures in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children), unless:
 - other treatment options are unsuccessful
 - the risks and benefits have been fully discussed, including the risks to an unborn child
 - the likelihood of pregnancy has been taken into account and a pregnancy prevention programme put in place, if appropriate.
 - Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.

Other treatment considerations

- 5.4.7 Be aware that lamotrigine can occasionally exacerbate myoclonic seizures.
- 5.4.8 Do not use any of the following antiseizure medications in people with myoclonic seizures because they may exacerbate seizures:
 - carbamazepine
 - gabapentin
 - oxcarbazepine
 - phenytoin
 - pregabalin
 - tiagabine
 - vigabatrin

5.5 Tonic or atonic seizures

First-line treatment

- 5.5.2 Offer sodium valproate as first-line treatment for tonic or atonic seizures in:
 - boys and men
 - girls aged under 10 years and who are unlikely to need treatment when they are old enough to have children
 - women who are unable to have children.
- 5.5.3 Consider lamotrigine as first-line treatment for tonic or atonic seizures in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children). In April 2022, this was an off-label use of lamotrigine in children under 13 years. See NICE's information on prescribing medicines.

Second- and third-line treatments

For guidance on safe prescribing and managing withdrawal of clobazam in adults, see NICE's guideline on medicines associated with dependence or withdrawal symptoms.

- 5.5.4 If sodium valproate is unsuccessful as first-line treatment for tonic or atonic seizures, consider lamotrigine as a second-line monotherapy or add-on treatment. In April 2022, this was an off-label use of lamotrigine as monotherapy in children under 13 years and add-on therapy in children under 2 years. See NICE's information on prescribing medicines.

- 5.5.5 If lamotrigine is unsuccessful for treating tonic or atonic seizures, consider 1 of the following as monotherapy or add-on treatment options:
 - clobazam
 - rufinamide
 - topiramate
 - If the first choice is unsuccessful, consider any other of these options.
 - In April 2022, these were off-label uses for clobazam as monotherapy in adults and children, clobazam as add-on therapy in children under 6 months, rufinamide, and topiramate as monotherapy in children under 6 years, and topiramate as add-on therapy in children under 2 years. See NICE's information on prescribing medicines
- 5.5.6 Do not offer sodium valproate for tonic or atonic seizures in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children), unless:
 - other treatment options are unsuccessful
 - the risks and benefits have been fully discussed, including the risks to an unborn child
 - the likelihood of pregnancy has been taken into account and a pregnancy prevention programme put in place, if appropriate.
 - Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.

Further treatment options

- 5.5.7 If third-line treatment is unsuccessful for tonic or atonic seizures in children, consider a ketogenic diet as an add-on treatment under the supervision of a ketogenic diet team.
- 5.5.8 If all other treatment options for tonic or atonic seizures are unsuccessful, consider felbamate as an add-on treatment under the supervision of a neurologist with expertise in epilepsy.
 - In April 2022, felbamate was not licensed for use in the UK. See NICE's information on prescribing medicines.

Other treatment considerations

- 5.5.9 Be aware that the following antiseizure medications may exacerbate seizures in people with tonic or atonic seizures:
 - carbamazepine
 - gabapentin
 - oxcarbazepine
 - pregabalin
 - tiagabine
 - vigabatrin

5.6 Idiopathic generalised epilepsies

First-line treatment

- 5.6.1 Offer sodium valproate as first-line treatment for idiopathic generalised epilepsies in:
 - boys and men
 - girls aged under 10 years and who are unlikely to need treatment when they are old enough to have children
 - women who are unable to have children.

- 5.6.2 Offer lamotrigine or levetiracetam as first-line treatment for idiopathic generalised epilepsies in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children). If the first choice is unsuccessful, offer the other of these options. In April 2022, these were off-label uses of lamotrigine in children under 13 years, and levetiracetam in adults and children. See NICE's information on prescribing medicines.

Second-line treatment

- 5.6.3 If first-line treatments are unsuccessful for idiopathic generalised epilepsies, consider lamotrigine or levetiracetam as a second-line monotherapy or add-on treatment options. If the first choice is unsuccessful, consider the other of these options. In April 2022, these were off-label uses of lamotrigine as monotherapy in children under 13 years and add-on therapy for children under 2 years, and levetiracetam as monotherapy in adults and children and add-on therapy for children under 12 years.
- 5.6.4 If second-line treatments tried are unsuccessful for idiopathic generalised epilepsies, consider perampanel or topiramate as third-line add-on treatment options. If the first choice is unsuccessful, consider the other of these options.
 - In April 2022, this was an off-label use of perampanel for children under 7 years. See NICE's information on prescribing medicines.
- 5.6.5 Do not offer sodium valproate for idiopathic generalised epilepsies in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children), unless:
 - other treatment options are unsuccessful
 - the risks and benefits have been fully discussed, including the risks to an unborn child
 - the likelihood of pregnancy has been taken into account and a pregnancy prevention programme put in place, if appropriate. Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.

[...]

6.3 Infantile spasms syndrome

First-line treatment

- [...]
- 6.3.6 **Offer vigabatrin alone as first-line treatment for infantile spasms due to tuberous sclerosis. If vigabatrin is ineffective after 1 week, add high-dose oral prednisolone.**
 - In April 2022, this was an off-label use of vigabatrin in combination with prednisolone. See NICE's information on prescribing medicines.
- 6.3.7 Before starting oral prednisolone for infantile spasms: discuss the possible side effects of steroid treatment with parents and carers test whether the child has antibodies to the varicella zoster virus give the parents and carers a steroid card and information about when to seek medical help for side effects.
- 6.3.8 When using oral prednisolone to treat infantile spasms, follow the advice in the BNF for children on prednisolone dosages. Monitor blood pressure and urinary glucose weekly during treatment.
- 6.3.9 When using vigabatrin to treat infantile spasms, increase the dose as outlined in the BNF for children on vigabatrin. Discuss further dose increases with a tertiary paediatric neurologist if the spasms do not stop (clinically and on EEG).

Hintergrund (aus [2])

Based on evidence, the committee agreed that children with infantile spasms due to tuberous sclerosis should be offered vigabatrin as a first-line treatment. Tuberous sclerosis is a major cause of infantile spasms, and these children are particularly refractory to treatment. Trials have shown spasms freedom in a short period of time with vigabatrin in children with infantile spasms due to tuberous sclerosis, however, due to the high risk of neurodevelopmental problems in these babies, the committee agreed, based on evidence, that high-dose oral prednisolone should be added if vigabatrin is ineffective after 1 week. The study that assessed the effectiveness of high-dose oral prednisolone and vigabatrin did not include children with tuberous sclerosis, however the committee agreed that it was appropriate to extrapolate from this study due to the similar pathophysiology between both groups.

Prednisolone lowers the immune system, therefore the committee agreed that the possible side effects of steroid treatment should be discussed with the parents or carers of the baby with infantile spasms. The risk of immunosuppression continues up to 3 months after starting treatment, and parents and carers need to be made aware of the increased risk of infection. However, the committee were in agreement that, in the majority of cases, the risks of a short course of steroids do not outweigh the benefits. Children should also be tested for antibodies for varicella zoster virus as, if they get infected while taking prednisolone, it can have severe and occasionally life-threatening consequences due to the suppressed immune system. In line with current clinical practice, the committee also noted that a steroid card and information about where to seek medical advice for side effects should be provided to parents or carers. The committee agreed the dosage of prednisolone given should be in line with advice in the BNF for children. Based on their experience and expertise, they also noted that monitoring blood pressure and urinary glucose weekly would help identify possible risks of infection in a timely manner.

The committee agreed the dosage of vigabatrin should be in line with advice in the BNF for children, and they noted that, in some cases, it may be necessary to go above these recommended doses if there is a sub-optimal response, in which case, any adjustment should be undertaken with guidance from a specialist, to ensure optimal treatment benefit.

Second-line treatment

- 6.3.10 If first-line treatment for infantile spasms is unsuccessful, discuss further treatment with a tertiary paediatric epilepsy specialist.
- 6.3.11 Consider the following as a second-line monotherapy or add-on treatment options for infantile spasms, guided by a ketogenic diet team or tertiary paediatric epilepsy specialist, as appropriate:
 - ketogenic diet
 - levetiracetam
 - nitrazepam
 - sodium valproate
 - topiramate.

If the first choice is unsuccessful, consider the other second-line options. In April 2022, these were off-label uses of levetiracetam, nitrazepam and topiramate. See NICE's information on prescribing medicines.

Hintergrund (aus [2])

The committee did not think the evidence for second-line therapy allowed them to make any firm recommendations. Based on their experience and expertise, the committee provided some treatments that are successfully used in clinical practice and emphasised that any treatment should be individually tailored and only prescribed in consultation with a tertiary paediatric epilepsy specialist. This is due to the long-term risk of adverse neurodevelopmental outcomes associated with treatment resistant cases of infantile spasms and the complexity of the presentation.

7 Treating status epilepticus, repeated or cluster seizures, and prolonged seizures

7.1 Status epilepticus

Initial treatment for generalised convulsive status epilepticus

- 7.1.1 Provide resuscitation and immediate emergency treatment for children, young people and adults who have convulsive status epilepticus (seizures lasting 5 minutes or more).
- 7.1.2 If the person with convulsive status epilepticus has an individualised emergency management plan that is immediately available, administer medication as detailed in the plan.
- 7.1.3 If the person with convulsive status epilepticus does not have an individualised emergency management plan immediately available:
 - give a benzodiazepine (buccal midazolam or rectal diazepam) immediately as first-line treatment in the community or
 - use intravenous lorazepam if intravenous access and resuscitation facilities are immediately available.
- 7.1.4 Be aware of the possible underlying causes of status epilepticus, including hypoglycaemia, eclampsia and alcohol withdrawal, which may need to be treated with additional medication.
- 7.1.5 Be alert to non-adherence to antiseizure medication, which can also be a cause of status epilepticus.
- 7.1.6 Be aware that non-epileptic seizures (dissociative seizures) can be similar in presentation to convulsive status epilepticus.

Management if initial treatment is unsuccessful

- 7.1.7 If convulsive status epilepticus does not respond to the first dose of benzodiazepine:
 - call emergency services in the community or
 - seek expert guidance in hospital.
- 7.1.8 Continue to follow the person's individualised emergency management plan, if this is immediately available, or give a second dose of benzodiazepine if the seizure does not stop within 5 to 10 minutes of the first dose.
- 7.1.9 If convulsive status epilepticus does not respond to 2 doses of a benzodiazepine, give any of the following medicines intravenously as a second-line treatment:
 - levetiracetam
 - phenytoin
 - sodium valproate.
 - Take into account that levetiracetam may be quicker to administer and have fewer adverse effects than the alternative options.
 - In April 2022, this was an off-label use of levetiracetam. See NICE's information on prescribing medicines. Follow the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) safety advice on valproate use by women and girls.
- 7.1.10 If convulsive status epilepticus does not respond to a second-line treatment, consider trying an alternative second-line treatment option under expert guidance.
- 7.1.11 If convulsive status epilepticus does not respond to the second-line treatment options tried, consider the following third-line options under expert guidance:
 - phenobarbital or
 - general anaesthesia.
- 7.1.12 After an episode of convulsive status epilepticus, agree an emergency management plan with the person if they do not already have one and there is concern that status epilepticus may recur.

7.2 Repeated seizures or cluster seizures

- 7.2.1 Manage repeated or cluster seizures (typically 3 or more self-terminating seizures in 24 hours) as a medical emergency.
- 7.2.2 If a person has repeated or cluster seizures:
 - follow their individualised emergency management plan, if this is immediately available or
 - consider giving a benzodiazepine, such as clobazam or midazolam, immediately if they do not have an individualised emergency management plan immediately available.
- 7.2.3 Seek expert guidance if the person has further episodes of repeated or cluster seizures.
- 7.2.4 Agree an individualised emergency management plan with the person after repeated or cluster seizures if they do not have one already and there is concern that repeated or cluster seizures may recur.

7.3 Prolonged seizures

For convulsive seizures that continue for 5 minutes or more, follow the recommendations in the section on status epilepticus.

- 7.3.1 Manage prolonged convulsive seizures (any convulsive seizure that continues for more than 2 minutes longer than a person's usual seizure) as a medical emergency.
- 7.3.2 If a person has a prolonged convulsive seizure:
 - follow their individualised emergency management plan if this is immediately available or
 - consider giving a benzodiazepine, such as midazolam or clobazam, immediately if they do not have an individualised emergency management plan immediately available.
- 7.3.3 After a prolonged convulsive seizure, agree an emergency management plan with the person if they do not already have one and there is concern that prolonged convulsive seizures may recur.
- 7.3.4 After a prolonged non-convulsive seizure (a non-convulsive seizure that continues for more than 2 minutes longer than a person's usual seizure), agree an emergency management plan with the person if they do not already have one and there is concern that prolonged non-convulsive seizures may recur.

8.1 Ketogenic diet

- 8.1.1 Consider a ketogenic diet under the guidance of a tertiary epilepsy specialist, in people with:
 - certain childhood-onset epilepsy syndromes (see also the section on treating childhood-onset epilepsies), for example:
 - glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1 deficiency syndrome)
 - epilepsy associated with pyruvate dehydrogenase deficiency
 - infantile spasms syndrome
 - epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome)

- Dravet syndrome
- Lennox–Gastaut syndrome
- drug-resistant epilepsy if other treatment options have been unsuccessful or are not appropriate.

8.2 Resective epilepsy surgery

- 8.2.1 Discuss the options for assessment for resective epilepsy surgery with people who have drug-resistant epilepsy, and their families or carers if appropriate. Explain what the process of surgical assessment involves as well as the benefits and risks associated with surgical procedures.
- 8.2.2 Refer people with drug-resistant epilepsy, including those without identified MRI abnormalities, for consideration of assessment for resective epilepsy surgery:
 - For adults, this should be to a tertiary epilepsy service.
 - For children and young people, this should be to a tertiary paediatric neurology service for consideration of referral to a children's epilepsy service surgery centre.
 - 8.2.3 For **people with MRI abnormalities that indicate a high risk of drug-resistant epilepsy, consider early referral to a tertiary epilepsy service for assessment, including an evaluation for resective epilepsy surgery if appropriate.** Examples of specific lesions seen on MRI may include, but are not limited to, the following:
 - hippocampal sclerosis
 - malformations of cortical development
 - epilepsy-associated low-grade tumours
 - hypothalamic hamartomas
 - neuronal migrational disorders
 - **tuberous sclerosis complex**
 - vascular malformations, including Sturge–Weber syndrome
 - cerebral contusions from previous head injury.

Full details of the evidence and the committee's discussion are in evidence review 13: referral and surgical interventions [2].

Hintergrund:

The evidence on surgical interventions showed that resective epilepsy surgery is the most clinically effective treatment for children, young people and adults with drug-resistant focal epilepsy. This was based on the evidence showing better quality of life and lower rates of recurrence after surgery compared with medical care. The committee also considered the relative harms of surgery, such as higher rates of postoperative cognitive deficits and other adverse events. The benefits of surgery were agreed to outweigh these harms, because in many cases, the cognitive effects did not cause significant dysfunction in everyday life, and many of the other adverse events (perioperative infection, bleeding and postoperative changes in mood) were self-limiting. In addition, the committee noted that the risk of harm from surgery needed to be balanced against the risks of ongoing seizures, which include injury, head injury and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). The committee accepted that the risk of harm may increase as the surgical complexity increases, but agreed that the overall balance in favour of a benefit is likely to apply across most types of epilepsy surgery for both children and adults.

[...]

No evidence was found on the most effective criteria for referral. However, the committee agreed that because benefits from surgery would outweigh harms across all the populations considered, including improvement in seizure control, potential seizure freedom, better quality of life and reduced risk of epilepsy-related death, all people with drug-resistant epilepsy would benefit from a referral to a tertiary centre for consideration of resective surgery, including those without identified MRI abnormalities.

The committee also discussed whether there were other groups that might benefit from a referral for consideration of surgery. The committee agreed, by consensus, that people with specific MRI

abnormalities that might indicate future resistance to antiseizure medication, should be referred to a tertiary centre at diagnosis, rather than waiting until treatment is unsuccessful. In addition, the committee discussed that, in their experience, people with genetic abnormalities or learning disabilities can sometimes be excluded from referral to a tertiary centre for consideration of surgery. This may happen because it is thought that surgery is not suitable for them, or they might be erroneously considered unable to cope with surgical assessment. The committee agreed they should have treatment in the same way as other people with epilepsy and be referred if indicated.

8.3 Vagus nerve stimulation

- 8.3.1 If resective epilepsy surgery is not suitable for a person with drug-resistant seizures, consider vagus nerve stimulation as an add-on treatment to antiseizure medication. See also NICE's interventional procedures guidance on vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children.
- 8.3.2 Discuss with the person with epilepsy, and their family or carers if appropriate, the benefits and risks of vagus nerve stimulation before making a shared decision about having this procedure.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2021 [5].

Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management

Zielsetzung/Fragestellung

- This evidence-based guideline covers specific aspects of investigation and management of epilepsies in children and young people aged from 1 month to 19 years if they remain in secondary education.
- The guideline does not cover seizures in newborn babies, infants under 1 month of age, referral for diagnosis of epilepsy or the management of non-epileptic seizures. Emergency management of seizures, including status epilepticus, is also excluded [...].
- Although surgery for epilepsy is addressed, this guideline does not cover specific surgical treatment, as this is managed on a case-by-case basis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, CINAHL, PsycINFO and the Cochrane Library
- 2007–2017, with a search for RCTs updated to 2020

LoE / GoR

Key to evidence statements and recommendations

Levels of evidence

1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

Recommendations

Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).

The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.

Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence; and the balance of benefits and harms of the options.

- R For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
- R For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.

Empfehlungen

Anmerkung: Die Empfehlungen des SIGN zur Tuberosen Sklerose beziehen sich überwiegend auf die Infantilen Spasmen bei Kindern < 2 Jahren (Abschnitt 5.6 in der Leitlinie). Für die Behandlung von Personen > 2 Jahren wurden die Empfehlungen nach Anfallsart aufgeführt. Die Darstellung der Hintergrundinformationen aus der Leitlinie beschränkt sich auf die Empfehlungen, die sich explizit auf die Tuberosen Sklerose beziehen.

5 Pharmacological management

5.2 Focal epilepsy

5.2.1 First-line treatment

- R | Carbamazepine or lamotrigine could be considered for children and young people with focal epilepsy.
- R | Levetiracetam, oxcarbazepine or sodium valproate could be considered for children and young people with focal epilepsy if carbamazepine and lamotrigine are not suitable or tolerated.
- ✓ | Sodium valproate should not be used in girls of childbearing potential unless there is no suitable alternative and a pregnancy prevention programme is in place.

5.2.2 Adjunctive treatment

- R | Carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate, topiramate or zonisamide (over 6 years of age) can be considered as adjunctive therapies in children and young people with focal epilepsy if first-line therapies are ineffective or not tolerated.
- ✓ | Sodium valproate should not be used in girls of childbearing potential unless there is no suitable alternative and a pregnancy prevention programme is in place.
- R | Perampanel could be considered as adjunctive therapy in adolescents from 12 years of age with focal epilepsy.

5.3 Generalised epilepsy

5.3.1 Absence seizures

- R | Ethosuximide should be considered as first-line monotherapy for the treatment of patients with childhood absence epilepsy. Sodium valproate should also be considered, but has a higher risk of adverse events.
- R | Lamotrigine could be considered for patients with childhood absence epilepsy if ethosuximide and sodium valproate are ineffective, not suitable or not tolerated.
- R | A combination of two or three AEDs could be considered if two first-line AEDs are ineffective. If treatment is still ineffective, advice should be sought from, or the patient should be referred to, a tertiary epilepsy specialist to consider the use of clobazam, clonazepam, levetiracetam, topiramate or zonisamide.
- ✓ | Sodium valproate should not be used in women and girls of childbearing potential unless there is no suitable alternative and a pregnancy prevention programme is in place.

5.6 Tuberos sclerosis

One RCT was identified examining the efficacy of adjuvant everolimus therapy (low or high exposure) in 366 patients, age range 2–65 years, with tuberous sclerosis complex (TSC) and treatment-resistant focal-onset seizures.¹²⁷ The median age was 10.1 years and 82% of participants were under 18 years of age. Adjunctive everolimus treatment significantly reduced seizure frequency in patients with TSC and intractable epilepsy. The median percentage reduction in seizure frequency was 14.9% (95% CI 0.1% to 21.7%) with placebo versus 29.3% with low-exposure everolimus (95% CI 18.8% to 41.9%) and 39.6% with high-exposure everolimus (95% CI 35.0% to 48.7%).

1++

A post-hoc analysis of this trial separately considered the results for the 299 paediatric participants, splitting the results into two age groups (under 6 years and 6 to under 18 years).¹²⁸ Adjunctive everolimus therapy resulted in sustained reductions in seizure frequency after 1 year and was well tolerated in paediatric patients with treatment-refractory seizures associated with TSC. The younger participants appeared to receive greater benefit than older participants.

3

Everolimus was not found to improve cognitive functioning, autism or neuropsychological functioning.¹²⁹

1++

Everolimus showed immunosuppressive properties in the full study cohort. The most common adverse events were stomatitis, diarrhoea, nasopharyngitis, pyrexia and upper respiratory tract infection.¹²⁷ In the post-hoc analysis of patients under 18, grade 3 or 4 adverse events were reported in 45% of participants under 6 years of age (commonly pneumonia) and 38% in older participants (commonly pneumonia and stomatitis). Two deaths were reported during the extension phase, one due to pneumonia which was suspected to be treatment related.¹²⁸

1++

3

Everolimus requires dose titration according to blood levels and close monitoring for potential adverse effects, and therefore may necessitate frequent hospital visits.

Everolimus is accepted for use in Scotland by SMC for children aged 2 years and over with refractory seizures associated with TSC (*see section 11.4*).

Whilst there is no QoL data from studies concerning everolimus, its beneficial effect on seizure frequency may allow patients to manage their condition more effectively and in so doing potentially increase independence and participation in school and family life, and reduce carer responsibilities.

The side-effect profile for everolimus, while not insignificant, appears tolerable in the light of the severity of the condition and its associated risk of mortality.

One underpowered RCT reported that sirolimus did not significantly reduce seizure frequency in children with TSC and intractable epilepsy.¹²⁹

1-

There is insufficient evidence to indicate using sirolimus to treat refractory seizures in children with TSC.

R | **Everolimus could be considered as an adjunctive treatment for children (age 2 years and older) with refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex, when other treatments have failed. Children prescribed everolimus should be closely monitored for adverse events.**

Referenzen

127 French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled study. *The Lancet* 2016;388(10056):2153-63.

128 Curatolo P, Franz D, Lawson J, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. *Lancet child and adolescent health* 2018;2(7):495-504.

129 Overwater IE, Rietman AB, Bindels-de Heus K, Looman CW, Rizopoulos D, Sibindi TM, et al. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: A randomized controlled trial. *Neurology* 2016;87(10):1011-8.

5.6.1 Infantile spasms with tuberous sclerosis

NICE recommends offering vigabatrin as first-line treatment to infants with infantile spasms due to tuberous sclerosis.⁴² If vigabatrin is ineffective, a steroid (prednisolone or ACTH) should be offered, with careful consideration of the risk-benefit ratio. This was based on low-quality evidence, which found that vigabatrin was more effective at stopping infantile spasms than steroids. There was also resolution of hypsarrhythmia in the patients taking vigabatrin.]-4

A Cochrane review of the treatment of infantile spasms identified two small, underpowered studies which found vigabatrin to be more effective than hydrocortisone at stopping spasms.¹¹⁷]-1++

Vigabatrin is associated with significant adverse events and needs careful counselling and monitoring.⁴²]-4

R | **Vigabatrin should be considered as first-line treatment in infantile spasms for children with tuberous sclerosis. Children prescribed vigabatrin should be closely monitored for adverse events.**

Referenzen

42 National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. London: NICE 2012. [cited 23 Sep 2020]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>

117 Hancock Eleanor C, Osborne John P, Edwards Stuart W. Treatment of infantile spasms. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6.

6 Non-pharmacological management

6.1 Ketogenic diet

R | **A ketogenic diet should be offered as a treatment option in children with drug-resistant epilepsy.**

R | **A ketogenic diet should be considered after a child has failed to respond to two antiepileptic drugs.**

R | **A ketogenic diet should be tried for at least 3 months in children with drug-resistant epilepsy to assess efficacy, with consideration of continuation of the ketogenic diet based on risk and benefits at each visit and after 2 years of continuous use.**

6.2 Surgery for drug-resistant epilepsy

R | **Children with drug-resistant epilepsy who fulfil referral criteria for assessment for surgery should be identified early.**

✓ | Children who are candidates for surgery should be referred to a comprehensive epilepsy surgery programme.

6.3 Vagus nerve stimulation

R | **Vagus nerve stimulation could be considered as an adjunctive treatment for children with drug-resistant epilepsy who are not candidates for surgery, under the specialist guidance of a consultant paediatric neurologist.**

Northrup, H et al 2021 [4].

Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter Evidenz hinsichtlich der Fragestellung zur Therapie von Krampfanfällen speziell bei TSC bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Zielsetzung/Fragestellung

- To update recommendations for diagnosis and clinical management of patients affected by TSC

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu (die Bewertung der Primärstudien mittels National Comprehensive Cancer Network Clinical Guidelines framework ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Update einer Recherche aus 2012 in PUBMED and SCOPUS
- bis Mai 2018

LoE / GoR

- National Comprehensive Cancer Network Clinical Guidelines framework

TABLE 1.
Recommendation Categories and Descriptions

Category	Description	Supporting Evidence
1	Based upon high-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate	At least one convincing class I study OR at least two convincing and consistent class II studies OR at least three convincing and consistent class III studies
2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate	At least one convincing class II study OR at least two convincing and consistent class III studies
2B	Based upon lower-level evidence, there is consensus that the intervention is appropriate	At least one convincing class III study OR at least two convincing and consistent class IV studies
3	Based upon any level of evidence, a consensus on appropriate intervention cannot be reached	Class I-IV studies that are conflicting or inadequate to form a consensus

Class definitions for supporting evidence:

Class I: evidence provided by a prospective, randomized controlled clinical trial with masked outcome assessment, in a representative population.

Class II: evidence provided by a prospective matched group cohort study in a representative population with masked outcome assessment.

Class III: evidence provided by all other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.

Class IV: evidence provided by uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.

Empfehlungen

Hintergrund

The majority of infants with TSC will experience their first seizure before age one year,⁹⁷ and seizure control should be considered a medical emergency in infants with TSC because refractory epilepsy is strongly correlated with poor developmental and cognitive outcomes^{31,32,97,98} and earlier recognition and treatment of epilepsy in infancy is associated with better long-term neurological outcomes.^{31,33} Routine EEG in asymptomatic infants with TSC should be obtained every six weeks up to age 12 months and every three months up to age 24 months, as abnormal EEG very commonly precedes onset of clinical seizures,^{29,30} allowing for the earliest possible intervention (Category 1).

It should be noted that the first seizure types to occur in TSC can be infantile spasms, focal seizures, or both, and infantile spasms in TSC are frequently not accompanied by hypsarrhythmia.³⁰

- Vigabatrin is the recommended first-line therapy for infantile spasms. ACTH, synthetic ACTH, or prednisolone can be used if treatment with full-dose vigabatrin for 2 weeks has not correlated with clinical and EEG improvement.

There is strong evidence for the efficacy of vigabatrin for the treatment of infantile spasms associated with TSC31,^{33,99,100}; therefore, we recommend vigabatrin as the first-line treatment. The prescriber should be aware of the possible side effects, particularly potential retinal toxicity associated with peripheral vision loss, and how to monitor for these. While the risk of retinal toxicity or abnormalities on brain MRI may correlate with total cumulative dose,^{101,102} improved control of infantile spasms also correlates with dose.^{103,104} Therefore, the relative risks of uncontrolled epilepsy and treatment-related adverse effects should be discussed and weighed by health care providers and parents/ caregivers together. Vigabatrin should be titrated rapidly up to 100 to 150 mg/kg/day. If resolution of the hypsarrhythmia pattern on EEG (when present) and abatement of infantile spasms does not occur within two weeks, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), synthetic adrenocorticotrophic hormone, or prednisolone can be added as second-line therapy¹⁰⁵ (Category 1).

The recently completed EPISTOP study found that preventative vigabatrin treatment resulted in reduced risk of seizures, infantile spasms, and drug-resistant epilepsy; however, there was no difference in the prevalence of developmental delay or autism at age two years.^{34,35} These results are promising, but the consensus committee determined that additional evidence is needed before preventative treatment with vigabatrin can be recommended for all infants with TSC universally. The PREVeNT clinical trial (NCT02849457), with results expected in the next year, should address this need.

- Routine EEG is recommended in individuals with known or suspected seizure activity, but frequency should be determined by clinical need rather than a specifically defined interval. Prolonged (24 hours or longer) video-EEG is appropriate when seizure occurrence is unclear or when unexplained sleep, behavioural changes, or other alteration in cognitive or neurological function is present (Category 2A).
- Other than infantile spasms, antiseizure medications for other seizure types in TSC should generally follow that of other epilepsies.

Seizures in adults with TSC can begin at any age, can worsen, or can abate over the individual's lifespan. Also, seizure semiology can change in adults with TSC (i.e., focal seizures with impaired awareness may become bilateral, tonic-clonic seizures). Any adult with TSC presenting with new-onset seizures or changed seizure semiology should be examined for non-TSC-related events, which can occur with or without TSC (e.g., glioma, subarachnoid hemorrhage, stroke, etc.).

- Everolimus and a specific cannabidiol formulation are approved by regulatory authorities for treatment of seizures associated with TSC. No comparative effectiveness

data exist to recommend antiseizure medications, everolimus, cannabidiol, or dietary therapies over one another in specific subsets of patients.

Other than for infantile spasms, antiseizure medication or dietary therapy selection in TSC should generally follow that of other epilepsies. The mTOR inhibitor everolimus⁸³ and a specific formulation of cannabidiol¹⁰⁶ have been specifically evaluated in randomized controlled clinical trials to treat seizures in TSC and found to be effective and well-tolerated (Category 1). Both are now approved by many regulatory authorities for adjunctive treatment of seizures associated with TSC. However, no comparative effectiveness data exist to recommend specific antiseizure medications, everolimus, or cannabidiol over one another in a particular patient. Clinicians should be aware that both everolimus¹⁰⁷ and cannabidiol¹⁰⁸ have important drug interactions with other antiseizure medications, including with each other.^{109,110}

- Epilepsy surgery should be considered for TSC patients with refractory seizures, seizures, particularly after failing three medications.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Special consideration should be given to children at younger ages experiencing neurological regression,^{117,118} and evaluation for surgery should be performed at centers with experience and expertise in TSC (Category 2A).
- Dietary interventions, including a ketogenic diet^{111,112} or low-glycemic index treatment,¹¹³ may be an effective nonpharmacological therapy for patients with TSC with intractable epilepsy, including infantile spasms refractory to vigabatrin and hormonal therapies.
- Vagus nerve stimulation can be used in TSC for medically refractory epilepsy if surgery is unsuccessful or not an option.¹¹⁹ There are early data suggesting that responsive neurostimulation may be effective in select adults with TSC and intractable seizures.¹²⁰

Referenzen

29. De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, et al. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia*. 2021;62:1208e1219.
30. Wu JY, Goyal M, Peters JM, et al. Scalp EEG spikes predict impending epilepsy in TSC infants: a longitudinal observational study. *Epilepsia*. 2019;60: 2428e2436.
31. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:146e149.
32. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010;51: 1236e1241.
33. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakieła D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15:424e431.
34. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol*. 2021;89: 304e314.
35. Moavero R, Kotulska K, Lagae L, et al. Is autism driven by epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex? *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7:1371e1381.
83. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153e2163.
97. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav*. 2017;70: 245e252.
98. Moavero R, Benvenuto A, Gialloreti LE, et al. Early clinical predictors of autism spectrum disorder in infants with tuberous sclerosis complex: results from the EPISTOP study. *J Clin Med*. 2019;8:788.
99. Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia*. 2008;49:1186e1191.
100. Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;11:331e336.
101. Hussain SA, Tsao J, Li M, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia*. 2017;58:674e682.

102. Rodrigues C, Chiron C, Ounissi M, et al. Pharmacokinetic evaluation of vigabatrin dose for the treatment of refractory focal seizures in children using adult and pediatric data. *Epilepsy Res.* 2019;150:38e45.
103. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology.* 2001;57:1416e1421.
104. Hussain SA, Schmid E, Peters JM, et al. High vigabatrin dosage is associated with lower risk of infantile spasms relapse among children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res.* 2018;148:1e7.
105. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:33e42.
106. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on cannabidiol treatment for drugresistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78:285e292.
107. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia.* 2018;59: 1188e1197.
108. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: a narrative review. *Seizure.* 2021;86: 189e196.
109. Ebrahimi-Fakhari D, Agricola KD, Tudor C, Krueger D, Franz DN. Cannabidiol elevates mechanistic target of rapamycin inhibitor levels in patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol.* 2020;105:59e61.
110. Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T. Cannabidiol interacts significantly with everolimus-report of a patient with tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics.* 2019;50:400e403.
111. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2005;46:1684e1686.
112. Park S, Lee EJ, Eom S, Kang HC, Lee JS, Kim HD. Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res.* 2017;7:45e49.
113. Larson AM, Pfeifer HH, Thiele EA. Low glycemic index treatment for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res.* 2012;99:180e182.
114. Fallah A, Rodgers SD, Weil AG, et al. Resective epilepsy surgery for tuberous sclerosis in children: determining predictors of seizure outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Neurosurgery.* 2015;77:517e524. discussion 524.
115. Liu S, Yu T, Guan Y, et al. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China. *Brain.* 2020;143:570e581.
116. Vannicola C, Tassi L, Barba C, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: results and analysis of predictors from a multicentre study. *J Neurol Sci.* 2021;427:117506.
117. Grayson LE, Peters JM, McPherson T, et al. Pilot study of neurodevelopmental impact of early epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol.* 2020;109:39e46.
118. Treiber JM, Curry DJ, Weiner HL, Roth J. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex (TSC): emerging techniques and redefinition of treatment goals. *Childs Nerv Syst.* 2020;36:2519e2525.
119. Grioni D, Landi A. Does vagal nerve stimulation treat drug-resistant epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex? *World Neurosurg.* 2019;121: 251e253.
120. McDermott DS, Mirro EA, Fetrow K, et al. Brain-responsive neurostimulation for the treatment of adults with epilepsy in tuberous sclerosis complex: a case series. *Epilepsia Open.* 2021;6:419e424.

Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2021 [1].

Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom), aktualisierte Version 3.0.

Die Leitlinie bezieht sich auf die Therapie der BNS-Epilepsie („infantile Spasmen“) und betrifft damit laut Leitlinie Kinder im Alter „vorwiegend unter 2 Jahre“. Aufgrund limitierter Evidenz hinsichtlich der Fragestellung zur Therapie von Krampfanfällen speziell bei TSC bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Zielsetzung/Fragestellung

Die vorliegende Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf die Therapie der akuten, neu aufgetretenen BNS-Epilepsie bzw. des West-Syndroms. Die Therapie anderer Anfallstypen, die vor, zeitgleich oder im Verlauf der BNS-Epilepsie auftreten, werden in der Leitlinie nicht berücksichtigt.

[...]

Ziel der Leitlinie ist es, Therapieziele zu formulieren und die Wirkungsnachweise und Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieoptionen darzulegen. [...]. Die Leitlinie bezieht sich auf die Therapie der BNS-Epilepsie („infantile spasms“) im oben definierten Sinne, unabhängig von ihrer jeweiligen Ätiologie.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane, PubMed
- internationalen Datenbank für medizinische Leitlinien (<https://g-i-n.net>)
- 01.01.2014 bis 02.07.2020

LoE / GoR

- SIGN



1++	Hochwertige Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem sehr niedrigen Bias-Risiko.
1+	Gut durchgeführte Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem niedrigen Bias-Risiko.
1-	Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem hohen Bias-Risiko.
2++	Hochwertige systematische Reviews von Fallkontroll- oder Kohortenstudien, hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr niedrigen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit der hohen Wahrscheinlichkeit für eine kausale Beziehung.
2+	Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem niedrigen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit der mittleren Wahrscheinlichkeit für eine kausale Beziehung.
2-	Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit einem signifikanten Risiko, dass die dargestellte Beziehung nicht kausal ist.
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Einzelfallberichte, Fallserien.
4	Expertenmeinung.

Qualität der Evidenz	Empfehlungsformulierung	Symbolik
hoch in der Regel EK 1++ und EK 1+, in begründeten Fällen auch EK 2++ oder EK 2+	Patienten sollen	↑↑
mittel in der Regel EK 2++ und EK 2+, in begründeten Ausnahmen auch EK 3 oder abgewertete EK 1++ oder EK 1+	Patienten sollten	↑
schwach in der Regel EK 3, in begründeten Ausnahmefällen auch abgewertete EK 2++ oder EK 2+	Patienten können	↔

Empfehlungen

Anmerkung: Die Darstellung der Hintergrundinformationen aus der Leitlinie beschränkt sich auf die Empfehlungen, die explizit für Kinder mit Tuberöser Sklerose formuliert sind oder für die Evidenz aus Studien mit Kindern mit Tuberöser Sklerose zitiert wird. Alle anderen Empfehlungen werden ohne Hintergrundinformation dargestellt.

6.3 Empfehlung Medikamente

Evidenz	Empfehlung 6	Empfehlungsgrad
Hoch	Kinder mit einer BNS-Epilepsie sollen primär mit Hormonen (ACTH oder Prednisolon) oder mit einer Kombination von Hormonen mit Vigabatrin behandelt werden.	↑↑
Literatur: Go et al., 2012; Hancock et al., 2013; Lux et al., 2004a, 2005a; O'Callaghan et al., 2017, 2018; sowie Tabellen 1-3		
Konsensstärke: >75%		

Hintergrundinformation

5.2 ACTH

5.1.2 Besondere Indikationen

[...]. In einer retrospektiven Studie wurden 80% der kryptogenen und 59% der symptomatischen Fälle, sowie 73% von 22 Kindern mit Tuberöse Sklerose Komplex nach ACTH anfallsfrei (Riikonen and Simell, 1990). Die Rezidivrate betrug 30%, 31% und 62%. Daniels et al. 2019 (Daniels et al., 2019) verglichen bei Kindern mit Down Syndrom retrospektiv ACTH (n=18) mit anderen Medikamenten (u. a. Vigabatrin, Valproat, Zonisamid, Topiramat, n=17) und ermittelten für ACTH eine Responderrate von 81% und eine von 19% für die anderen Medikamente.

Referenzen

Riikonen, R., and Simell, O. (1990). Tuberous Sclerosis and Infantile Spasms. Dev. Med. Child Neurol. 32, 203–209. doi:10.1111/j.1469-8749.1990.tb16926.x.

Evidenz	Empfehlung 7	Empfehlungsgrad
Hoch	Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex und Kinder, bei denen Gründe vorliegen, die gegen eine Hormontherapie sprechen, sollen primär mit Vigabatrin behandelt werden	↑↑
Literatur: Chiron et al., 1997; Hancock and Osborne, 1999; sowie Tabellen 8-11		
Konsensstärke: >95%		

Hintergrundinformation

Kommentar zu Empfehlung 7:

Tuberöse Sklerose Komplex ist eine häufige Ursache der BNS-Epilepsie (1-33%, im Durchschnitt 11%) (Frost and Hrachovy, 2003). In allen Studien konnte eine gute Wirkung von Vigabatrin bei BNS-Epilepsie im Zusammenhang mit Tuberöse Sklerose Komplex aufgezeigt werden.

Vigabatrin ist neben ACTH/Glucocorticoiden eine Therapieoption 1. Wahl. Die Wirksamkeit von Vigabatrin wurde in mehreren EK 1 Studien (Elterman et al., 2001; Lux et al., 2004, 2005; Vigeveno and Cilio, 1997) nachgewiesen. Zwei EK 1 Studien (Lux et al., 2004, 2005; Vigeveno and Cilio, 1997) zeigen aber auch, dass die Hormontherapie (ACTH oder Prednisolon) im Vergleich zu Vigabatrin in der Wirksamkeit überlegen ist.

Auch die amerikanische Guideline zur Behandlung der BNS-Epilepsie erwähnt eine Überlegenheit von ACTH gegenüber Vigabatrin (Go et al., 2012).

In den meisten Studien wird Vigabatrin in Dosen von 75-150 mg/kg verabreicht. Meist erfolgt die initiale Einstellung in 1 bis 2 Schritten auf 75-100 mg/kg und nach einer Woche eine Anhebung auf 100-150 mg/kg, wenn der Therapieerfolg ausbleibt. Bei Nicht- oder unzureichendem Ansprechen sollte Vigabatrin wegen der potentiellen Gefahr von späteren Gesichtsfeldeinschränkungen rasch wieder abgesetzt werden. Aus dem gleichen Grund sollte die Behandlung mit Vigabatrin bei unkompliziertem Verlauf möglichst nach 6 Monaten abgeschlossen sein.

Zur Datenlage (body of evidence) siehe Kapitel 5.3.2.

5.3.2 Besondere Indikationen

Patienten mit **Tuberöse Sklerose Komplex (TSC)** sprechen signifikant besser auf Vigabatrin an als Patienten mit BNS-Epilepsie anderer Ätiologie. In 3 prospektiv randomisierten (Chiron et al., 1997; Elterman et al., 2010; Vigeveno and Cilio, 1997) (EK 1+/EK 1-), 4 prospektiven (Covanis et al., 1998; Fejerman et al., 2000; Vles et al., 1993; Wohlrab et al., 1998) (EK 2-/+) und 4 retrospektiven Studien (Aicardi et al., 1996; Camposano et al., 2008; Granström et al., 1999; Kankirawatana et al., 2002) (EK 3) zeigten Patienten mit TSC eine hohe Responderrate von 57% bis 100%. Eine Studie (Chiron et al., 1997) verglich Vigabatrin in einem cross-over Design mit Hydrocortison. Alle initial (11/11) mit Vigabatrin behandelten und 6/11 im cross-over Design (unter Hydrocortison nicht anfallsfrei) behandelte Kinder waren Responder. Oft sind die Fallzahlen in den zitierten Studien jedoch klein (zwischen 1 und 42). In einem Review stellten Hancock & Osborne (Hancock and Osborne, 1999) in den damals vorliegenden Daten eine Responderrate von 95% fest (73/77).

Im Rahmen einer präventiven Studie (Jóźwiak et al., 2011) (EK 2-) wurden 14 noch anfallsfreie Kinder mit TSC präventiv mit Vigabatrin behandelt, sobald Epilepsiepotentiale im EEG erkennbar waren. In der vergleichenden Standardgruppe bekamen 31 Kinder mit TSC erst Vigabatrin, wenn Anfälle auftraten. BNS-Anfälle entwickelten 35% (11/31) in der Standardgruppe und 14% (2/14) in der Präventiv-Gruppe ($p=0.151$). Anfälle traten in den 24 Beobachtungsmontaten bei 71% (22/31) der Standardgruppe und 43% (6/14) der präventiv behandelten Gruppe auf ($p=0.072$). Im Langzeitverlauf nach 7-11 Jahren (Jóźwiak et al., 2019) (EK 2-) war die Anzahl anfallsfreier Patienten in beiden Gruppen mit 55% (6/11) und 54% (13/24) gleich. Die Entwicklung aber war nach 24 Monaten und im Langzeit-Verlauf in der präventiv behandelten Gruppe besser. Die Ergebnisse sind Grundlage zweier laufender Studien zum präventiven Einsatz von Vigabatrin bei TSC: EPISTOP (clinicaltrials.gov #NCT02098759) randomisiert und PREvent (clinicaltrials.gov #NCT02849457) randomisiert, placebokontrolliert. Die Resultate von EPISTOP werden demnächst erwartet, PREvent rekrutiert noch.

5.4.11 Everolimus bei Tuberöse Sklerose Komplex (G. Kurlemann)

Samueli et al. (Samueli et al., 2018) behandelten 4 männliche Säuglinge mit TCS (Alter 6-12 Monate) mit Everolimus zusätzlich zu Levetiracetam, Vigabatrin oder ketogener Diät, nachdem Vigabatrin, ACTH und ketogene Diät wirkungslos waren. Primärer Endpunkt: Anfallsfreiheit und EEG-Sanierung am Tag 14. Die Tagesdosis lag im Mittel bei 2,57 mg (2,5-5 mg) und die Serumkonzentration bei 6,9 ng/ml (4,5-7.5 ng/ml). 2/4 Kindern waren nach 14 Tagen anfallsfrei und ohne Hypsarrhythmie, keine Rezidive in der Nachbeobachtung über 18 Monate.

5.7 Zusammenfassende Beurteilung aller Therapien

[...] Für Kinder mit TSC bleibt Vigabatrin Mittel der 1. Wahl (EK 1+). Für die anderen Substanzen (Sultiam, Benzodiazepine, Immunglobuline, Levetiracetam, Pyridoxin, Pyridoxalphosphat, Topiramamat, Felbamat, Valproat, Zonisamid und ketogene Diät) ist eine Wirksamkeit in Studien mit kleinen Fallzahlen oder offenen Studien mitgeteilt worden. **Bezüglich Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol oder Everolimus bei TSC ist die Datenlage für eine Aussage bislang unzureichend.** Epilepsiechirurgie ist eine Therapieoption, wenn Therapieresistenz vorliegt und verschiedene Untersuchungsverfahren auf einen resezierbaren Ursprungsherd hinweisen.

Referenzen

- Aicardi, J., Mumford, J. P., Dumas, C., Wood, S., Hauser, E., Steinböck, H., et al. (1996). Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: A European retrospective survey. *Epilepsia* 37, 638–642. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00627.x.
- Camposano, S. E., Major, P., Halpern, E., and Thiele, E. A. (2008). Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: A retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 49, 1186–1191. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01589.x.
- Chiron, C., Dumas, C., Jambaqué, I., Mumford, J., and Dulac, O. (1997). Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res.* 26, 389–395. doi:10.1016/S0920-1211(96)01006-6.

- Covanis, A., Theodorou, V., Lada, C., Skiadas, K., and Loli, N. (1998). The first-line use of vigabatrin to achieve complete control of infantile spasms. *J. Epilepsy* 11, 265–269. doi:10.1016/S0896-6974(98)00030-9.
- Elterman, R. D., Shields, W. D., Mansfield, K. A., and Nakagawa, J. (2001). Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 57, 1416–1421. doi:10.1212/WNL.57.8.1416.
- Frost, J. D., and Hrachovy, R. A. (2003). Infantile spasms. Diagnosis, management and prognosis.
- Fejerman, N., Cersósimo, R., Caraballo, R., Grippo, J., Corral, S., Martino, R. H., et al. (2000). Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J. Child Neurol.* 15, 161–165. doi:10.1177/088307380001500304.
- Granström, M. L., Gaily, E., and Liukkonen, E. (1999). Treatment of infantile spasms: Results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 40, 950–957. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00802.x.
- Hancock, E., and Osborne, J. P. (1999). Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: Literature review. *J. Child Neurol.* 14, 71–74. doi:10.1177/088307389901400201.
- Józwiak, S., Kotulska, K., Domańska-Pakieła, D., Łojczyk, B., Syczewska, M., Chmielewski, D., et al. (2011). Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 15, 424–431. doi:10.1016/j.ejpn.2011.03.010.
- Józwiak, S., Słowińska, M., Borkowska, J., Sadowski, K., Łojczyk, B., Domańska-Pakieła, D., et al. (2019). Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatr. Neurol.* 101, 18–25. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008.
- Kankirawatana, P., Raksadawan, N., and Balangkura, K. (2002). Vigabatrin therapy in infantile spasms. *J. Med. Assoc. Thail.* 85, S778-83.
- Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., et al. (2004). The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 364, 1773–1778. doi:10.1016/S0140-6736(04)17400-X.
- Samueli, S., Dressler, A., Gröppel, G., Scholl, T., and Feucht, M. (2018). Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: First results from a single-center prospective observational study. *Epilepsia* 59, e142–e146. doi:10.1111/epi.14529.
- Vigevano, F., and Cilio, M. R. (1997). Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: A randomized, prospective study. *Epilepsia* 38, 1270–1274. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x.
- Vles, J. S. H., Van der Heyden, A. M. H. G., Ghijs, A., and Troost, J. (1993). Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Neuropediatrics* 24, 230–231. doi:10.1055/s-2008-1071546.
- Wohlrab, G., Boltshauser, E., and Schmitt, B. (1998). Vigabatrin as a first-line drug in West syndrome: Clinical and electroencephalographic outcome. *Neuropediatrics* 29, 133–136. doi:10.1055/s-2007-973549.

Evidenz	Empfehlung 8	Empfehlungsgrad
Hoch	<p>Folgende Therapieschemata sind wirksam und sollten angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Prednisolon 40-60 mg/Tag per os: Dauer jeweils 2 Wochen + 2 Wochen schrittweise Beendigung <i>oder</i> ➤ Depot ACTH (Tetracosactide): 40-60 IE i. m. für 2 Wochen, jeweils alle 2 Tage + 2 Wochen schrittweise Beendigung über Prednisolon per os <i>oder</i> ➤ Vigabatrin 100-150 mg/kg/Tag: 3 Monate + 1 Monat schrittweise Beendigung 	↑
<p>Literatur: <u>Prednisolon-Schema:</u> (EK 1+): Lux et al., 2004a, 2005a; O'Callaghan et al., 2017, 2018; Wanigasinghe et al., 2015, 2017; Yi et al., 2019 <u>ACTH Depot-Schema:</u> (EK 1+): Lux et al., 2004a, 2005a; O'Callaghan et al., 2017, 2018; Wanigasinghe et al., 2015, 2017 <u>Vigabatrin-Schema:</u> (EK 1+): Lux et al., 2004a, 2005a; O'Callaghan et al., 2017, 2018; Vigeveno and Cilio, 1997; Wanigasinghe et al., 2015, 2017, sowie EK 2 und EK 3 in Tabelle 8-11</p>		
Konsensstärke: >95%		

Evidenz	Empfehlung 9	Empfehlungsgrad
Schwach	Wenn Medikamente der ersten Wahl keine Wirkung zeigen, sollen andere Therapieoptionen wie zum Beispiel ketogene Diät, Sultiam, Topiramat, Valproat, Zonisamid oder Benzodiazepine eingesetzt werden.	↑↑
Literatur: EK 1-, EK 2 und EK 3 (Tabelle 14-20)		
Konsensstärke: >75%		

Evidenz	Empfehlung 10	Empfehlungsgrad
Schwach	Bei Kindern, die nicht auf eine medikamentöse Therapie der ersten Wahl ansprechen, sollte früh die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen, geprüft werden.	↑
Literatur: zahlreiche EK 3 Studien (siehe Kapitel 5.6. der Langfassung)		
Konsensstärke: >95%		

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2022)
am 12.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Tuberous Sclerosis"]
2	[mh "Tuberous Sclerosis Complex 1 Protein"]
3	[mh "Tuberous Sclerosis Complex 2 Protein"]
4	((Tuberos* OR tuberous*) AND scleros*):ti,ab,kw
5	(Cerebral NEXT scleros*):ti,ab,kw
6	(Bourneville* OR Epiloia):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 12.01.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Tuberous Sclerosis [mh]
2	"Tuberous Sclerosis Complex 1 Protein"[mh]
3	"Tuberous Sclerosis Complex 2 Protein"[mh]
4	(Tuberos*[tiab] OR tuberous*[tiab]) AND scleros*[tiab]
5	Cerebral scleros*[tiab]
6	Bourneville*[tiab] OR Epiloia[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR

#	Suchfrage
	review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	(#8) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 12.01.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Tuberous Sclerosis [mh]
2	"Tuberous Sclerosis Complex 1 Protein"[mh]
3	"Tuberous Sclerosis Complex 2 Protein"[mh]
4	(Tuberos*[tiab] OR tuberous*[tiab]) AND scleros*[tiab]
5	Cerebral scleros*[tiab]
6	Bourneville*[tiab] OR Epiloia[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

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

- Dynamed / EBSCO
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Gesellschaft für Neuropädiatrie.** Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom); S3-Leitlinie, Langfassung, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 022-022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-022|_S3_Therapie-der-Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie-West-Syndrom_2021-10.pdf.
 2. **National Guideline Alliance.** Epilepsies in children, young people and adults: effectiveness of antiseizure therapies for infantile spasms; evidence reviews underpinning recommendations 6.3.1-6.3.11 [online]. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. (NICE guidelines; Band NG217). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/niceng217er36/pdf/>.
 3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies in children, young people and adults [online]. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. (NICE guideline; Band NG217). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>.
 4. **Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al.** Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol* 2021;123:50-66.
 5. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management: a national guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2021. [Zugriff: 12.01.2023]. (SIGN publication; Band 159). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

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

Verfahrens-Nr.: 2022-B-352

Verfasser	
Name der Institution	
Namen aller beteiligten Sachverständigen	Gesellschaft für Neuropädiatrie und Gesellschaft für Epileptologie
Datum der Erstellung	21. Februar 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die Standardbehandlung epileptischer Anfälle bei TSC hängt vom Zeitpunkt der Manifestation ab.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Manifestation im Säuglingsalter als West Syndroms gemäß aktueller S2 Leitlinie (nicht relevant aufgrund des Alters aufgrund der o.g. Fragestellung): Ersttherapie mit Vigabatrin, Zusatztherapie Prednisolon oder ACTH (1). 2) Therapie ab 2 Jahren: Behandlung wie eine fokale/multifokale Epilepsie (2, 3). In einer aktuellen Analyse in Deutschland, wurden folgende anfallssupprimierende Medikamente in absteigender bei TSC eingesetzt (in Klammern die Rate von Patienten mit $\geq 50\%$ Anfallsreduktion (3)): Valproat (70%), Lamotrigin (79%), Oxcarbazepin (67%), Levetiracetam (40%), Lacosamid (48%), Topiramat (keine Daten zur Responderraten bei TSC), Clobazam (69%) und Carbamazepin (67%). Vigabatrin wird vorwiegend bei Kindern < 2 Jahren eingesetzt und wird daher hier nicht erwähnt. Es muss bemerkt werden, dass sich die Studien in ihrem Design und Fallzahl z.T. deutlich unterschieden haben. Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten in dem Alter von 2 Jahren oft nicht naiv auf anfallssupprimierende Medikamente sind (Ersttherapie aufgrund im jungen Alters wie oben angemerkt oft mit Vigabatrin ggf. +Steroide), ist in dem Fall als erste Zusatztherapie Lamotrigin oder Oxcarbazepin der aktuelle Behandlungsstandard. Für Patienten, die vor dem 2. Lebensjahr noch keine Epilepsie hatten, stellt die Therapie mit Lamotrigin oder Oxcarbazepin die gängige Ersttherapie da. Als Standard in der Zusatztherapie sind dann Levetiracetam und Lacosamid (bzw. Lamotrigin oder Oxcarbazepin, je nachdem, welches Medikament in der Ersttherapie schon verwendet wurde).
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>

Die zwei unten genannten „neuen“ Medikamente werden regelhaft in der Zusatztherapie der TSC ab 2 Jahren berücksichtigt. Beide Medikamente verfügen über neuartige zelluläre Wirkmechanismen, die sich sowohl untereinander als auch von allen oben genannten (1. Frage des GBA) anfallssupprimierenden Medikamente signifikant unterscheiden. Die Prüfung der drei folgenden Medikamente erfolgte ausnahmslos an einer therapierefraktären Kohorte (die meisten Patienten hatten im Median vor der Studienmedikation 7 oder mehr anfallssupprimierende Medikamente) in randomisierten, doppelblinden Placebostudien.

- 1) Everolimus: Everolimus wirkt über die Hemmung des mTOR Pathways, der bei TSC durch Mutation im *TSC-1* bzw. *TSC-2* disinhibiert wird. Everolimus gilt daher auch als sogenannte Präzisionstherapie bei TSC. Responderraten ($\geq 50\%$ Anfallsreduktion) lagen je nach Studie bei 28 bzw. 40% (vs. 15% in der Placebogruppe (4)). Langzeitdaten über 2 Jahre zeigen eine Responderrate von 57% (5). Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus und dem Aspekt der Responderraten an einer hochtherapierefraktären Patientengruppe stellt Everolimus eine sinnvolle, Präzisionsmedizin basierte Alternative zur Zusatztherapie von epileptischen Anfällen bei TCS ab 2 Jahren da.
- 2) Cannabidiol: Cannabidiol wirkt über die Hemmung neuronaler Exzitabilität durch Inhibition von GPR55 and TRPV1 Rezeptoren und der Modulation Adenosin vermittelter Signalwege (6). Responderraten ($\geq 50\%$ Anfallsreduktion) lagen je nach Dosis bei 36 bzw. 40% (vs. 22% in der Placebogruppe (7)). Langzeitdaten über 2 Jahre zeigen eine Responderrate von 61% nach einem Jahr (8). Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus und dem Aspekt der Responderraten an einer hochtherapierefraktären Patientengruppe stellt Cannabidiol eine sinnvolle Alternative zur Zusatztherapie von epileptischen Anfällen bei TCS ab 2 Jahren da.

Referenzliste:

1. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, Cortina Borja M, Hancock E, Johnson AL, et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(10):715-25.
2. Nabbout R, Kuchenbuch M, Chiron C, Curatolo P. Pharmacotherapy for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *CNS Drugs*. 2021;35(9):965-83.
3. Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211031100.
4. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10056):2153-63.
5. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(5):412-20.
6. Lersch R, Jannadi R, Grosse L, Wagner M, Schneider MF, von Stulpnagel C, et al. Targeted Molecular Strategies for Genetic Neurodevelopmental Disorders: Emerging Lessons from Dravet Syndrome. *Neuroscientist*. 2022:10738584221088244.
7. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):285-92.
8. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022;63(2):426-39.