

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Cannabidiol (Epidyolex<sup>®</sup>)*

GW Pharmaceuticals plc

### **Modul 3 A**

*Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für  
die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im  
Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS)*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische Definition des Dravet-Syndroms .....	15
Tabelle 3-2: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2024.....	24
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-4: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1) .....	31
Tabelle 3-5: Zielpopulation für Dravet-Syndrom ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1).....	33
Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1) .....	34
Tabelle 3-7: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten.....	35
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-10: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation.....	42
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	61
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	61
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	81
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	86

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Konzeptionelles Behandlungsschema vor und nach Zulassung von Epidyolex® .....	19
Abbildung 2: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ .....	25
Abbildung 3: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ – Kinder Altersgruppen .....	26
Abbildung 4: Altersverteilung im Jahr 2017 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ .....	27
Abbildung 5: Altersverteilung im Jahr 2016 in Deutschland mit Diagnose Dravet-Syndrom (Krankenkassendaten) .....	27
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation .....	43
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation (Update Suche 2020) .....	45

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AED	<i>Antiepileptic Drug</i> (Antikonvulsivum)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CBD	Epidyolex
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
DS	Dravet-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LGS	Lennox Gastaut Syndrom
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
MRT	Magnetresonanztomogramm
MWSt	Mehrwertsteuer
NGC	<i>National Guidelines Clearinghouse</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
sog.	sogenannt
SUDEP	<i>sudden unexpected death in epilepsy</i>
VerfO	Verfahrensordnung
vs	versus
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WINEG	Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen
WHO	<i>World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Epidyolex (GW-CBD-OS; GWP42003-P) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Dravet-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten

ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“[1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gemäß G-BA[2]:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Auf Grund des Orphan Status von Epidyolex ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Epidyolex erfolgt in Modul 4 jedoch anhand der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“.

**Hinweis:** Im Dossier wird durchgängig der Handelsname Epidyolex<sup>®</sup> verwendet: Die hoch gereinigte pharmazeutische Formulierung enthält als aktiven Inhaltsstoff >98 % Cannabidiol, 1,5 % andere Cannabinoide und weniger als 0,1 % Delta-9-Tetrahydrocannabinol.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 26.06.2017 stattgefunden.[2] Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigelegt (Vorgangsnummer: 2017-B-064).

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [2]:

#### **Therapie nach Maßgabe des Arztes**

Dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wird von GW Pharmaceuticals gefolgt. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass

aktuell ein anderer Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse vorliegt, der eine abweichende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie veranlassen würde.

### **Konkretisierung und Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Die gewählte Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ beinhaltet verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze, die im Rahmen der GKV erbringbar sind. Sie stellen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die üblicherweise im klinischen Alltag in Deutschland sowie international eingesetzten zweckmäßigen Therapien für behandlungsresistente Anfallsformen dar. [3, 4]

#### Medikamentöse Ansätze

Es existieren einige wenige Leitlinien für die Behandlung von Dravet-Syndrom [5-7], wobei nur wenig Evidenz für spezifische Therapieempfehlungen besteht.[4] Es besteht für eine Vielzahl von Arzneimitteln eine Zulassung in der Indikation „Epilepsie“, die entsprechend Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein können, soweit sie für Dravet-Syndrom nicht kontraindiziert sind.[2] Eine Liste möglicher Arzneimittel gemäß derzeitiger Zulassung ist in Modul 2 aufgeführt. Dies beinhaltet auch Arzneimittel, die für spezifische Anfallsformen zugelassen sind (z.B. tonische, myoklonische, etc.), die bei Dravet-Syndrom vorkommen können.

Aus der Vielzahl von Therapieoptionen ist Stiripentol das einzige Arzneimittel, für das hochwertige Evidenz für einen Behandlungseffekt in Kombination mit Valproat und Clobazam vorliegt.[3, 4, 8] In Deutschland wird als Antiepileptikum der ersten Wahl Valproinsäure empfohlen, als Antiepileptika der zweiten Wahl werden Topiramamat, Brom, Stiripentol und Clobazam genannt. Ferner kommen in Frage: Ethosuximid, Mesuximid, Levetiracetam, Phenobarbital, Primidon, Zonisamid sowie als nicht-medikamentöser Ansatz ketogene Diät.[9] Eine rasche Polytherapie wird bei Dravet-Syndrom als unumgänglich angesehen.[9]

In Untersuchungen zur Behandlungspraxis international [4], u. a. auch in Europa [10], sowie in Deutschland [11] bestätigt sich die Umsetzung dieser Empfehlungen. Eine Analyse von Krankenkassendaten zeigt dies für Deutschland ebenfalls: Valproat als Monotherapie sowie in Kombinationen wird sehr häufig eingesetzt und als Zweitlinientherapie wird Stiripentol und auch Clobazam häufig verwendet.[12]

Sowohl die Leitlinien als auch Untersuchungen zur Behandlungspraxis zeigen auch, dass viele verschiedene Behandlungskombinationen bei Dravet-Syndrom in der klinischen Praxis eingesetzt werden, einschließlich Topiramamat, Zonisamid, Valproat und Bromid.[4-7] Bei Dravet-Syndrom explizit nicht empfohlen werden Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin

und Phenytoin.[9] Eine kurze Zusammenfassung der Therapieoptionen wird auch in Abschnitt 3.2.1 dargestellt.

### Nicht-medikamentöse Ansätze

Als nicht-medikamentöse Optionen werden vom G-BA explizit die ggf. stationär durchgeführten Verfahren der Vagusnerv-Stimulation und Epilepsiechirurgie, sowie eine sog. ketogene Diät genannt.[2]

Die Möglichkeit von Epilepsiechirurgie bzw. Vagusnerv-Stimulation wird in den Leitlinien explizit zur Prüfung empfohlen.[4, 9, 13] Bei Dravet-Syndrom kommen diese Verfahren jedoch nur selten zum Einsatz.[5, 14] Epilepsiechirurgische Verfahren betreffen dann aber Einzelfälle und stets nur palliative Verfahren wie die Kallosotomie.[14]

Eine ketogene Diät scheint hingegen bei vielen Patienten zu einer Verbesserung beizutragen [15, 16] und wird daher trotz insgesamt schwacher Evidenzlage in zweiter Therapielinie empfohlen.[4, 5, 9]

### Weiterführung der bestehenden Therapie

Gegenwärtig besteht die Behandlung von Dravet-Syndrom aus Monotherapie und Kombinationen traditioneller antikonvulsiv wirksamer Arzneimittel, vor allem Valproat und Clobazam, sowie der Verwendung von Stiripentol als neuem, bei Dravet-Syndrom zugelassenem Wirkstoff.[3-5] Die Empfehlungen der International League Against Epilepsy (ILAE) definieren Arzneimittelresistenz als fehlende dauerhafte Anfallsfreiheit trotz zwei oder mehr geeignet ausgewählten und ausreichend getesteten Antikonvulsiva, die als Monotherapie oder in Kombination verwendet werden [17], was für Dravet-Syndrom charakteristisch ist. Die Anfälle bleiben dennoch refraktär, nicht ausreichend kontrolliert und trotz vorheriger Behandlung bei den meisten Patienten sehr häufig auftretend.[4, 5, 8] Eine Behandlungspriorität ist deshalb, dass lange Anfälle vermieden werden, die zu Morbidität und zur Beeinträchtigung der Entwicklung betroffener Kinder beitragen.[5] Bei den für Epidyolex untersuchten Populationen erlitten die Betroffenen zu Studienbeginn im Median 12 bis 15 Anfälle pro Monat, obwohl sie median fast 3 Antikonvulsiva erhielten und zuvor mit einem Median von 4 behandelt worden waren (Quelle: Studienbericht der Studie GWEP1424).

Von daher ist bei Patienten mit Dravet-Syndrom bereits eine individuelle Therapieoptimierung insoweit erfolgt, dass keine anderen Möglichkeiten sinnvoll sind und Anfallskontrolle erreichen. In dieser Therapiesituation umfasst die „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ die Weiterführung der bestehenden antikonvulsiven Arzneimittel, Rescue-Therapie bei Anfällen und das Management von Komorbiditäten. Dies ist insbesondere bei Patienten bedeutsam, die

multiple Therapien erhalten oder erhalten haben. Diese Patientenpopulation entspricht der in den Phase III Studien von Epidyolex untersuchten Patienten und dem Kontrollarm (siehe Modul 4A). In seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA explizit die Weiterführung der bestehenden Therapie als beinhaltet dargestellt.[2]

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

Entfällt.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation bzw. SmPC entnommen.[1]  
Zum Orphan-Drug-Status von Epidyolex wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[18]

Die Wahl der Vergleichstherapie folgt dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA.[2] Da im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zVT für das Anwendungsgebiet erfolgt, war zusätzlich zur Niederschrift des Beratungsgesprächs keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich. Für die Beratungsanfrage erfolgten zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet eine systematische Leitlinienrecherche sowie eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten, deren Ergebnisse bei der Darstellung berücksichtigt wurden. In einer orientierenden Update-Recherche in der bibliographischen Datenbank PubMed nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien ergab sich kein Anhaltspunkt für einen abweichenden Stand der

wissenschaftlichen Erkenntnisse. Letzter Suchzeitpunkt war der 16.09.2020. Es wurden jedoch zusätzliche Leitlinien identifiziert, die im Dossier berücksichtigt wurden: [5-7]

Zur beschreibenden Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte eine nicht-systematische Handsuche in der bibliographischen Datenbank PubMed unter besonderer Berücksichtigung der systematisch identifizierten Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-064. 2017.
3. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 18;5:CD010483.
4. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97.
5. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:18-34 e3.
6. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy currents*. 2018 Jul-Aug;18(4):260-8. Epub 2018/09/27.
7. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline

Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy currents*. 2018 Jul-Aug;18(4):269-78. Epub 2018/09/27.

8. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:72-5.
9. Steinhoff B, Bast T. *Vademecum Antiepilepticum 2019/2020: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.*; [online]. 2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.desitin.de/fileadmin/user\\_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum\\_2019-2020.pdf](https://www.desitin.de/fileadmin/user_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum_2019-2020.pdf).
10. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015 Mar;44:104-9.
11. Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L, et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 May;23(3):392-403.
12. Vilua Healthcare. *Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS*. 2019.
13. Morris GL, 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013 Oct 15;81(16):1453-9.
14. Dlouhy BJ, Miller B, Jeong A, Bertrand ME, Limbrick DD, Jr., Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Dravet syndrome-case series and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2016 Sep;32(9):1703-8.
15. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Muhlebner A, Groppe G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*. 2015 Jan;109:81-9.
16. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 9;2:CD001903.
17. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77.
18. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. *Assessment report Epidyolex EMEA/H/C/004675/0000* [online]. 2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf).

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Dravet-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“ angewendet.[1]

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

##### *Einleitung: Dravet-Syndrom*

Das Dravet-Syndrom ist ein schweres und medikamentenresistentes Epilepsie-Syndrom, das erstmals im Jahr 1978 in einer französischsprachigen Zeitschrift an einer kleinen Gruppe von Patienten mit schwerer Epilepsie und Myoklonien („Severe myoclonic epilepsy in infancy“, SMEI) beschrieben wurde, deren Erkrankungsverlauf charakteristische Gemeinsamkeiten aufwies. Es beschreibt eine schwere und behandlungsresistente Epilepsie mit verschiedenen Anfallsarten, pathologischem Elektroenzephalogramm (EEG), Entwicklungsverzögerung und häufig orthopädischen Problemen und Hyperaktivität. Das Dravet-Syndrom tritt mit Anfällen im ersten Lebensjahr von bis dahin normal entwickelten Kindern auf.[2]

Erste Anfälle treten beim Dravet-Syndrom meist im Alter zwischen einem Monat und 18 Monaten auf.[3] Zumeist beginnt die Erkrankung im frühen Kindesalter, oft schon (laut Literatur bei 39 % bis 72 %) im ersten Lebensjahr mit bilateral oder unilateral tonisch-klonischen Anfällen bei bis dahin weitgehend normal entwickelten Kindern.[2] Die Anfälle treten oft bei erhöhter Körpertemperatur auf. Im Laufe der Zeit entwickeln sich Anfälle verschiedener Arten, einschließlich generalisierter tonisch-klonischer und klonischer Anfälle, sowie myoklonische, atypische Absencen und fokale Anfälle.[2] [3, 4] Eine kognitive und psychomotorische Retardierung entwickelt sich schnell im Kindesalter [5] und die Erkrankung ist mit hohen Raten von „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) assoziiert.[3]

Wie bereits erwähnt, entwickeln sich die Kinder vor dem Beginn der Anfälle typischerweise normal.[3] Bis zum Alter von 2 Jahren entsteht jedoch eine kognitive und psychomotorische Retardierung, oft mit Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität sowie fehlenden Sprachfähigkeiten.[5] Die Kinder zeigen motorische Auffälligkeiten, z.B. Hypotonie und Hockgang, mit feinen motorischen Defiziten wie Koordinationsstörungen und eingeschränkter Geschicklichkeit.[3] Häufig auftretende orthopädische Probleme sind Skoliosen, bei denen Patienten operiert werden müssen.[6]

### *Definition des Dravet-Syndroms und Klassifikationen*

Seit 1989 wird die „schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters (SMEI)“ von der internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) in ihrer Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndromen aufgeführt.[7] Die ursprünglichen Kriterien wurden im Verlauf nur wenig modifiziert und ergänzt. Der derzeitige Konsensus der klinischen Definition von Dravet-Syndrom ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst.[3] Die Bezeichnung Dravet-Syndrom (DS) und die ältere Bezeichnung „Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy“ (SMEI) wird teilweise auch heute noch synonym verwendet.

Tabelle 3-1: Klinische Definition des Dravet-Syndroms

<b>Präsentation bei jungen Kindern:</b>
Typischer Beginn zwischen 1 und 18 Monaten Lebensalter (stark)
Wiederkehrende generalisierte tonisch-klonische oder hemikonvulsive Anfälle, die für die Diagnose obligatorisch sind. Diese sind oft verlängert, können aber auch kürzer sein. (stark)
Myoklonische Anfälle werden typischerweise bis zum Alter von 2 Jahren beobachtet. (stark) Obtundation (Sopor), fokale dyskognitive Anfälle und atypische Absencen sind ebenfalls typisch, treten aber in der Regel nach dem Alter von 2 Jahren auf. (stark) Typische Absencen und epileptische Spasmen sind atypisch. (stark)
Hyperthermie, die mit einer Impfung verbunden sein kann, löst bei den meisten Patienten Anfälle aus (stark); andere Auslöser können blinkende Lichter sein, visuelle Muster, Baden, Essen und Überanstrengung
Normale Entwicklung und neurologische Untersuchung bei Beginn (stark)
Normale MRT und unspezifische EEG-Befunde bei Beginn (stark)

Übersetzt aus [3]. In Klammern angegeben ist die Konsensusstärke des Expertenpanels.

Es existieren keine typischen EEG-Veränderungen.[3] Die Patienten stellen sich oft initial mit einem generalisierten Status epilepticus oder hemiklonischen Status vor, oft getriggert durch Fieber oder eine Infektion.[3]

### *Ursachen*

Bei den meisten Patienten mit einem klinisch diagnostizierten Dravet-Syndrom liegt eine Genmutation vor, die den Natriumkanal SCN1A betrifft: Bei ca. 70 bis 85 % der Patienten findet sich eine Genmutation von SCN1A.[3, 8] Es sind dabei mehr als 100 verschiedene SCN1A-Mutationen bekannt, die mit Dravet-Syndrom assoziiert sind.[9] Der überwiegende Anteil (70-95 %) davon tritt de novo auf. Dravet-Syndrom wird als OMIM #607208 gelistet (<http://www.omim.org/entry/607208>; Link überprüft 16.09.2020).

### *Natürlicher Krankheitsverlauf*

Patienten mit Dravet-Syndrom zeigen typische und spezifische Komorbiditäten, die die Langzeit-Prognose und das Risiko für Komplikationen bestimmen.[10]

Beim Dravet-Syndrom kommt es im Verlauf der Erkrankung zu häufigen Anfällen verschiedener Arten, einschließlich generalisierter tonisch-klonischer und klonischer Anfälle, sowie myoklonischen, atypischen Absencen und fokalen Anfällen.[2] Vor dem Beginn der Anfälle im ersten Lebensjahr entwickeln sich die Kinder typischerweise normal.[3] Bis zum Alter von 2 Jahren entsteht jedoch eine kognitive, intellektuelle und psychomotorische Retardierung mit Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität sowie fehlende Sprachfähigkeiten.[5] Es bestehen verschiedene weitere Auffälligkeiten, wie in der Motorik [3] oder orthopädische Probleme wie Skoliose, für die eine chirurgische Behandlung notwendig werden kann.[6] Es bestehen auch häufig verschiedene mit der Erkrankung assoziierte kardiale Auffälligkeiten, einschließlich Arrhythmien und kardialen strukturellen Abnormalitäten, die potentiell Implikationen für die Behandlung haben.[10]

### *Mortalität*

Dravet-Syndrom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung.[11] Die Mortalitätsraten liegen zwischen 7 % und 18 % unter dem Alter von 18 Jahren [10] und etwa 16 % der Patienten sterben innerhalb von 11 Jahren nach Diagnosestellung.[2] Eine besonders herausragende Todesursache nimmt hierbei der „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) und Status epilepticus ein [11], die für etwa die Hälfte bzw. ein Drittel der Todesfälle bei Dravet-Syndrom verantwortlich sind. In einer Studie war SUDEP für 61 % der Todesfälle verantwortlich.[10]

Bei chronischen, medikamenten-resistenten Anfallsformen ist insgesamt eine hohe Anfallshäufigkeit ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor eines frühen Todes [12], wobei andauernde Anfälle stark mit der erhöhten Mortalität verbunden sind.[13, 14] Das Todesfallrisiko ist besonders hoch in jungem Lebensalter und den Jahren nach Beginn epileptischer Anfälle.[14, 15] Bei Patienten mit konvulsiven Anfällen ist die standardisierte Mortalitätsrate besonders hoch.[13] Von erheblicher Bedeutung ist dabei, dass

Hauptrisikofaktoren für SUDEP eine hohe Anfallsfrequenz und Anfallsschwere sind, die beide für das Dravet-Syndrom typisch sind.[11]

Angesichts der frühen erhöhten Mortalität von Patienten mit Dravet-Syndrom besteht eine dringende effektive Behandlungsnotwendigkeit.

#### *Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede*

Es sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Auftreten von Dravet-Syndrom bekannt.[10]

Wie dargestellt, tritt die Erkrankung im frühen Kindesalter mit typischem Beginn zwischen 1 und 18 Monaten Lebensalter auf. Das Bild der behandlungsresistenten Anfälle ändert sich im Verlauf, die Beeinträchtigungen und Komorbiditäten erfordern meist eine pflegerische Betreuung der Patienten.[16] Ein nicht unerheblicher Teil der Patienten erreicht das Erwachsenenalter nicht.[2, 11]

#### *Lebensqualität (für Patienten und Angehörige)*

Dravet-Syndrom beeinträchtigt deutlich die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien, wobei es zu einer größeren Beeinträchtigung kommt als bei anderen Formen der Epilepsie. Mit zunehmendem Lebensalter verschlechtert sich die Lebensqualität.

Die kognitive und psychomotorische Dysfunktion der Erkrankung bedingt die Notwendigkeit einer lebenslangen Betreuung und Hilfe bei den meisten täglichen Aktivitäten, sowie medizinische Hilfsgeräte.[16] In einer Befragung von Eltern in Deutschland (n=93) waren etwa 80 % der Patienten mit Dravet-Syndrom mit einem Pflegegrad I-III eingestuft.[17] Dies führt zu einer erheblichen psychologischen und finanziellen Belastung der primären Pflegenden, da die Familien häufig Schwierigkeiten haben, sich die notwendigen Sachleistungen zu leisten, wie Medikamente, Versorgung, zusätzliche Pflege oder Änderungen im Lebensstil und des häuslichen Umfeldes, um die Lebensqualität ihres Kindes zu verbessern.[16] In einer Studie berichteten 77 % der Betreuungspersonen, dass sie weniger als 1 Stunde pro Tag Zeit für sich hatten, um sich zu entspannen oder eine persönliche Tätigkeit auszuüben.[18] In einer anderen Befragung berichtete ein hoher Anteil von Eltern einen negativen Einfluss auf ihr Verhältnis zu Geschwisterkindern, dem Kind mit Dravet-Syndrom und ihrem Partner.[19]

Der Einfluss von Dravet-Syndrom auf die Lebensqualität wurde in verschiedenen Studien untersucht. Im Vergleich zu breiteren pädiatrischen Epilepsien und zur Allgemeinbevölkerung wurden wesentlich schlechtere Werte für den Eltern-ausgefüllten PedsQL-Fragebogen, den Pädiatrischen Epilepsie Score (IPES) und den Stärken- und Schwierigkeitsfragebogen (SDQ) beobachtet.[20] Auch die nicht krankheitsspezifische Lebensqualität leidet darunter: Bei

pädiatrischen deutschen Dravet-Syndrom-Patienten (n=93) lagen die Kiddy/Kid-KINDL-Werte um 21 % bis 29 % unter den Populationsnormen.[17] In einer großen, überwiegend europäischen Umfrage unter Bezugspersonen von Patienten mit Dravet-Syndrom (n=584) lag der durchschnittliche EQ-5D-5L-Indexwert von Patienten, die älter als 2 Jahre waren, um 0,46 Punkte unter einer durchschnittlichen Bevölkerung [21, 22] und 0,38 Punkte niedriger als bei Patienten mit Epilepsie [23, 24], mit einem mittleren Indexwert von 0,42 (Standardabweichung 0,29). Die Nutzwerte waren mit der Anfallshäufigkeit assoziiert.[18] Die Belastung durch Anfälle ist eine wichtige Determinante der Lebensqualität für Menschen mit Epilepsie.[25, 26] Depressionen wurden auch bei Pflegepersonen in deutschen Bevölkerungen mittels des Instruments Beck Depression Inventory (BDI-II) beobachtet (moderate bis schwere Scores bei 23 % der Betreuer).[17]

### *Medikamentöse Therapie*

Von den grundsätzlich zur Verfügung stehenden antikonvulsiv wirksamen Medikamenten wurden seit längerem bei Dravet-Syndrom Valproat, Topiramate und Brom sowie Benzodiazepine verwendet.[27] Aus der Vielzahl von Therapieoptionen ist Stiripentol das einzige Arzneimittel, für das hochwertige Evidenz für einen Behandlungseffekt in Kombination mit Valproat und Clobazam vorliegt.[28-30] In Deutschland wird als Antiepileptikum der ersten Wahl Valproinsäure empfohlen, als Antiepileptika der zweiten Wahl werden Topiramate, Brom, Stiripentol und Clobazam genannt. Ferner kommen in Frage: Ethosuximid, Mesuximid, Levetiracetam, Phenobarbital, Primidon, Zonisamid, sowie als nicht-medikamentöser Ansatz ketogene Diät.[31] Eine rasche Polytherapie wird bei Dravet-Syndrom als unumgänglich angesehen.[31]

Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin wirken potentiell provozierend und werden nicht empfohlen.[3, 27, 31] Aktuell wird international primär als erste Therapie Valproat oder Clobazam empfohlen, in zweiter Linie dann Stiripentol oder Topiramate sowie ketogene Diät.[3] In Deutschland wird Clobazam eher als zweite Therapielinie nach Valproat (erste Wahl) gesehen, zusammen mit Topiramate, Brom, Stiripentol.[31] Die weiteren Antikonvulsiva sowie Vagusnervstimulation sind spätere Therapieoptionen.[3]

Sowohl die Leitlinien als auch Untersuchungen zur Behandlungspraxis zeigen die heterogenen Behandlungskombinationen bei Dravet-Syndrom in der klinischen Praxis.[3, 28, 31-34] Neue Arzneimittel werden dabei meist zu bestehenden Therapien hinzugefügt. Es werden verschiedene Therapiekombinationen eingesetzt, um Dravet-Syndrom zu behandeln. Dabei bestätigen Untersuchungen zur Behandlungspraxis international [28], u. a. auch in Europa [35], sowie in Deutschland [17] die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen und verschiedene Kombinationstherapien, besonders unter Verwendung von Valproat und Clobazam, aber auch von Stiripentol.[35] Eine Analyse deutscher Krankenkassendaten zeigt dies für Deutschland ebenfalls: Valproat als Monotherapie sowie in Kombinationen wird sehr häufig eingesetzt und als Zweitlinientherapie wird Stiripentol und auch Clobazam häufig verwendet.[34] Die folgende Abbildung illustriert das Behandlungsschema schematisch,

wobei Epidyolex adjuvant, d.h. nach anderen Therapiemaßnahmen gegeben wird (siehe auch Abbildung 4 in [36]):

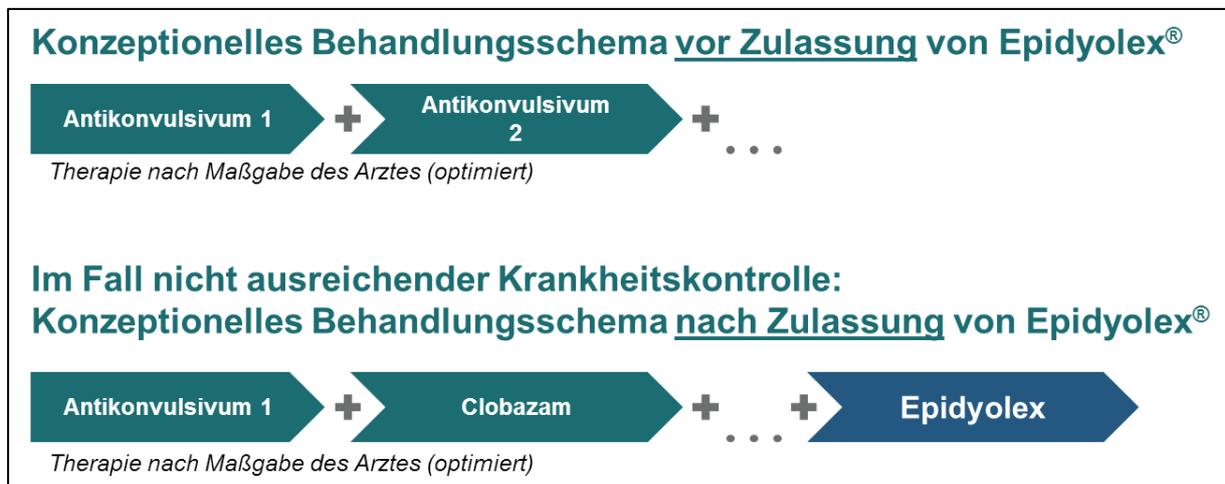


Abbildung 1: Konzeptionelles Behandlungsschema vor und nach Zulassung von Epidyolex®

### Zielpopulation

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“ angewendet.[1]

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Wie in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1 dargelegt, ist das Dravet-Syndrom eine schwerwiegende, chronische Erkrankung: Es bestehen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit behandlungsresistente Anfälle.[3, 28] Die meisten Patienten haben deutliche kognitive

Beeinträchtigungen und Kommunikationsschwierigkeiten, sie benötigen Unterstützung bei Alltagstätigkeiten und Hilfsmittel wie etwa einen Rollstuhl.[3, 22] Es besteht eine erhöhte Mortalität.[11]

Es besteht eine Vielzahl von bei Epilepsie allgemein zugelassenen, vor allem medikamentösen Therapiemöglichkeiten, siehe Abschnitt 3.1.2. Trotz der Verfügbarkeit und Verwendung einer breiten Anzahl von Antikonvulsiva, nicht-pharmakologischen Interventionen und chirurgischen Maßnahmen kommt es bei Patienten zu behandlungsresistenten Anfällen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit und/oder die Antikonvulsiva werden nicht vertragen.[3, 22, 35]

Hier liegt deshalb ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf, die Häufigkeit, die Schwere und Länge der Anfälle zu reduzieren und so die Entwicklungs- und kognitive Beeinträchtigung sowie weitere Schäden, die Mortalität und das SUDEP-Risiko positiv zu beeinflussen.[37]

#### *Therapeutische Option Epidyolex*

Epidyolex (GW-CBD-OS) ist in Kombination mit Clobazam für die Therapie von epileptischen Anfällen im Rahmen des schwer behandelbaren Dravet-Syndroms zugelassen. Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“ angewendet.[1]

Epidyolex zeigt einen Wirkmechanismus, der eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanälen beeinflussen kann, ohne die für andere Antiepileptika typischen Wirkungen auf Natriumkanäle zu zeigen.[38] Spezifisch bei Dravet-Syndrom ist dies relevant, da viele der existierenden Antiepileptika (einschließlich Lamotrigin, Topiramamat, Rufinamid, Lacosamid, Zonisamid) zumindest teilweise über eine Natriumkanal-Inhibition wirken [3, 27] und deshalb vermieden werden sollten, weil sie Anfälle exacerbieren können.[2-4] Die Wirkung von Epidyolex auf die bei Dravet-Syndrom bestehenden verschiedenartigen Veränderungen erfolgt über andere Mechanismen: In Labormodellen reduziert Epidyolex die neuronale Erregbarkeit sowie Entzündungsprozesse durch die Modulation intrazellulären Kalziums über den GPR55 Rezeptor, Aktivierung und rasche Desensibilisierung von TRPV1 Ionenkanälen und Modulierung des Adenosin-Signalwegs durch die Inhibition des ENT-1 Transporters.[1, 39, 40] Klinisch zeigt sich das in einer deutlichen antikonvulsiven Wirkung von Epidyolex (siehe Modul 4A).

#### *Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel*

Der ungedeckte medizinische Bedarf bei Dravet-Syndrom liegt primär darin, die Häufigkeit und Länge der Anfälle zu reduzieren. Das wiederum, um Entwicklungs- und kognitive

Beeinträchtigung und weitere Schäden sowie Mortalität (insbesondere SUDEP) der Patienten zu reduzieren. Diese Therapieziele werden trotz Kombinationstherapien mit den heute verfügbaren Antikonvulsiva nicht ausreichend erreicht.

Dieser therapeutische Bedarf bei Dravet-Syndrom kann durch Epidyolex als adjuvante Therapieoption gedeckt werden, das eine deutliche antikonvulsive Wirkung bei Patienten zeigt, die mit anderen Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreichen konnten (siehe Daten Modul 4A).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz von Dravet-Syndrom ist für Deutschland wie auch weltweit beschränkt. So gibt es im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO keinen spezifischen Verschlüsselungscode, wodurch die Nutzbarkeit vieler offizieller Datenquellen eingeschränkt ist. Erschwerend kommt hinzu, dass im 3-stelligen ICD-10 Katalog auch hinsichtlich der Epilepsien sehr verschiedenartige Anfallsarten unter dem einschlägigen Kode „G40.4 Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ einzugruppiert sind.[41] Eine Nutzung von Diagnosedaten auf ICD-Basis hat daher vor allem ein Risiko einer Überschätzung der Fallzahl.

Um trotz der eingeschränkten Datenlage eine möglichst repräsentative und verlässliche Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz von Dravet-Syndrom in Deutschland zu ermöglichen, werden daher nachfolgend mehrere mögliche Berechnungsansätze verfolgt.

Grundsätzlich handelt es sich bei Dravet-Syndrom um eine chronische Erkrankung, so dass die Prävalenz für die Zielpopulation eine besondere Relevanz hat. Die Inzidenz wird ergänzend dargestellt.

Zur Abschätzung der Patientenzahl in Deutschland werden die folgenden zwei Ansätze verfolgt und gegenübergestellt:

*1) Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie von Dravet-Syndrom*

Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen. Dementsprechend wurde für diesen Ansatz besonderes Gewicht darauf gelegt, ausschließlich epidemiologische Untersuchungen mit Aussagekraft für die deutsche Bevölkerung zugrunde zu legen.

*2) Ansatz basierend auf Krankenkassendaten*

Es erfolgte eine Analyse von deutschen Krankenkassendaten, um möglichst spezifisch und repräsentativ die Datenlage für Deutschland abzubilden. Primäres Ziel der Untersuchung war die Erfassung der Prävalenz, wobei aufgrund des unspezifischen

ICD-Codes verschiedene Annahmen nötig waren, was die Ergebnissicherheit limitiert. Im Rahmen der Limitationen ergänzt die Analyse die Literaturdaten aus Ansatz 1.

Anhand dieser zwei Ansätze konnte auf der Basis der damit vorliegenden Evidenz eine obere und untere Grenze für die Zielpopulation ermittelt werden. In einem letzten Schritt wird daraus die Zielpopulation basierend auf dem Anteil der Patienten, die Clobazam erhalten, abgeleitet. Die genaue Methodik der jeweiligen Ansätze, eine Beurteilung der jeweiligen Ansätze hinsichtlich Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen sowie ihre Ergebnisse zur Ermittlung der Gesamt-Patientenpopulation werden weiter unten im Detail dargestellt.

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

Die Erkrankung Dravet-Syndrom tritt überwiegend im Kindesalter auf und ist weit überwiegend mit einer Genmutation assoziiert, die den Natriumkanal SCN1A betrifft.[3] Es handelt sich überwiegend um de novo Mutationen. Es sind keine spezifischen weiteren Ursachen bekannt, weshalb eine Zu- oder Abnahme der Inzidenz erfolgen sollte. Für die absoluten inzidenten Patientenzahlen in Deutschland und die Prävalenz spielt entsprechend die Bevölkerungsentwicklung sowie die Mortalität der Patienten eine bedeutende Rolle.

#### Bevölkerungsentwicklung und Mortalität

Derzeit geht das Statistische Bundesamt von folgender demographischer Entwicklung für die nächsten Jahre aus (Variante: „Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung“):

Tabelle 3-2: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2024

<b>Jahr</b>	<b>Einwohnerzahl &lt;18 Jahre in Millionen (Anteil %)</b>	<b>Einwohnerzahl insgesamt in Millionen</b>
2014	13,1 (16 %)	81,2
2015	13,3 (16 %)	82,2
2016	13,5 (16 %)	82,5
2017	13,5 (16 %)	82,8
2018	13,6 (16 %)	83,0
2019	13,6 (16 %)	83,2
2020	13,7 (16 %)	83,4
2021	13,8 (17 %)	83,5
2022	13,9 (17 %)	83,6
2023	13,9 (17 %)	83,7
2024	14,0 (17 %)	83,7
2025	14,1 (17 %)	83,7

Quelle: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> (Annahmen G2, L2, W1; Link überprüft 24.06.2020)

Aus der Demographie ist somit insgesamt kaum eine Änderung zu erwarten: weder aus der Einwohnerzahl insgesamt noch aus der Verteilung Kinder versus Erwachsene.

Eine verlässliche Aussage zur Entwicklung der Mortalität von Patienten mit Dravet-Syndrom im Zeitverlauf lässt sich nicht treffen. Insbesondere ist derzeit ein möglicher Effekt einer besseren Anfallstherapie im Kindesalter auf die heute erhöhte Sterblichkeit von rund 18 % bis zum Erwachsenenalter [11] und im weiteren Verlauf noch nicht quantifizierbar.

#### Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf als Anhaltspunkt

Trotz der beschriebenen Unschärfe werden in der folgenden Abbildung die Patienten mit der Diagnose G40.4 der stationären Fälle in Deutschland im Zeitverlauf dargestellt. Die stationäre Diagnosequalität ist seit vielen Jahren hoch qualitätsgesichert, so dass diese Darstellung eine gewisse Aussagekraft besitzt. Allerdings besteht neben der Unschärfe des ICD-Kodes ein mögliches Verzerrungspotential durch ein geändertes Behandlungsverhalten ambulant versus stationär.

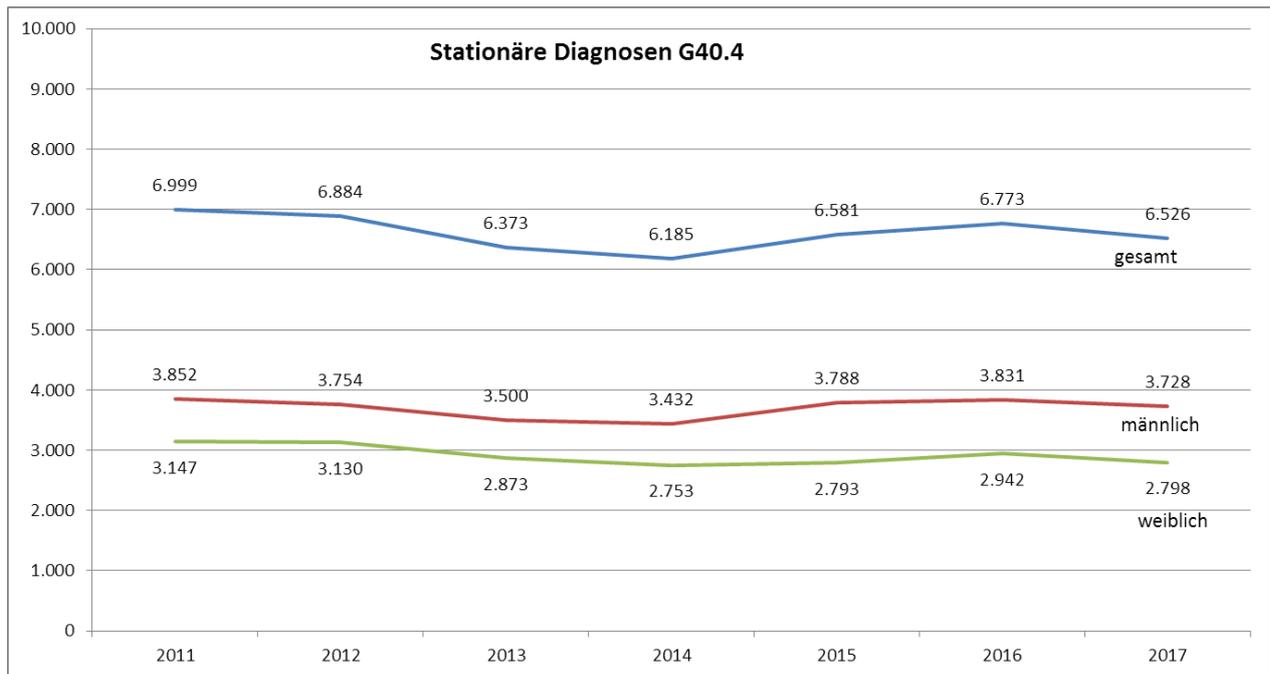


Abbildung 2: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>; Link überprüft 24.06.2020)

Es zeigt sich kein Anstieg der stationären Diagnosenzahl für den berücksichtigten ICD-Code über die Jahre. In der Detailauswertung nach Altersgruppen zeigt sich jedoch für die Altersgruppe <10 Jahre ein leichter Anstieg ab dem Jahr 2015, was mit Demographiebedingten Effekten gut vereinbar ist:

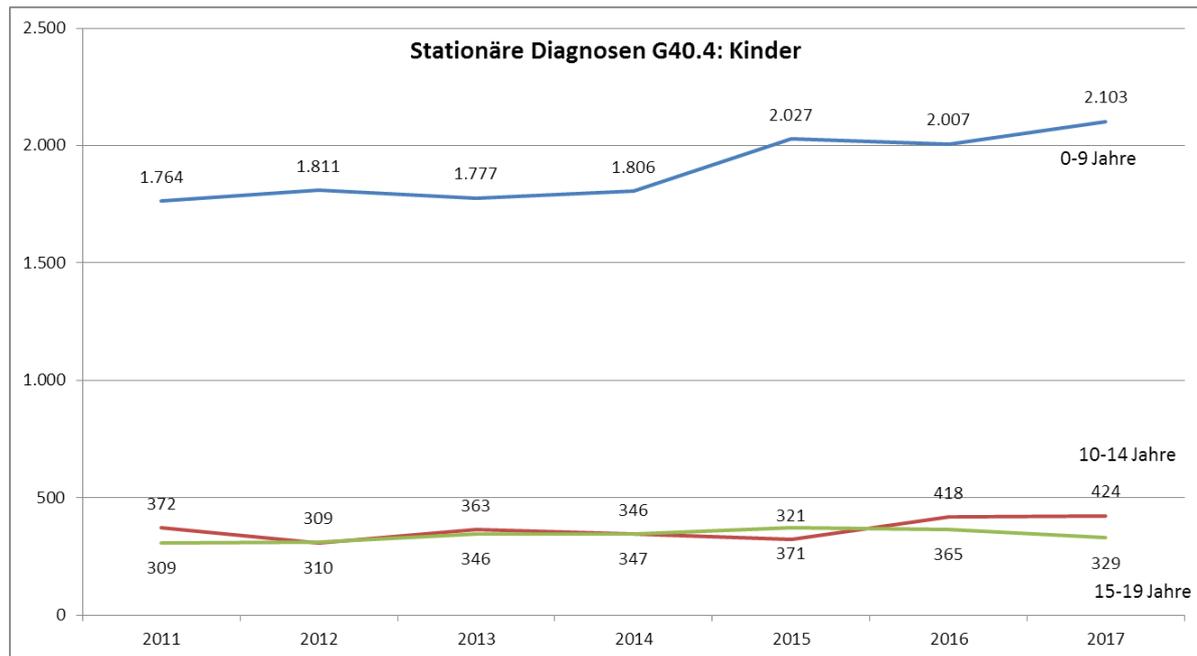


Abbildung 3: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“ – Kinder Altersgruppen

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>; Link überprüft 24.06.2020)

Betrachtet man die Altersverteilung aller Krankenhausfälle mit der Diagnose G40.4 im Jahr 2017, so zeigt sich, dass Kinder hier besonders prominent vertreten sind:

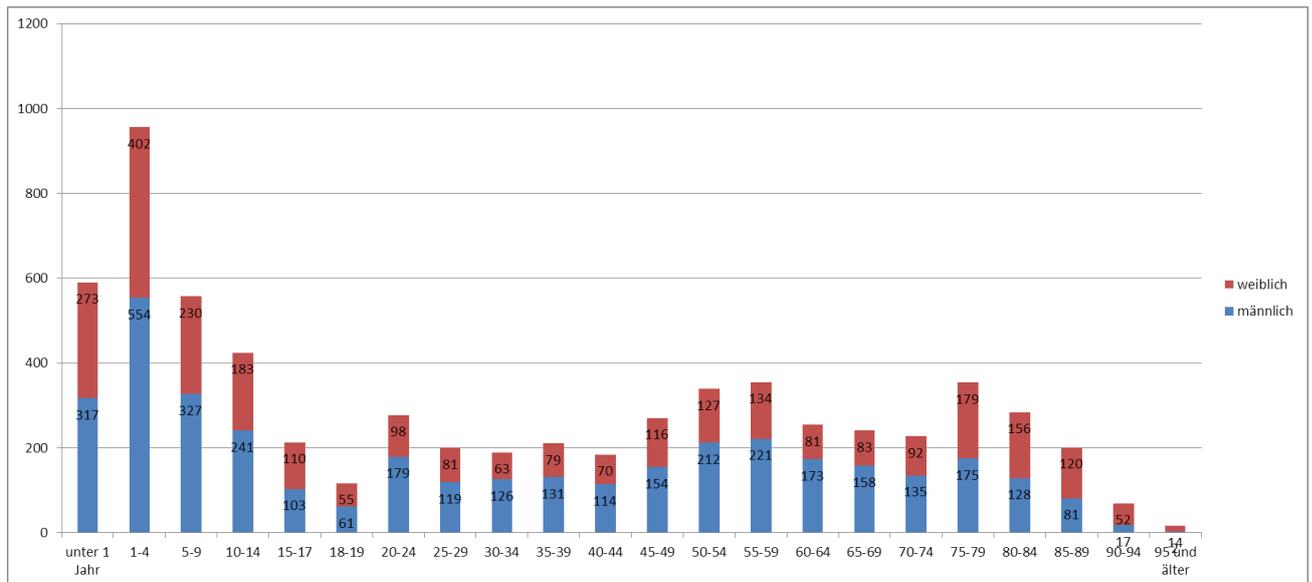


Abbildung 4: Altersverteilung im Jahr 2017 aller stationären Fälle in Deutschland mit Diagnose G40.4 “Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das Statistische Bundesamt (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>; Link überprüft 24.06.2020)

Eine Analyse von deutschen Krankenkassendaten zeigt - im Rahmen der Limitationen des Ansatzes - spezifisch für Dravet-Syndrom das folgende Bild der Alters- und Geschlechtsverteilung für das Jahr 2016 [34]:

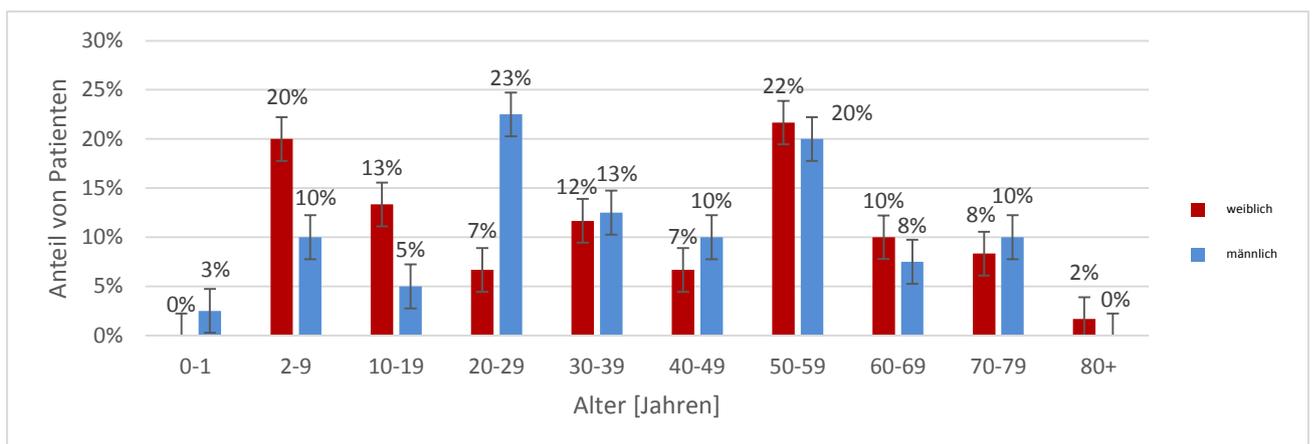


Abbildung 5: Altersverteilung im Jahr 2016 in Deutschland mit Diagnose Dravet-Syndrom (Krankenkassendaten)

Quelle: Analyse von Krankenkassendaten [34]

### Erwartete Entwicklung der Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz)

Insgesamt und auf der Grundlage der erwarteten weiteren Bevölkerungsentwicklung (Tabelle 3-2) sowie der in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellten Überblicksdaten zu Diagnosezahlen ist nicht von einer relevanten Änderung der Patientenzahlen mit Dravet-Syndrom auszugehen. Für eine detaillierte Schätzung für die nächsten Jahre liegen keine ausreichenden Daten vor, weshalb hierzu keine Darstellung erfolgt.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS)	2.417 Patienten (1.315 bis 3.518)	2.115 Patienten [1.150 bis 3.079]

#### Anmerkung

Gegenüber der im Jahr 2019 erfolgten Ableitung der Patientenzahl in der Zielpopulation bestehen nur geringe Änderungen, die sich aus aktualisierten Daten des deutschen Gesundheitssystems ergeben.

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Wie in Abschnitt 3.2.3 bereits kurz dargestellt, wurden zur besseren Abschätzung der Zielpopulation in Deutschland zwei Ansätze verfolgt und einander gegenübergestellt. Es wurden erstens ein epidemiologischer Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche und zweitens ein Ansatz basierend auf Krankenkassendaten durchgeführt.

Die Methodik und Ergebnisse dieser Ansätze werden im Folgenden dargestellt:

Ansatz 1: Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie von Dravet-Syndrom

Es wurde eine systematische Literatursuche nach relevanten Publikationen durchgeführt (Suchdatum 19.10.2018; letzte Update-Suche am 24.06.2020), um Inzidenz und Prävalenz von Dravet-Syndrom zu ermitteln. Eingeschlossen wurden Studien, die eine repräsentative Aussage auf die Bevölkerung zulassen, d.h. möglichst bevölkerungsbasierte Studien. Details zur Suche in Medline und Embase, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, finden sich in Abschnitt 3.2.6. Aus den Inzidenz- und Prävalenzraten der eingeschlossenen 5 relevanten Einzelstudien wurden Spannen für Inzidenz und Prävalenz ermittelt. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen epidemiologischen Studien zusammen (Sortierung nach Erstautor).

Tabelle 3-4: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1)

Nr	Studie	Design	Land	Population, Alter	Methoden	berichtete Prävalenz	berichtete Inzidenz
<b>Dravet-Syndrom (DS)</b>							
1	Bayat et al., 2015 [42]	Retrospektive Studie an Patienten des Danish Epilepsy Center Filadelfia in Dianalund mit DS aufgrund einer SCN1A Mutation.  Alle SCN1A positiven Kinder in Dänemark wurden in die Studie miteinbezogen.	Dänemark	Basierend auf einer 6-Jahres Geburtskohorte von 2004 bis 2009 (3,5-13 Jahren); bei 388.207 Geburten traten 17 Fälle von DS mit SCN1A Begleitmutation und 3 negative Patienten auf.	Sanger Sequenzierung für SCN1A Mutationen; Dänische Registerdaten	1 von 22.000	1 von 19.410
2	Brun-klaus et al., 2012 [43]	Prospektiv gesammelte Daten einer UK Kohorte mit Dravet-Syndrom während eines 5-Jahreszeitraumes.	United Kingdom	355 Patienten mit Dravet-Syndrom von insgesamt 1.023 Individuen, die auf SCN1A Mutationen untersucht wurden zwischen November 2005 und Februar 2010.	Sanger Sequenzierung für SCN1A Mutationen	1 von 40.900 Geburten in UK mit SCN1A positivem DS und 1 von 28.600 für alle DS Fälle.	1 von 28.600  (unter der Annahme von 30 % der Fälle ohne SCN1A Mutation)
3	Rosander et al., 2015 [44]	Alle Neuropädiater an Universitäts- und Regionalkliniken wurden nach Informationen zu Patienten befragt, die das elektro-klinische Profil des Dravet-Syndroms erfüllen.  Die Krankheit musste vor dem 1. Januar 2012 festgestellt worden sein.	Schweden	1.386.000 schwedische Neugeborene; 42 erhielten die Diagnose Dravet-Syndrom	Schwedische Registerdaten	1 von 45.700	1 von 33.000

4	Symonds et al., 2019 [45]	Prospektive epidemiologische Kohortenstudie	Schottland	Alle Kinder mit Epilepsie <36 Monate Lebensalter, gesammelt über einen Zeitraum von 3 Jahren. Angabe der Inzidenz pro Geburten.	Sequenzierung für SCN1A Mutationen		1 von 12.200
5	Wu et al., 2015 [46]	Retrospektive Kohortenstudie zu allen Kindern, die bei Kaiser Permanente Northern California zwischen 2007-2010 geboren wurden. Es wurden alle Patienten identifiziert, die >2 Anfallsbehandlungen im Alter unter 12 Monaten erhielten und die mit 24 Monaten antiepileptische Mittel verschrieben bekamen.  Dieselben Daten wurden verwendet in: Krueger J, Berg AT. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. <i>Pediatr Neurol Briefs.</i> 2015 Dec;29(12):92.	USA	125.547 Neugeborene, von denen 8 die Diagnose Dravet-Syndrom erhielten.	Ein Kinderneurologe untersuchte alle Akteneinträge, um Kinder zu ermitteln, die 4 von 5 Diagnosekriterien für Dravet-Syndrom erfüllten.		1 von 15.700
6	Reevan et al., 2019 [47]	Datenbankanalyse	USA	90 Millionen Individuen, jedes Alter	Proxy zur Identifikation der Patienten	989 Patienten bei 90 Mio Versicherten, i.e. 1:91.000*	-
1-6	<b>Alle Studien</b>	-	-	-	-	<b>1 von 22.000 bis 1 von 45.700</b>	<b>1 von 12.200 bis 1 von 33.000</b>
<p>* nicht für die Spannenangabe herangezogen, da Identifikation der Patienten nur über Proxy und für alle Altersstufen angeben.</p> <p>Quelle: [48]; Die Quelle [45] wurde identifiziert durch Update-Suche am 22.07.2019, Quelle [47] aus letzter Update-Suche am 24.06.2020 [49].</p>							

Um aus diesen internationalen epidemiologischen Zahlen eine Schätzung für die Zielpopulation in Deutschland zu ermöglichen, muss noch berücksichtigt werden, dass die

Inzidenz- und Prävalenzdaten sich auf pädiatrische Populationen beziehen. Entsprechend muss für die Prävalenz für die Gesamtpopulation in Deutschland die erhöhte Mortalität berücksichtigt werden.[14] Diese wurde mit 18 % basierend auf einer systematischen Übersichtsarbeit zur Mortalität bei Dravet-Syndrom angenommen.[11]

Für die Prävalenz ist neben der Mortalität von ca. 18 % im Kindesalter zu berücksichtigen, dass Epidyolex nur für Patienten ab 2 Jahren zugelassen ist: deshalb ergibt sich eine Patientenzahl von 81,438861 Millionen ohne Patienten unter 1-Jahr und 1-Jährige im Jahr 2018.[50] In einem weiteren Schritt wird berücksichtigt, dass von 83,166711 Millionen Bundesbürgern [51], im Jahr 2019 etwa 72,781 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind [52], d.h. 87,5 %.

Für die Inzidenz beziehen sich die o.g. Zahlen auf die Neugeborenen, d.h. für Deutschland im Jahr 2019 insgesamt 778.100 Lebendgeborene (<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html>, Link überprüft 25.06.2020).

Tabelle 3-5: Zielpopulation für Dravet-Syndrom ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1)

<b>Erkrankung</b>	<b>Patientenzahl Deutschland insgesamt</b>	<b>GKV-Patienten (87,5 % der Patienten)</b>
Prävalenz * (1:22.000 bis 1:45.700))	1.461 - 3.035 *	1.967 [1.278 - 2.656]
Inzidenz # (1:12.200 bis 1:33.000)	24 - 64	39 [21 - 56]
* errechnet aus den gewichteten Werten in Tabelle 3-4. Prävalenz kalkuliert auf Gesamtpopulation Deutschland von 81,44 Mio ab 2 Jahren, reduziert um 18 % Anteil von Patienten mit frühen Todesfällen.[11] # Bezogen auf 778.100 Geburten in Deutschland im Jahr 2019 GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Mit den Daten aus [47] ergäben sich für die Prävalenz insgesamt 914 Patienten und 800 GKV-Patienten in Deutschland. Da für die Identifikation der Patienten nur Proxies verwendet wurden, wird aufgrund der bestehenden Unsicherheiten diese Zahl nicht für die Spanne herangezogen.

Aufgrund der auch im Erwachsenenalter erhöhten Mortalität von Patienten mit Dravet-Syndrom ist dabei von einer Überschätzung auszugehen.[53-55] Eine verlässliche Quantifizierung der Reduktion an Lebenserwartung der Patienten im Erwachsenenalter ist jedoch nicht verlässlich möglich, weshalb keine Adjustierung erfolgt.

Zusammenfassend ergibt sich damit aus dem Literaturansatz für Deutschland eine Zielpopulation von 1.967 (Spannweite 1.278 bis 2.656) GKV-Patienten insgesamt.

Aus Gründen der Vollständigkeit werden die epidemiologischen Rahmencahlen hier tabellarisch kurz anhand von Literaturansatz 1 in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1)

	<b>Prävalenz</b>	<b>Inzidenz</b>
Dravet-Syndrom	1.461 - 3.035 Patienten	24 - 64 Patienten/Jahr
Alter / Mortalität	Etwa 18 % bis zum 18. Lebensjahr verstorben [11] Mindestens 5-6 Jahre Lebenszeitverlust [53-55]	
Geschlecht	Etwa balanciert	
Angabe sind jeweils die bevölkerungsbasierten Schätzer.		

#### Ansatz 2: Ansatz basierend auf Krankenkassendaten

Es wurden Kassendaten der Jahre 2007 bis 2016 analysiert (rund 3 Millionen Versicherte). Für den primären Endpunkt Prävalenzschätzung erfolgte eine Alters- und Geschlechtsadjustierung, um möglichst hohe Repräsentativität für die deutsche GKV zu erreichen. Aufgrund eines fehlenden spezifischen ICD-10-Kodes für Dravet-Syndrom wurden Patienten identifiziert basierend auf folgenden Eigenschaften:

- Mindestens eine ICD-10 GM Diagnose G40.\*
- Zusätzlich im selben Jahr oder später dokumentiert:
  - Therapie mit Stiripentol (überwiegend bei Dravet-Syndrom eingesetzt [56]) oder Dibro-Be mono
  - Therapie als Kombination von Valproinsäure und Clobazam mit weiteren Antiepileptika, wobei Patienten ausgeschlossen wurden, für die Natrium-Kanalblocker, spezifische Hirnpathologien oder andere Erkrankungsursachen per ICD dokumentiert waren.

Durch die Kombination von unspezifischer Diagnose und weitgehend spezifischer Medikation bzw. Medikationskombination werden wahrscheinliche Dravet-Patienten erfasst.

Es wurden 160 solche Patienten identifiziert, für die 1.261 Beobachtungsjahre verfügbar waren.

### *Prävalenzschätzung*

Es ergab sich eine standardisierte Prävalenzrate für das Jahr 2016 von 4,7 Patienten pro 100.000 Versicherte. Bei 72,781 Millionen Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung entspricht das 3.421 Patienten in Deutschland im Jahr 2019. Für alle Patienten in Deutschland entspricht das bei 83,166711 Millionen Bundesbürgern 3.909 Patienten.

Hierbei gibt es Faktoren, die für eine Überschätzung sprechen wie die verbleibende Unspezifität von ICD und auch der Anwendung von Kombinationstherapien. Eine Unterschätzung erscheint uns aufgrund der verwendeten breiten Einschlusskriterien weniger wahrscheinlich, kann aber auch nicht komplett ausgeschlossen werden. Die Angabe eines Intervalls zur quantitativen Abschätzung der Unsicherheit erscheint uns für diesen Ansatz als nicht sinnvoll möglich, so dass nur der ermittelte Punktschätzer angegeben wird.

### *Synthese der Ansätze 1 und 2*

Die zwei verschiedenen Ansätze zur Ermittlung von Patientenzahlen in Deutschland führen im Überblick zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 3-7: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten

<b>Methode</b>	<b>Literaturansatz (Ansatz 1)</b>	<b>Kassendaten-Ansatz (Ansatz 2)</b>
Unterer Schätzer	1.278	-
Oberer Schätzer	2.656	3.421
Mittelwert	1.967	3.421

Basierend auf den beobachteten Spannweiten der verschiedenen Ansätze wird insgesamt eine Spannweite von 1.278 bis 3.421 als Schätzer für die GKV-Population mit Dravet-Syndrom verwendet (Mittel: 2.350).

In einem 2018 veröffentlichten Artikel wird unter differenzierter Berücksichtigung von Veränderungen der Diagnostik sowie Mortalität analog Ansatz 1 die Prävalenz von Dravet-Syndrom geschätzt. Dabei wird von der Inzidenz ausgegangen.[57] Im Ergebnis werden 13.721 Patienten für Europa bei einer Bevölkerung von 515.596.077 geschätzt.[57] Für Deutschland würde dies bei anteilig 82,7409 Millionen einer Prävalenz von 2.202 Patienten mit Dravet-Syndrom entsprechen. Bei hiervon 87,50 % GKV-Versicherten ergeben sich 1.927 Patienten für die Zielpopulation der GKV. Dieses Ergebnis stimmt sehr gut mit der hier ermittelten Spanne von 1.278 bis 3.421 Patienten überein.

#### *Kombinationstherapie mit Clobazam*

Das Anwendungsgebiet von Epidyolex ist gemäß Fachinformation „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“.[1] Entsprechend muss für die Zielpopulation die Kombination mit Clobazam geeignet berücksichtigt werden. Eine Verwendung der gesamten ermittelten Population mit Dravet-Syndrom als Zielpopulation wäre nicht sachgerecht, da zum einen Clobazam gemäß Fachinformation Abschnitt 4.3 verschiedene Gegenanzeigen hat [58] und zum anderen wird Clobazam als Benzodiazepin heute unter anderem wegen möglicher Enzephalopathie, Insensitivität der Patienten und Hypotonie zunehmend kritisch bei Dravet-Syndrom gesehen.[59]

Eine verlässliche Quantifizierung des Anteils von Patienten, die Epidyolex in Kombination mit Clobazam erhalten können, erscheint schwierig. Es ist bekannt:

- In der in Modul 4A für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie GWEP1424 war eine Vortherapie mit Clobazam kein Einschlusskriterium gewesen. Die meisten der eingeschlossenen Patienten hatten gemäß Studienbericht (Abschnitt 9.5.4. konkomitante Medikation im Sicherheitsanalyse-Set) jedoch Clobazam als eine Therapie erhalten: 68,8 % in der 10 mg/kg/Tag Behandlungsgruppe und 63,1 % in der Kontrollgruppe.
- In der durchgeführten Analyse deutscher Kassendaten fand sich bei nur 39 % der Patienten (62/160) eine medikamentöse Therapie unter Beteiligung von Clobazam.[34]

Es sollen jedoch alle potentiell für eine Therapie mit Clobazam in Frage kommenden Patienten für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen werden. Auf der Basis der nur bedingt in dieser Patientenpopulation relevanten Kontraindikationen von Clobazam wird für die Zielpopulation von Epidyolex in Kombinationstherapie mit Clobazam 90 % der Patienten

mit Dravet-Syndrom als in Frage kommend herangezogen. Diese Annahme kann basierend auf den beobachteten Patientenzahlen eine Überschätzung darstellen.

Die für Dravet-Syndrom alleine ermittelten Spannweiten ergeben für die Zielpopulation damit für alle Patienten in Deutschland 1.315 bis 3.518 Patienten (0,9x1.461 bis 0,9x3.909), im Mittel 2.417 Patienten. Für die GKV ergeben sich für die Zielpopulation 1.150 bis 3.079 Patienten (0,9x1.278 bis 0,9x3.421 Patienten), im Mittel 2.115 Patienten.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS)	Alle Patienten der Zielpopulation	Gering	2.115 Patienten [1.150 bis 3.079]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.5 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A (4.4.2 und 4.4.3) wurde der Zusatznutzen von Epidyolex für die in Tabelle 3-8 genannte Patientengruppe bestimmt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und

*Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die Auswahl der Information erfolgte nach jeweils best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

#### *Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation*

Therapieleitlinien wurden, wie in Abschnitt 3.1.3 dargestellt, basierend auf der systematischen Leitlinienrecherche der G-BA Beratung sowie Update-Suchen identifiziert. Es wurden insbesondere auch die Veröffentlichungen der deutschen Fachgesellschaften durchsucht: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie ([www.dgfe.org](http://www.dgfe.org)), Deutsche Gesellschaft für Neurologie ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)) (Suchdatum 13.12.2018; letzte Update-Suche 16.09.2020). Als Suchwörter wurden jeweils Epilepsie oder Dravet oder Anfall/Anfälle verwendet. Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) und des Gemeinsamen Bundesausschusses ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) sowie des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) nach diesen Suchworten (Suchdatum jeweils 13.12.2018; letzte Update-Suche 16.09.2020) durchsucht.

Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen weitere Literaturquellen identifiziert.

Zitierte Primärliteratur in den Leitlinien bzw. gefundene Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und herangezogen.

#### *Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung*

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung basiert auf den bereits in der Suche zu Abschnitt 3.2.1 identifizierten Quellen.

#### *Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland*

Ein Überblick der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz wird – unter Zuhilfenahme des ICD-Katalogs und OPS-Katalogs des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de), Stand 25.06.2020) – basierend auf den Informationen des Statistischen Bundesamtes gegeben ([www.destatis.de](http://www.destatis.de), Stand 25.06.2020).

#### *Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation*

Zunächst erfolgte eine systematische Literatursuche nach international relevanten Publikationen mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zu erhalten (Suchdatum 19.10.2018). Eingeschlossen wurden Studien, die eine repräsentative Aussage auf die Bevölkerung zulassen, d. h. möglichst bevölkerungsbasierte Studien. Details zur Suche, die in der Datenbank Medline durchgeführt wurde, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, sind im Folgenden dargestellt, sowie auch in Modul 5 abgelegt.[48] Am 22.07.2019 erfolgte eine Update-Suche, aus der für DS eine zusätzliche Quelle identifiziert wurde.[45] Am 24.06.2020 erfolgte eine weitere Update-Suche, die weiter unten dargestellt wird.[49]

#### Systematische Literatursuche zur Zielpopulation

Für die Ermittlung der Zielpopulation wurde nach Inzidenz und Prävalenz in der Datenbank PubMed systematisch gesucht. Es wurde kein Zeitfilter verwendet. Die Suchstrategie sowie Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation

Datenbankname: Medline		
Suchoberfläche: Pubmed		
Datum der Suche: 19.10.2018		
Zeitsegment: 1947-2018		
Suchfilter: Suchfilter für Epidemiologie analog Orpha.net <a href="http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf">http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf</a>		
#	Suchterm	Trefferzahl
#1	epilepsy, myoclonic [MeSH Terms]	4354
#2	dravet syndrom* [Title/Abstract]	711
#3	myoclon*[Title/Abstract]	12761
#4	((epilep*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]) OR encephalopath*[Title/Abstract]	218240
#5	#3and#4	7392
#6	#1 or #2 or #5	9176
#7	lennox gastaut syndrome [MeSH Terms]	270
#8	spasms, infantile [MeSH Terms]	3282
#9	lennox syndrome*[Title/Abstract]	80
#10	lennox gastaut syndrome*[Title/Abstract]	1176
#11	(LGS[Title/Abstract]) OR SMEI[Title/Abstract]	1299
#12	infantile spasm*[Title/Abstract]	2258
#13	childhood onset epileps*[Title/Abstract]	197
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	6286
#15	#6 OR #14	14594
#16	(epidemiology or incidence or prevalence) [all fields]	2868206
#17	#16 AND #15	1568

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-10: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
Population	I1: Patienten mit Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	E1: Keine Patienten mit Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
Indikation	I2: Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	E2: Kein Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
Endpunkte	I3: Epidemiologische Kenngrößen Inzidenz Prävalenz	E3: Keine epidemiologischen Kenngrößen berichtet
Publikationstyp	I4: Volltextpublikation	E4: Publikation, für die kein Volltext verfügbar ist (z.B. Konferenz-Abstracts, Letters)
Studiendesign	I5: epidemiologische Studie	E5: Einzelfälle, kleine Fallserien oder Studien, die nicht für die jeweilige Bevölkerung repräsentativ sind
Sprache	I6: Deutsch oder Englisch	E6: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	I7: Publikation mit Zusatz-information	E7: Publikation ohne Zusatzinformation

Im Folgenden ist das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt:

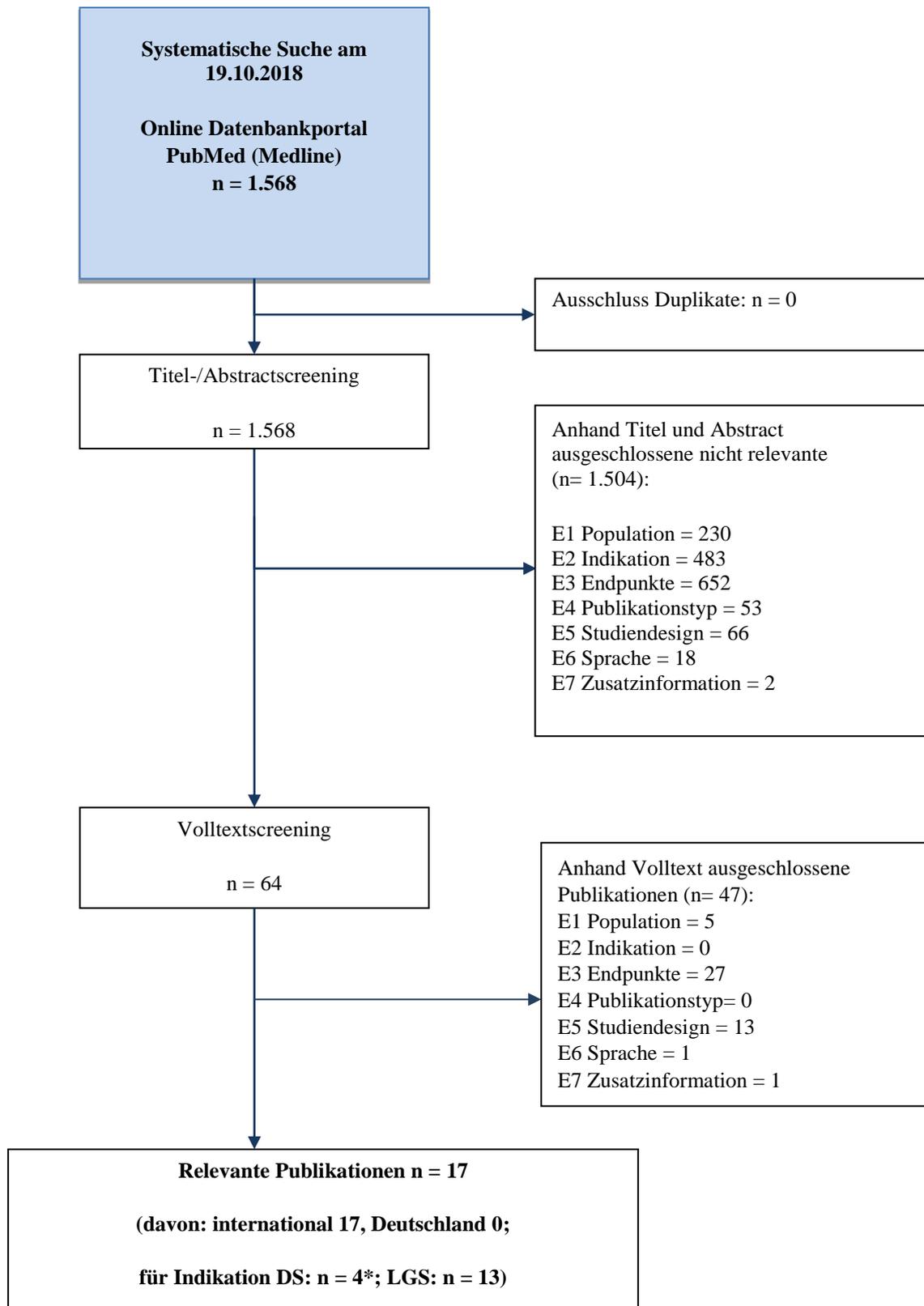


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation

\* DS: n = 5 nach Update-Suche am 22.07.2019

Am 24.06.2020 erfolgte eine Update-Suche mit identischer Suchstrategie wie die erste bibliographische Literatursuche, jedoch mit einem Zeitfilter für die Jahre 2018-2020. Im Folgenden ist das Flussdiagramm dargestellt. Weitere Details siehe [49].

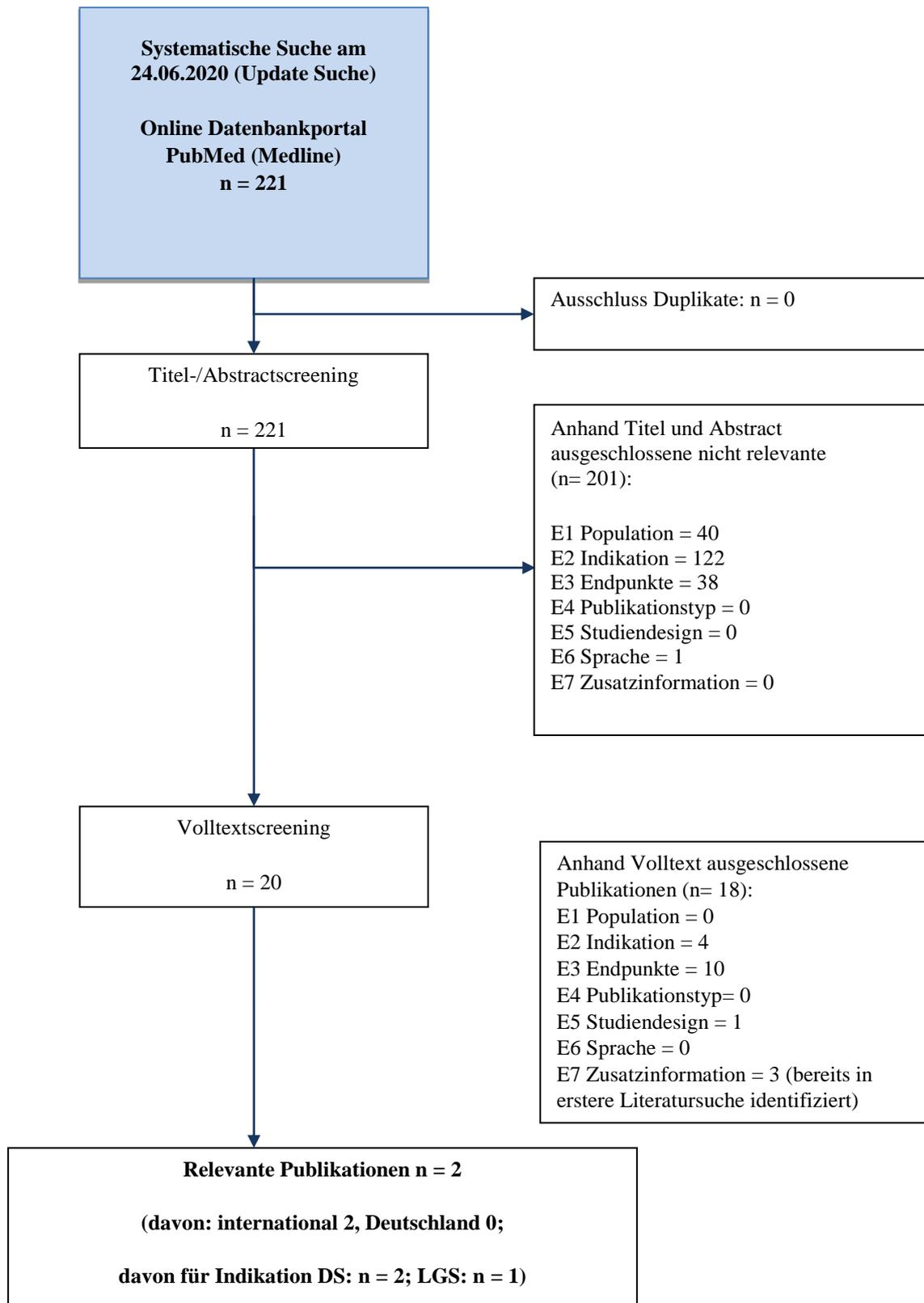


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation (Update Suche 2020)

Weiterhin wurden Deutschland-spezifische Daten auf der Basis von Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) von der Website des InEK ([www.g-drg.de](http://www.g-drg.de), Stand 25.06.2020) entnommen. Diese Daten erfassen nahezu vollständig alle stationären Krankenhausfälle in Deutschland. Angaben zur Verweildauer, Gewichtung und Diagnosen stammen ebenfalls von der Internetpräsenz des InEK. Als zugrundeliegende Kodierkataloge wurden der offizielle ICD-Katalog und OPS-Katalog des DIMDI verwendet ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de), Stand 25.06.2020).

Zusätzlich erfolgte eine Analyse von Kassendaten der Jahre 2007 bis 2016 (rund 3 Millionen Versicherte).[34] Für den primären Endpunkt Prävalenzschätzung erfolgte eine Alters- und Geschlechtsadjustierung, um möglichst hohe Repräsentativität für die deutsche GKV zu erreichen. Aufgrund eines fehlenden spezifischen ICD-10-Kodes für Dravet-Syndrom wurden Patienten auf der Basis von ICD und zusätzlich Therapie identifiziert. Die Suchkriterien und Analyseergebnisse sind in Quelle [34] zusammengefasst. Eine darüber hinausgehende Berichterstattung gemäß üblicher Kriterien (insbesondere Gute Praxis Sekundärdatenanalyse, Gute Epidemiologische Praxis sowie STROSA) ist aufgrund von Urheber- und Datenschutzbedingungen nicht möglich.

Weitere Informationen zu Epidyolex wurden Modul 4A und den dort identifizierten Studien entnommen.

### *Zu Abschnitt 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*

Die Informationen dieses Abschnitts basieren auf den in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Daten.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).

2. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:3-9.
3. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:18-34 e3.
4. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci*. 2016 Jun;43 Suppl 3:S13-8.
5. Guzzetta F. Cognitive and behavioral characteristics of children with Dravet syndrome: an overview. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:35-8.
6. Granata T. Comprehensive care of children with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:90-4.
7. ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
8. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome--from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):979-84.
9. Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*. 2017 Mar 14;88(11):1037-44.
10. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:95-101.
11. Shmuelly S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav*. 2016 Nov;64(Pt A):69-74.
12. Novy J, Belluzzo M, Caboclo LO, Catarino CB, Yogarajah M, Martinian L, et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain*. 2013 Oct;136(Pt 10):3187-99.
13. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan;58(1):17-26.
14. Trinkla E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):495-501.

15. Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2017 May;70:7-15.
16. Nabbout R, Auvin S, Chiron C, Irwin J, Mistry A, Bonner N, et al. Development and content validation of a preliminary core set of patient- and caregiver-relevant outcomes for inclusion in a potential composite endpoint for Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Jan;78:232-42.
17. Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L, et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 May;23(3):392-403.
18. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. DISCUSS Dravet - Key socioeconomic findings from a large multinational survey of Dravet syndrome caregivers [online]. 2017. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(17\)31033-4/fulltext](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(17)31033-4/fulltext).
19. Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, VanderVeen GR, Knupp KG, Gammaitoni A. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav.* 2018 Mar;80:152-6.
20. Brunklaus A, Dorris L, Zuberi SM. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Aug;52(8):1476-82.
21. Hoeymans N, van Lindert H, Westert GP. The health status of the Dutch population as assessed by the EQ-6D. *Qual Life Res.* 2005 Apr;14(3):655-63.
22. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Jan;60(1):63-72.
23. Stavem K, Bjornaes H, Lossius MI. Properties of the 15D and EQ-5D utility measures in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001 May;44(2-3):179-89.
24. Westerhuis W, Zijlmans M, Fischer K, van Andel J, Leijten FS. Coping style and quality of life in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *J Neurol.* 2011 Jan;258(1):37-43.
25. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia.* 1997 Mar;38(3):353-62.
26. Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, Bleasel AF, Bye AM. The health-related quality of life of children with refractory epilepsy: a comparison of those with and without intellectual disability. *Epilepsia.* 2001 May;42(5):621-8.

27. Neubauer BA, Gross S, Hahn A. Epilepsy in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Apr;105(17):319-27; quiz 27-8.
28. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015 Aug;56(8):1185-97.
29. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 18;5:CD010483.
30. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:72-5.
31. Steinhoff B, Bast T. *Vademecum Antiepilepticum 2019/2020: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.*; [online]. 2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.desitin.de/fileadmin/user\\_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum\\_2019-2020.pdf](https://www.desitin.de/fileadmin/user_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum_2019-2020.pdf).
32. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy currents.* 2018 Jul-Aug;18(4):260-8.Epub 2018/09/27.
33. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy currents.* 2018 Jul-Aug;18(4):269-78.Epub 2018/09/27.
34. Vilua Healthcare. *Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS.* 2019.
35. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015 Mar;44:104-9.
36. Haute Autorite de Sante (HAS). *Epidyolex (cannabidiol) Dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), en association au clobazam chez les patients pharmacorésistants de 2 ans et plus* [online]. 2020. [Aufgerufen am 18.06.2020]. URL: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/epidyolex\\_21042020\\_avis\\_efficiency.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/epidyolex_21042020_avis_efficiency.pdf).
37. Geerlings RP, Aldenkamp AP, Gottmer-Welschen LM, de With PH, Zinger S, van Staa AL, et al. Developing from child to adult: Risk factors for poor psychosocial outcome in adolescents and young adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Oct;51:182-90.

38. Gray RA, Stott CG, Jones NA, Wright S. The Effect of Cannabidiol on Human CNS-Expressed Voltage-Gated Sodium Channels *Neurology*, vol. 88, no. 16 Supplement, p. P1.228[online]. 2017. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [http://n.neurology.org/content/88/16\\_Supplement/P1.228](http://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P1.228).
39. Whalley BJ, Bazetou M, Rosenberg E, Tsien R. A role of GPR55 in the antiepileptic properties of cannabidiol (CBD) (P2.277). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
40. Whalley BJ, Gray RA, Stott CG, Jones NA. Antiseizure properties of cannabidiol (CBD) are attenuated in the absence of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors (S53.004). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
41. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM 2019 Systematik Referenzfassung [online]. 2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/klassifikationen/icd-10-gm/version2019/icd10gm2019syst-pdf.zip>.
42. Bayat A, Hjalgrim H, Moller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*. 2015 Apr;56(4):e36-9.
43. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2329-36.
44. Rosander C, Hallbook T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jul;57(7):628-33.
45. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019 Jul 13.
46. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics*. 2015 Nov;136(5):e1310-5.
47. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD, Story TJ. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav*. 2019 Apr;93:65-72.Epub 2019/03/05.
48. o. A. Systematic Literature Search: Epidemiologic data on patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) from 2 years of age and older. 2018.
49. o. A. Systematic Literature Search – UPDATE Search 2020: Epidemiologic data on patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) from 2 years of age and older. 2020.

50. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre - Stichtag 31.12.2018 [online]. 2020. [Aufgerufen am 25.06.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411-0005>.
51. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand, 31.12.2019 [online]. 2020. [Aufgerufen am 25.06.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html;jsessionid=52495ACBF80373382E3AD7275D4F7393.internet8711>.
52. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2020 - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. 2020. [Aufgerufen am 25.06.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/GKV/KF2\\_020Bund\\_Maerz\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf).
53. Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain*. 2004 Nov;127(Pt 11):2427-32.
54. Glover G, Williams R, Heslop P, Oyinlola J, Grey J. Mortality in people with intellectual disabilities in England. *J Intellect Disabil Res*. 2017 Jan;61(1):62-74.
55. Jennum P, Pickering L, Christensen J, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality of childhood- and adolescent-onset epilepsy: A controlled national study. *Epilepsy Behav*. 2017 Jan;66:80-5.
56. Desitin. Diacomit (Stiripentol) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010664>.
57. Auvin S, Irwin J, Abi-Aad P, Battersby A. The Problem of Rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease. *Value Health*. 2018 May;21(5):501-7.
58. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 11.2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.
59. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 2017 Jan;44:58-64.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-4x täglich	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

#### Behandlung mit Epidyolex

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

#### Behandlung mit Clobazam

Bei Clobazam kann die Dosis gemäß Fachinformation ungeteilt oder in bis zu vier Einzeldosen aufgeteilt genommen werden: „Frisium 20 mg Tabs können in gleiche Dosen zu je 5 mg geviertelt werden. [...] Wird die Dosis über den Tag verteilt, sollte der höhere Dosisanteil am Abend eingenommen werden. Dosierungen bis zu 30 mg Clobazam können auch als abendliche Einmalgabe verordnet werden.“[2]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2x täglich	365
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-4x täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	365	5 mg/kg [10 mg/kg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 6,5 Flaschen bis 48,91 Flaschen  (141 mg bis 1340 mg/Tag, max. Haltbarkeit 8 Wochen)  DDD = 700 mg: 25,55 Flaschen Jahresdurchschnittsverbrauch
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	365	5-40 mg* [4,23-80 mg]	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91,5-1.460 DDD  (183 Tabletten a 10 mg –geteilt- bis 1.460 Tabletten a 20 mg)  DDD=20 mg

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die DDD-Angaben wurden jeweils dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen [3], die DDD für Epidyolex aus der Änderungsliste 5/2020 des WiDO.[4]

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Dosierungen für Kinder und Jugendliche werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweichen bzw. von der Spanne nicht umfasst ist. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wird

verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt. Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Wo gemäß Fachinformation möglich und sinnvoll, wurden auch teilbare Tabletten herangezogen. Das geschilderte Vorgehen ist analog zu dem des G-BA in den Entscheidungen zu Perampanel [5] und Brivaracetam [6].

### *Körpergewicht bei Dravet Syndrom*

Für das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten mit Dravet-Syndrom ist zu berücksichtigen, dass viele Patienten als Kinder behandelt werden, von denen etwa 18 % das Erwachsenenalter nicht erreichen. Die meisten Patienten (73 %) versterben hierbei vor dem Alter von 10 Jahren.[7] Wenn keine formale Einschränkung des Behandlungsalters besteht, wird dennoch für die Berechnung von gewichtsabhängigen Dosierungen sowohl die Dosierung für Kinder als auch für angehende Erwachsene für die Darstellung der Spanne verwendet:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt.[8] Im Fall von gewichtsabhängigen Maßen wurde für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten einerseits das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern mit 2 Jahren (14,1 kg) und andererseits das der 17 bis < 18 Jährigen (67,0 kg) zugrunde gelegt (zitiert aus gestaltbarer Tabelle „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc\\_expr?p\\_aid=13007388&p\\_uid=gast&p\\_sprachkz=D&p\\_var=0&nummer=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_hlpnr=4&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_sprache=D&p\\_news=N&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=13007388&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=4&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=N&p_janein=J); Link überprüft 16.09.2020).

### Behandlung mit Epidyolex

Gemäß Fachinformation ist für Epidyolex die empfohlene Startdosis 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) für 1 Woche. Danach soll die Dosis auf eine therapeutische Dosierung von 5 mg/kg zweimal täglich (10 mg/kg) erhöht werden. Basierend auf dem individuellen Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosierung bis zu einer maximalen Dosierung von 10 mg/kg zweimal täglich (20 mg/kg/Tag) gesteigert werden.[1]

Die Untergrenze der Dosisspanne für Epidyolex pro Behandlungstag mit 141 mg ergibt sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern mit 2 Jahren (14,1 kg), wohingegen die Obergrenze der Dosisspanne bei 10 mg/kg und Tag sich mit 670 mg ergibt sich aus dem

durchschnittlichen Körpergewicht der 17 bis < 18 Jährigen (67 kg) ableitet. Es wurde dabei jeweils von einer Dosis von 10 mg/kg pro Tag ausgegangen, da dies die in der Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis ist.[1]

Eine Flasche Epidyolex orale Lösung enthält 100ml von 100mg/ml Epidyolex, d.h. 10.000 mg Epidyolex.[1] Aufgrund der maximalen Haltbarkeit einer geöffneten Flasche Epidyolex von 8 Wochen [1] liegt die jährliche Untergrenze bei 6,5 Flaschen. Für die Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation von 10 mg/kg und Tag [1] und 67 kg ergibt sich ein Jahresverbrauch von 24,46 Flaschen.

Die Höchstdosis von Epidyolex gemäß Fachinformation liegt bei 20 mg/kg pro Tag. Damit ergibt sich als Obergrenze bei 67 kg Körpergewicht ein Jahresverbrauch von 48,91 Flaschen.

Die vom WIDO festgelegte DDD für Epidyolex oral beträgt 700 mg, basierend auf 10mg/Tag und 70 kg Körpergewicht.[3] Das entspricht einem Jahresverbrauch von 25,55 Flaschen.

### Behandlung mit Clobazam

Bei Clobazam wird bei Kindern ab 6 Jahren eine Erhaltungsdosis von 0,3 bis 1,0 mg/kg angegeben, bei Erwachsenen bis 80 mg/Tag. [2] Damit ergibt sich als Untergrenze bei 14,1 kg Körpergewicht eine Erhaltungsdosis von 4,23 mg/Tag: die 10 mg Tabletten können gemäß Fachinformation geteilt werden, so dass sich 5 mg als minimal mögliche Gabe ergibt.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Epidyolex	Epidyolex 100 mg/ml orale Lösung 100 ml Flasche: 1.431,70 € (PZN 15609907)	1.351,27 € [1,77 €; 78,66 €]
Clobazam	18,93 € (10 mg, 50 Stück, gelisteter Festbetrag mit 16% Mehrwertsteuer: 18,46 €)  23,65 € (20 mg, 50 Stück, gelisteter Festbetrag mit 16% Mehrwertsteuer: 23,05 €)	16,54 € [1,77 €; 0,62 €]  20,88 € [1,77 €; 1,00 €]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-14 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Epidyolex auf Basis der im Jahr 2020 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt worden. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7 % des Herstellerabgabepreises (netto). Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet:

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

Die Kosten für Epidyolex betragen als Apothekenabgabepreis für eine 100 ml Flasche mit 100 mg/ml Epidyolex 1.431,70 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>), Stand 15.09.2020 (mit 19% Mehrwertsteuer, siehe Hinweis weiter unten). Zu berücksichtigen sind nach §130a Abs. 1 SGB V der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises (netto) und nach §130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 1,77 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Somit ergeben sich für Epidyolex Kosten für die GKV in Höhe von 1.431,64 € – 78,66 € – 1,77 € = 1351,21 €.

Analog wurden die Kosten für die GKV für die anderen Arzneimittel berechnet. Patientenzuzahlungen wurden dabei durchgängig nicht berücksichtigt. Festbeträge wurden – wo verfügbar – entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet.[9] Die verbindlichen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende

Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge – und nicht der Abgabepreis eines eventuell günstigeren Fertigarzneimittels – angegeben. Die Kosten für die GKV wurden für Substanzen mit Festbetrag analog wie für Epidyolex und nicht festbetragsgeregelte Substanzen berechnet, wobei neben dem Apothekenrabatt von 1,77 € jedoch 10 % Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V anfallen.

Für Frisium wurde der bestehende Festbetrag aufgrund der Mehrwertsteuer von 18,46 € (16% MWSt) auf 18,93 € (19% MWSt) angepasst, bzw. analog von 23,05 € auf 23,65 €.

#### Hinweis:

Die im zweiten Halbjahr 2020 bestehende, befristete Mehrwertsteuersenkung von 19% auf 16% wurde nicht berücksichtigt, da deren Gültigkeit über diesen Zeitraum hinaus unklar ist. Es wurden 19% Mehrwertsteuersatz durchgängig angenommen.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem*

*Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Im Rahmen des Dravet-Syndroms erfolgen regelhaft Laborkontrollen.[10] In verschiedenen Fachinformationen von antikonvulsiven Therapien finden sich entsprechende Hinweise auf regelmäßige Kontrollen, insbesondere von Blutbild und Leberwerten, beispielsweise bei Valproinsäure [11] oder Stiripentol [12]. Für Epidyolex legt die Fachinformation ähnlich fest, dass Bilirubin und Serum Transaminasen zu kontrollieren sind, siehe Abschnitt 4.4 von [1]. Da jedoch keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine 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.[5]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	n.a.
n.a.=nicht anwendbar	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.a.
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.= nicht anwendbar			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Epidyolex	Alle Patienten der Zielpopulation	8.783,26 € bis 66.090,62 €  (6,5 bis 48,91 Flaschen)	n.a.	n.a.	8.783,26 € bis 66.090,62 €  (6,5 bis 48,91 Flaschen)
Clobazam	Alle Patienten der Zielpopulation	60,54 € - 609,96 €  (183 Tbl x 16,54 € / 50 Tbl bis 1.460 Tbl x 20,88 € / 50 Tbl)	n.a.	n.a.	60,54 € - 609,96 €  (183 Tbl x 16,54 € / 50 Tbl bis 1.460 Tbl x 20,88 € / 50 Tbl)
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Tbl = Tablette; Fl = Flasche					

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-14 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-13 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenanzahl entnommen. Da es sich bei der Therapie um die Dauertherapie einer chronischen Erkrankung handelt, wurde kein Verwurf bei Packungen angesetzt und – im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) – jeweils die größte Packungsgröße zu Grunde gelegt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zulassung von Epidyolex hebt keine Patientengruppe speziell hervor, bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre.[1] Basierend auf dem therapeutischen Bedarf, der sich aus der Zielpopulation und den bisherigen Therapiemöglichkeiten ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), lässt sich kein Versorgungsanteil ableiten. Die Population wurde bereits bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Wie bei allen neu eingeführten Arzneimitteln ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine nicht unerhebliche Spanne aufweist. Aufgrund des Zusatznutzens von Epidyolex für die Patienten (siehe Modul 4A) ist ein gewisser Grad an Patientenpräferenz für Epidyolex anzunehmen. Eine verlässliche quantitative Angabe hierzu ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig, und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor.

Nach bisher einem Jahr Verfügbarkeit von Epidyolex gibt es keine Hinweise auf eine von dem üblichen langsamen Anstieg des Versorgungsanteils abweichende Entwicklung.

#### Kontraindikationen

Epidyolex muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden. Kontraindikationen betreffen primär Hypersensitivität gegenüber Epidyolex oder einer der Substanzen des Produkts.[1] Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen betreffen Leberveränderungen, Somnolez und Sedation sowie Verhaltensveränderungen einschließlich einem Risiko für Suizidalität. Insgesamt wird hieraus jedoch keine Änderung des Versorgungsanteils mit Epidyolex erwartet.

### Therapieabbrüche

In den zur Zulassung führenden Studien bei Dravet-Syndrom brachen unter Epidyolex keine Patienten wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab (siehe Modul 4A). Es kann auf Grund dieser Studiendaten angenommen werden, dass unter Epidyolex nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils wegen eines Therapieabbruchs erfolgen werden. Reale Versorgungsdaten hierzu liegen allerdings noch nicht vor.

### Datenbasis

Wie bei der Darstellung der Inzidenz und Prävalenz im Detail dargelegt, ist die Datenbasis zur Epidemiologie beschränkt. Eine besondere Rolle spielt hierbei, dass es im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO keinen spezifischen Verschlüsselungskode für das Dravet-Syndrom gibt, was die Nutzbarkeit vieler offizieller Datenquellen einschränkt. Auch die Schätzung von Versorgungsanteilen ist durch den fehlenden spezifischen ICD-10-Kode eingeschränkt.

### Kombinationstherapie mit Clobazam

Das Anwendungsgebiet von Epidyolex ist gemäß Fachinformation: „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS)“.[1] Entsprechend muss für den Versorgungsanteil die Kombination mit Clobazam geeignet berücksichtigt werden. Zum einen hat Clobazam gemäß Fachinformation Abschnitt 4.3 verschiedene Gegenanzeigen [2] und zum anderen wird Clobazam als Benzodiazepin heute unter anderem wegen möglicher Enzephalopathie, Insensitivität der Patienten und Hypotonie teils auch kritisch bei Dravet-Syndrom gesehen.[13]

In der in Modul 4A für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie GWEP1424 war eine Vortherapie mit Clobazam kein Einschlusskriterium gewesen. Die meisten der eingeschlossenen Patienten hatten gemäß Studienbericht (Abschnitt 9.5.4. konkomitante Medikation im Sicherheitsanalyse-Set) jedoch Clobazam als eine Therapie erhalten: 68,8 % in der 10 mg/kg/Tag Behandlungsgruppe und 63,1 % in der Kontrollgruppe.

In der durchgeführten Analyse deutscher Kassendaten fand sich bei nur 39 % der Patienten (62/160) eine medikamentöse Therapie unter Beteiligung von Clobazam.[14]

Insgesamt ist daher aufgrund der Kombination von Epidyolex mit Clobazam nur ein reduzierter Versorgungsanteil mit Epidyolex zu erwarten.

### Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich einer Therapie mit Epidyolex gemacht werden. Allerdings ist angesichts der ungünstigen Ausgangssituation und Prognose und nur sehr beschränkten Therapiealternativen eine Präferenz zu Gunsten einer Therapie mit Epidyolex zu erwarten. Inwiefern dies den Versorgungsanteil beeinflusst, ist nicht verlässlich quantifizierbar.

Nach bisher einem Jahr Verfügbarkeit von Epidyolex gibt es keine Hinweise auf eine von dem üblichen langsamen Anstieg des Versorgungsanteils abweichende Entwicklung.

### Ambulante vs. stationäre Versorgung

Als medikamentöse Therapie bei einer chronischen Erkrankung wird Epidyolex überwiegend ambulant eingesetzt. Allerdings erfolgen bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes auch stationäre Aufenthalte oder weitergehende Versorgung und Betreuung. Dies ist hinsichtlich der Versorgung und ambulanten GKV-Kosten relevant, liefert aber keinen quantifizierbaren Hinweis auf eine Änderung des Versorgungsanteils mit Epidyolex.

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

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet. Begründet ist dies durch den zu erwartenden geringen Versorgungsanteil von Epidyolex, vor allem aufgrund einer nur allmählichen Marktdurchdringung. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die insgesamt eher zu einer Überschätzung der Größe der Zielpopulation führen. Eine exakte Quantifizierung des zu erwartenden Versorgungsanteils mit Epidyolex ist derzeit aber wissenschaftlich fundiert nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

*erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) bzw. Herstellerseite bzw. Seiten der EMA). Da es sich um eine chronische Erkrankung und entsprechend um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand 15.09.2020), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2020 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Epidyolex sowie den in Modul 4A dargestellten Studien sowie einer Kassendatenanalyse.[14] Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>) durchgeführt. Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).
2. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 11.2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.
3. WiDO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [online]. 2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen\\_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC\\_2020/ATC\\_GKV-AI\\_2020.zip](https://wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/ATC_GKV-AI_2020.zip).
4. WiDO. Erweiterungen und Änderungen der ATC-Klassifikation des ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex im WiDO (Stand Mai 2020) im Vergleich zur amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020 [online]. 5.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen\\_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC\\_2020/Liste\\_der-Erweiterungen\\_05\\_2020.zip](https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/Liste_der-Erweiterungen_05_2020.zip).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Primär generalisierte Epilepsie) [online]. 2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4984/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Perampanel\\_D-325\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4984/2018-05-17_AM-RL-XII_Perampanel_D-325_TrG.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam [online]. 2016. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Brivaracetam\\_D-208\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf).
7. Shmuely S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav.* 2016 Nov;64(Pt A):69-74.
8. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>.

9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname - Stand: 15.09.2020 [online]. 2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/festbetrage-und-zuzahlungen/>.
10. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97.
11. Sanofi. Fachinformation Ergenyl (Valproinat) [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007061>.
12. Desitin. Diacomit (Stiripentol) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010664>.
13. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 2017 Jan;44:58-64.
14. Vilva Healthcare. Characterising Epilepsy Patients in TSC, LGS and DS. 2019.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem [...] Dravet-Syndrom (DS) angewendet“.[1] Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Epidyolex [1]:

#### „4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

##### Dosierung

*Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) erhöht werden bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag).*

*Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/Tag bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sollte unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).*

*Jeder Epidyolex-Karton wird geliefert mit:*

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

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

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

*Die berechnete Dosis sollte auf den nächsten Teilstrich aufgerundet werden.*

##### Absetzen

*Wenn Cannabidiol abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden. In klinischen Studien wurde das Absetzen von Cannabidiol durch eine Verringerung der Dosis um etwa 10 % pro Tag über 10 Tage durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4). Eine langsamere oder schnellere Titration kann nach Ermessen des behandelnden Arztes klinisch erforderlich sein.*

##### Vergessene Einnahme

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen.

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

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

**Tabelle 1: Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung**

<b>Einschränkung der Leberfunktion</b>	<b>Anfangsdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>Empfohlene Höchstdosis</b>
<b>Mäßig</b>	Zweimal täglich 1,25 mg/kg (2,5 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag)
<b>Schwer</b>	Zweimal täglich 0,5 mg/kg (1 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 1 mg/kg (2 mg/kg/Tag)	Zweimal täglich 2 mg/kg (4 mg/kg/Tag)*

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

##### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cannabidiol bei Kindern im Alter bis zu 6 Monaten.

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

##### Dosisanpassungen anderer Arzneimittel, die in Kombination mit Cannabidiol angewendet werden

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

#### Art der Anwendung

##### Zum Einnehmen

Nahrung, einschließlich ketogene Ernährung, kann zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen. Deshalb sollte die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Sesamöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Hepatozelluläre Schädigung

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

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

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

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

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

#### Überwachung

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

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

#### Regelmäßige Überwachung:

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

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

#### Intensivierte Überwachung:

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

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

#### Somnolenz und Sedierung

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

#### Erhöhte Anfallshäufigkeit

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

#### Suizidgedanken und suizidales Verhalten

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

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

#### Ethanol in der Formulierung

Jeder ml Epidyolex enthält 79 mg Ethanol. Die Ethanolkonzentration im Körper steigt durch die empfohlene maximale Einzeldosis von Epidyolex (10 mg/kg) um etwa 13 mg/l an. Bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg entspricht dies 14 Milliliter (ml) Bier oder 6 ml Wein pro Dosis.

Zu den Auswirkungen von Alkohol bei Kindern unter 6 Jahren können Schläfrigkeit, Verhaltensänderungen sowie die Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit und Teilnahme an Schulaktivitäten gehören.

Der Alkoholgehalt sollte während der Schwangerschaft und bei Hochrisikogruppen wie Patienten mit Lebererkrankungen berücksichtigt werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren

Der starke CYP3A4/2C9-induzierende Wirkstoff Rifampicin (600 mg einmal täglich angewendet) senkte die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-Hydroxy-Cannabidiol (7-OH-CBD, ein aktiver Metabolit von Cannabidiol) um etwa 30 % bzw. 60 %. Andere starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 wie Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan und Johanniskraut können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und von 7-OH-CBD im gleichen Maße senken. Diese Änderungen können zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Cannabidiol führen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

##### UGT-Inhibitoren

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

##### Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

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

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

##### Clobazam

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

##### Valproat

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

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

##### Stiripentol

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

### Phenytoin

Die Phenytoin-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol erhöht sein, da Phenytoin weitgehend über CYP2C9 metabolisiert wird, das in vitro durch Cannabidiol gehemmt wird. Es wurden keine klinischen Studien mit einer formellen Untersuchung dieser Wechselwirkung durchgeführt. Phenytoin hat eine geringe therapeutische Breite. Daher ist bei der Einleitung einer Therapie mit einer Kombination aus Cannabidiol und Phenytoin Vorsicht geboten. Wenn Verträglichkeitsprobleme auftreten, sollte eine Verringerung der Dosis von Phenytoin erwogen werden.

### Lamotrigin

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

### Potentielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

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

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

In-vitro-Daten prognostizieren Wechselwirkungen mit CYP2B6-Substraten (z.B. Bupropion, Efavirenz), Uridin-5'-Diphosphoglucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) (z. B. Diflunisal, Propofol, Fenofibrat) und UGT2B7 (z.B. Gemfibrozil, Morphin, Lorazepam) bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol. Es kann prognostiziert werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol auch klinisch signifikante Wechselwirkungen mit CYP2C8- (Repaglinid) - und CYP2C9-Substraten (z.B. Warfarin) verursacht. In-vitro-Daten haben gezeigt, dass Cannabidiol CYP2C19 hemmt, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führen kann, die von diesem Isoenzym metabolisiert werden, wie Clozazam und Omeprazol. Bei gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, die empfindliche CYP2C19-Substrate sind oder eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

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

#### In-vitro-Bewertung der Wechselwirkungen mit UGT-Enzymen

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cannabidiol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

#### Stillzeit

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

*Tierexperimentelle Studien zeigten toxikologische Veränderungen bei laktierenden Tieren, wenn die Mutter mit Cannabidiol behandelt wurde (siehe Abschnitt 5.3).*

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

#### Fertilität

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

*Bei einer oralen Dosis von bis zu 150 mg Cannabidiol/kg/Tag wurde kein Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen oder weiblichen Ratten festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).*

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

*Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz, verminderter Appetit, Diarrhö, Fieber, Müdigkeit und Erbrechen.*

*Die häufigste Ursache für Behandlungsabbrüche war die Erhöhung der Transaminasen.*

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

*Die mit Cannabidiol aus placebokontrollierten klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.*

*Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge dargestellt.*

#### **Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Nebenwirkungen aus klinischen Studien</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Häufig</i>	<i>Pneumonie<sup>a</sup>, Bronchitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion</i>
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Verminderter Appetit</i>
	<i>Häufig</i>	<i>Appetitsteigerung</i>
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	<i>Häufig</i>	<i>Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Aggression, anomales Verhalten, Agitiertheit</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Somnolenz<sup>a</sup></i>
	<i>Häufig</i>	<i>Lethargie, Sabbern, Tremor</i>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Häufig</i>	<i>Husten</i>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Diarrhö, Erbrechen</i>
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	<i>Häufig</i>	<i>AST erhöht, ALT erhöht, GGT erhöht, Leberfunktionstest anomal</i>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Häufig</i>	<i>Hautausschlag</i>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	<i>Sehr häufig</i>	<i>Fieber, Müdigkeit</i>
<i>Untersuchungen</i>	<i>Häufig</i>	<i>vermindertes Gewicht</i>

<sup>a</sup> *Gruppierete Begriffe: **Pneumonie:** Pneumonie, Pneumonie RSV, Mykoplasmen-Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, virale Pneumonie, Aspirationspneumonie; **Somnolenz:** Somnolenz, Sedierung.*

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Hepatozelluläre Schädigung

*Cannabidiol führt zu dosisbezogenen Erhöhungen der ALT- und AST-Werte (siehe Abschnitt 4.4).*

*In kontrollierten Studien zu LGS und DS lag das Vorkommen von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei Patienten mit Cannabidiol -Behandlung bei 13 %, verglichen mit 1 % bei Placebo-Patienten. Bei weniger als 1 % der mit Cannabidiol behandelten Patienten lagen die ALT- bzw. AST-Werte bei mehr als dem 20-Fachen des ULN. Bei Patienten, die Cannabidiol einnahmen, gab es Fälle von erhöhten Transaminasewerten die zu Krankenhausaufenthalten führten.*

##### Risikofaktoren für hepatozelluläre Schädigung

*Gleichzeitige Einnahme von Valproat und Clobazam, Cannabidiol-Dosis und erhöhte Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt*

##### Gleichzeitig eingenommenes Valproat und Clobazam

*Bei mit Cannabidiol behandelten Patienten lag das Vorkommen von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei Patienten, die gleichzeitig Valproat und Clobazam erhielten bei 23 %, bei Patienten, die gleichzeitig Valproat (ohne Clobazam) einnahmen, bei 17 %, bei Patienten, die gleichzeitig Clobazam einnahmen (ohne Valproat) bei 3 %, und bei Patienten, die keines der Arzneimittel einnahmen, bei 2 %.*

Dosis

ALT-Erhöhungen von über dem Dreifachen des ULN wurden bei 16 % der Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, verglichen mit 3 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, berichtet.

Erhöhte Transaminasewerte zum Ausgangszeitpunkt

In kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 5.1) an Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, lag die Häufigkeit von ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN bei 31 % (84 % davon auf Valproat), wenn die ALT zu Studienbeginn über dem ULN lag, im Vergleich zu 12 % (89 % davon auf Valproat), wenn der ALT-Wert zu Studienbeginn im Normbereich lag. Bei fünf Prozent (5 %) (alle auf Valproat) der Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag einnahmen, kam es zu ALT-Erhöhungen über dem Dreifachen des ULN, wenn der ALT-Wert zu Studienbeginn über dem ULN-Wert lag, verglichen mit 3 % der Patienten (alle auf Valproat), bei denen der ALT-Wert zu Studienbeginn im Normbereich lag.

Somnolenz und Sedierung

In kontrollierten Studien zu LGS und DS mit Cannabidiol wurden Somnolenz- und Sedierungsereignisse beobachtet. Die Häufigkeit bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten und Clobazam einnahmen, betrug 36 %. Die Häufigkeit bei Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten und Clobazam einnahmen, betrug 41 %.

Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust führen. Bei Patienten mit LGS bzw. DS erscheint die Gewichtsverminderung dosisbezogen, da bei 19 % der Patienten, die 20 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten, eine Gewichtsverminderung von  $\geq 5$  % auftrat, verglichen mit 8 % bei Patienten, die 10 mg Cannabidiol/kg/Tag erhielten. In einigen Fällen wurde das verminderte Gewicht als unerwünschtes Ereignis berichtet (siehe Tabelle oben). Verminderter Appetit und Gewichtsverlust können zu einem geringfügig verringerten Größenwachstum führen. Bei einem anhaltenden Gewichtsverlust/mangelnder Gewichtszunahme sollte regelmäßig überprüft werden, ob die Behandlung mit Cannabidiol fortgesetzt werden sollte.

Hämatologische Anomalien

Cannabidiol kann zu einer Verringerung der Hämoglobin- und Hämatokritwerte führen. In Patienten mit LGS und DS betrug die mittlere Abnahme des Hämoglobins vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung -0,37 g/dl bei Patienten, die mit Cannabidiol behandelt wurden. Eine entsprechende Abnahme des Hämatokrits wurde ebenfalls beobachtet, mit einer mittleren Veränderung von -1,4 % bei Patienten, die mit Cannabidiol behandelt wurden.

Bei siebenundzwanzig Prozent (27 %) der Patienten, die mit Cannabidiol behandelt wurden, trat im Verlauf der Studie eine neue, im Labor bestätigte Anämie auf (als normale Hämoglobinkonzentration zu Beginn der Studie, mit einem Messwert, der zu einem späteren Zeitpunkt unterhalb der unteren Normalgrenze lag, definiert).

Erhöhte Kreatininwerte

Cannabidiol kann zu einer Erhöhung des Serumkreatinins führen. Der Mechanismus wurde nicht bestimmt. In kontrollierten Studien an gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit LGS und DS wurde innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Cannabidiol ein Anstieg des Serumkreatinins um etwa 10 % beobachtet. Bei gesunden Erwachsenen war der Anstieg reversibel. Die Reversibilität wurde in Studien mit LGS und DS nicht bewertet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

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

##### Verhalten bei einer Überdosierung

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

Aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2) ergibt sich für die Qualifikation der behandelnden Ärztinnen und Ärzte die Empfehlung, dass nur mit der Behandlung von Epilepsie erfahrene Ärzte eine Behandlung mit Epidyolex einleiten und überwachen sollten. Es ergeben sich keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, der Infrastruktur oder der Behandlungsdauer. Für Details zu Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Abschnitt 3.4.4..

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung (siehe Abschnitt 3.4.1).[1]

Im European Public Assessment Report für Epidyolex wird unter den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt [2]:

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

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

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

Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Im European Public Assessment Report für Epidyolex<sup>®</sup> wird unter den Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen [2]:

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)

Basierend auf den Anforderungen der EMA wurden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung veranlasst.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Epidyolex zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Der EPAR legt fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt.[2]

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).[2]

Folgende Anforderungen wurden festgelegt als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Epidyolex zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Fach- und Patienten-Gebrauchsinformation und die Routine Pharmakovigilanz hinausgehen.[3] Es erfolgen als Pharmakovigilanzmaßnahmen ein Register zum Produkt in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie eine Kohorten-Registerstudie unter Anwendungsbedingungen in der Praxis.[3] Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben [3], auf die auch im aktuellen Status European Public Assessment Report (EPAR) [2] verwiesen wird:

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Hepatozelluläre Schädigung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifische erhöhte Pharmakovigilanz Nachverfolgung von Nebenwirkungen und Arzt-zu-Arzt Nachverfolgungsprozess für Berichte von signifikanten Transaminasen-Erhöhungen. Interner ärztlicher Begutachtungsausschuss für die beschleunigte Überprüfung wichtiger Fälle.</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Somnolenz und Sedierung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Lethargie	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Pneumonie	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung für berichtete Pneumonien</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>

Hautausschlag und Überempfindlichkeitsreaktionen	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifische detaillierte Nebenwirkungs-Nachverfolgung für Hautausschlag und Überempfindlichkeitsreaktionen</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
<b>Bedeutende potentielle Risiken</b>		
Suizidalität	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Nebenwirkungen</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Anfalls-Verschlechterung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Aggression	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Euphorie	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>

Einfluss auf die kognitive Entwicklung	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
Harnverhalt	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.</li> </ul>
<b>Fehlende Information</b>		
Exposition in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Teilnahme an AED Schwangerschafts-Registern einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Europäisches und Internationales Register von Antiepileptischen Medikamenten und Schwangerschaft</li> <li>• Nordamerikanisches Register für Antiepileptische Medikamente in der Schwangerschaft</li> </ul>
Langzeit-Sicherheit	Routine Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>	Routineaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie mit finalem CSR Juni 2026.

Das CHMP war der Meinung, dass folgende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen benötigt werden, um zusätzlich zur Routine Pharmakovigilanz einige der Sicherheitsbedenken weiter zu untersuchen [2, 3]:

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
Teilnahme an AED Schwangerschafts-Registern einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Europäisches und Internationales Register von Antiepileptischen Medikamenten und Schwangerschaft</li> <li>• Nordamerikanisches Register für Antiepileptische Medikamente in der Schwangerschaft</li> </ul>	Im Rahmen der Periodic Safety Update Reports
Post-Marketing Beobachtungs-Kohortenstudie  Zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von Epidyolex und weiteren Charakterisierung der Sicherheitsbedenken unter Anwendungsbedingungen in der Praxis	Jährliche Zwischenauswertung, finaler CSR Juni 2026

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

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Fachinformation, dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Epidyolex implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und des BfArM (<http://www.bfarm.de/>) auf Informationen zu Epidyolex bzw. Epidiolex durchsucht.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Epidyolex EMEA/H/C/004675/0000 [online]. 2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Summary of Risk Management Plan for Epidyolex [online]. 2019. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/epidyolex-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation zu Epidyolex ist September 2020.[1]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

In der Fachinformation zu Epidyolex ist zu dessen Anwendung keine zwingend erforderliche ärztliche Leistung vorgesehen, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.[1]

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

Es wurde der EBM Gesamt - Stand 3. Quartal 2020 verwendet.[2]

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2020 [online]. 2020. [Aufgerufen am 16.09.2020]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2020.pdf).