

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

GW Pharma (International) B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex bei Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC auf Endpunktebene	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransaminase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBD	Cannabidiol
DS	Dravet-Syndrom
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENT-1	<i>Equilibrative nucleoside transporter 1</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
NA	Nicht berechenbar bzw. anzugeben
OR	Odds Ratio
PZN	Pharmazentralnummer
QOLCE	Lebensqualität in kindlicher Epilepsie
PT	<i>Preferred Term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RRR	Reversiertes relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SCN1A	<i>Sodium channel protein type 1 subunit alpha</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUDEP	<i>Sudden unexpected death in epilepsy</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TRPV1	<i>Transient receptor potential vanilloid 1</i>
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex, auch: Tuberöse Sklerose
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GW Pharmaceuticals plc
Anschrift:	GW Pharmaceuticals plc Sovereign House Vision Park Histon Cambridge CB24 9BZ United Kingdom

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GW Pharma (International) B.V.
Anschrift:	Amersfoort A1, Databankweg 26 3821AL Amersfoort Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cannabidiol (CBD) ¹
Handelsname:	Epidyolex [®]
ATC-Code:	N03AX24
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	31610
Pharmazentralnummer (PZN)	15609907
ICD-10-GM-Code	Q85.1 Tuberöse (Hirn-) Sklerose. Inkl.: Bourneville- (Pringle-) Syndrom Epiloia
Alpha-ID	Tuberöse Sklerose: I16625 Tuberöse Sklerose-Komplex: I118295 Bourneville-Syndrom: I16624

Epidyolex enthält als hoch gereinigte pharmazeutische Formulierung als aktiven Inhaltsstoff >98 % Cannabidiol, 1,5 % andere Cannabinoide und weniger als 0,1 % Delta-9-Tetrahydrocannabinol.

Die genauen Mechanismen der antikonvulsiven Wirkung von Cannabidiol (CBD) beim Menschen sind nicht bekannt. Cannabidiol übt seine antikonvulsive Wirkung nicht durch Wechselwirkungen mit Cannabinoidrezeptoren aus. Cannabidiol reduziert die neuronale Übererregbarkeit mittels der Modulation von intrazellulärem Kalzium über den G Protein gekoppelten Rezeptor 55 (GPR55) und der transienten Rezeptor Potential Kationenkanäle der Unterfamilie V1 (TRPV1) sowie der Modulation der Adenosin vermittelten Signalgebung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch Hemmung der intrazellulären Aufnahme von Adenosin über den equilibrativen Nucleosidtransporter 1 (ENT1). Zusammenfassend kann man sagen, dass Epidyolex das erste von der EMA zugelassene Cannabidiol-Medikament ist, das bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet wird. Es hat in vitro und in vivo signifikante antikonvulsive Effekte.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<u>Tuberöse Sklerose Komplex (TSC):</u> „Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.“	16.04.2021	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Dravet-Syndrom:</u> „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“	19.09.2019
<u>Lennox-Gastaut-Syndrom:</u> „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“	19.09.2019
Hinweis: Jeweils Hervorhebung im Wortlaut des gesamten Anwendungsgebiets von Epidyolex.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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 anhand der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase 3 Zulassungsstudie. Die Studie GWEP1521 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und sind damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tuberöse Sklerose (TSC, Anwendungsgebiet C)

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex bei Patienten für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie GWEP1521 herangezogen.

In der folgenden Tabelle 1-7 werden die Ergebnisse sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex bei Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer (95%-KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Epidyolex (25 mg/kg/Tag) vs. Placebo / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
UE mit fatalem Ausgang	0 vs. 0 Patienten mit Ereignis	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Reduktion der Gesamt- Anfallshäufigkeit	<p>Behandlungszeitraum</p> <p><i>Reduktion um ≥ 50 %</i></p> <p>RR = 1,61 (95%-KI: 0,96; 2,79)</p> <p>35 % vs. 21 %</p> <p>p = 0,0655</p> <p><i>Reduktion um ≥ 75 %</i></p> <p>RR = 12,07 (95%-KI: 1,61; 90,44)</p> <p>16 % vs. 1 %</p> <p>p = 0,0015</p> <p>Erhaltungszeitraum</p> <p><i>Reduktion um ≥ 50 %</i></p> <p>RR = 1,67 (95%-KI: 1,02; 2,75)</p> <p>39 % vs. 24 %</p> <p>p = 0,0418</p> <p><i>Reduktion um ≥ 75 %</i></p> <p>RR = 2,99 (95%-KI: 1,14; 7,85)</p> <p>20 % vs. 7 %</p> <p>p = 0,0175</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Reduktion der Häufigkeit TSC- assoziierter Anfälle	<p>Behandlungszeitraum</p> <p><i>Reduktion um ≥ 50 %</i></p> <p>RR = 1,61 (95%-KI: 0,96; 2,69)</p> <p>36 % vs. 22 %</p> <p>p = 0,0692</p> <p><i>Reduktion um ≥ 75 %</i></p> <p>RR = 25,33 (95%-KI: 1,53; 420,24)</p> <p>16 % vs. 0 %</p> <p>p = 0,0003</p> <p>Erhaltungszeitraum</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p><i>Reduktion um ≥ 50 %</i> RR = 1,77 (95%-KI: 1,06; 2,94) 39 % vs. 22 % p = 0,0270</p> <p><i>Reduktion um ≥ 75 %</i> RR = 3,74 (95%-KI: 1,30; 10,79) 20 % vs. 5 % p = 0,0075</p>	
Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziiierter Anfälle	<p>Behandlungszeitraum HR = 0,51 (95%-KI: 0,35; 0,73) 43 Tage vs. 32 Tage p = 0,0002</p> <p>Erhaltungszeitraum HR = 0,61 (95%-KI: 0,42; 0,90) 50 Tage vs. 37 Tage p = 0,0116</p>	
Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle	<p>Behandlungszeitraum SMD = 0,48 (95%-KI: 0,16; 0,81) p = 0,0034</p> <p>Erhaltungszeitraum SMD = 0,51 (95%-KI: 0,18; 0,84) p = 0,0023</p>	
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle	<p>Behandlungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> Verhältnis prozentuale Reduktion = -56 % (95%-KI: -297 %; 39 %) p = 0,3470</p> <p>Erhaltungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> Verhältnis prozentuale Reduktion = Nicht berechenbar</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombinierter Score für fokale Anfälle	<p>Behandlungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> Verhältnis prozentuale Reduktion = 28 % (95%-KI: 8 %; 44 %) p = 0,0080</p> <p>Erhaltungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> Verhältnis prozentuale Reduktion = 35 % (95%-KI: 14 %; 52 %) p = 0,0034</p>	
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	<p>Behandlungszeitraum RR = 7,09 (95%-KI: 0,37; 134,98) 4 % vs. 0 % p = 0,0809</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Verwendung von Notfallmedikation	<p>Behandlungszeitraum SMD = 0,47 (95%-KI: -0,19; 1,14) p = 0,1607</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Status epilepticus	<p>Behandlungszeitraum RR = 0,78 (95%-KI: 0,25; 2,44) 7 % vs. 9 % p = 0,5636</p> <p>Erhaltungszeitraum RR = 0,47 (95%-KI: 0,09; 2,46) 3 % vs. 7 % p = 0,2677</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck	<p>Studienzeitraum Änderung zu Baseline SMD = -0,37 (95%-KI: -0,70; -0,04) p = 0,0265</p> <p>Verbesserung im Eindruck RR = 1,74 (95%-KI: 1,26; 2,39) 69 % vs. 40 % p = 0,0004</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Globaler Arzt-Eindruck	<p>Studienzeitraum Änderung zu Baseline SMD = -0,48 (95%-KI: -0,81; -0,15) p = 0,0040</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Verbesserung im Eindruck RR = 1,68 (95%-KI: 1,18; 2,40) 60 % vs. 36 % p = 0,0033	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)	Therapieende - Physische Einschränkungen - Energie/Müdigkeit - Aufmerksamkeit/Konzentration - Gedächtnis - Sprache - Andere kognitive Fähigkeiten - Depression - Angst - Kontrolle/Hilflosigkeit - Selbstwertgefühl - Soziale Interaktion - Soziale Aktivitäten - Stigma - Verhalten - Allgemeine Gesundheit - Lebensqualität - Gesamt-Lebensqualität	Kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE)	Studienzeitraum - Energie/Müdigkeit - Stimmung - Tägliche Aktivitäten - Kognition - Medikationseffekte - Angst vor Anfällen - Gesamt-Lebensqualität - Gesamtscore	Kein Zusatznutzen belegt
Vineland-II Fragebogen	Erhaltungszeitraum - Kommunikation - Alltagsfähigkeiten - Soziale Fähigkeiten - Motorische Fähigkeiten - Adaptives Verhalten - Index für fehlangepasstes Verhalten	Kein Zusatznutzen belegt
Achenbach Verhaltens-Checkliste	Therapieende (Kinder) - Emotionale Reaktivität - Ängstlich/Depressiv	Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Beschwerden - Sozialer Rückzug - Aufmerksamkeitsprobleme - Aggressives Verhalten - Andere Probleme - Schlafprobleme - Internalisierte Auffälligkeiten - Externalisierte Auffälligkeiten - Andere Auffälligkeiten - Gesamtauffälligkeit <p>Therapieende (Erwachsene)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ängstlich/Depressiv - Rückzug - Körperliche Beschwerden - Aggressives Verhalten - Regelverletzendes Verhalten - Aufdringlich - Denk- und repetitive Probleme - Aufmerksamkeitsprobleme - Andere Probleme - Internalisierende Probleme - Externalisierende Probleme - Andere Probleme - Gesamtauffälligkeit - Kritische Elemente - Freunde-Skala 	
Fragebogen zur sozialen Kommunikation	<p>Therapieende</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wechselseitige soziale Interaktion - Kommunikation - Stereotype Verhaltensmuster - Gesamtscore 	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
UE	<p>Studienzeitraum</p> <p>RR = 1,02 (95%-KI: 0,92; 1,13)</p> <p>93 % vs. 95 %</p>	-
Schwere UE	<p>Studienzeitraum</p> <p>RR = 7,07 (95%-KI: 0,90; 55,73)</p> <p>9 % vs. 1 %</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	<p>Studienzeitraum</p> <p>RR = 8,22 (95%-KI: 1,96; 34,45)</p> <p>21 % vs. 3 %</p>	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum RR = 4,04 (95-%-KI: 0,90; 18,20) 11 % vs. 3 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tuberöse Sklerose (TSC; Anwendungsgebiet C)

Mortalität

Für die Bewertung der Mortalität wurden die UE mit Todesfolge herangezogen. In keiner Behandlungsgruppe traten Todesfälle auf. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität

Die Morbidität wird in diesem Dossier anhand der Gesamtanfallshäufigkeit, der TSC-assoziierten Anfälle, anderer Anfälle, des Status epilepticus und des globalen Patienten-/Betreuer-Eindrucks sowie des Arzt-Eindrucks bewertet.

In der Morbidität zeigt sich in den zentralen Endpunkten, Gesamtanfallshäufigkeit und Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 75 % ein deutlicher, signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einem RR in der Behandlungsphase von 12,07 (95%-KI [1,61; 90,44]) bzw. 25,33 (95%-KI [1,53; 420,24]). Auch in der Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziiierter Anfälle zeigt sich der deutliche, signifikante Effekt im Hazard Ratio (HR=0,51 (95%-KI [0,35; 0,73])). Für den kombinierten Score für fokale Anfälle ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline für Epidyolex (p=0,0080). Weitere numerische Vorteile zeigen sich zudem in der Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle. Insgesamt ergibt sich damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunktkomplex epileptische Anfälle.

Für die Endpunkte Status epilepticus und Verwendung von Notfallmedikation und epilepsiebedingte Hospitalisierung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist hier kein Zusatznutzen belegt.

Im globalen Patienten-/Betreuer- und auch im Arzt-Eindruck der Verbesserung zeigen sich für den gesamten Studienzeitraum signifikante und relevante Vorteile zugunsten von Epidyolex mit relativen Risiken von 1,74 (95%-KI [1,26; 2,39]) und 1,68 (95%-KI [1,18; 2,40]) und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der drei explizit für die Epilepsie entwickelten und validierten Fragebögen QOLCE, QOLIE-31-P und Vineland-II, sowie mittels Achenbach Verhaltens-Checkliste und dem Fragebogen zur sozialen Kommunikation erhoben. In keiner Domäne wurde ein Vorteil oder Nachteil von Epidyolex gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

In der Studie GWEP1521 war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrades unter Epidyolex im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant anders. Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 93,3 % mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 94,7 %. Das RR beträgt 1,02 (95%-KI: [0,92; 1,13]). Statistisch signifikante Nachteile zu Ungunsten von Epidyolex zeigten sich in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit einem RR von 2,02 (95%-KI: [1,06; 3,85]) sowie der SOC „A. Untersuchungen“ mit einem RR von 2,77 (95%-KI: 1,50; 5,12). Bei einzelnen UE nach PT ergaben sich signifikante Nachteile zu Ungunsten von Epidyolex. Dabei handelt es sich um erhöhte Alanin-aminotransferase-Werte (12,0 % mit Epidyolex gegenüber 0,0 % mit Placebo, RR = 19,25; 95%-KI: [1,14; 324,93]), erhöhte Aspartat-aminotransferase-Werte (10,7 % gegenüber 0,0 %, RR = 17,22; 95%-KI: [1,01; 293,18]), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte (16,0 % gegenüber 0,0 %, RR = 25,33; 95%-KI: [1,53; 420,24]) und Fieber (18,7 % gegenüber 7,9 %, RR = 2,51; 95%-KI: [1,05; 5,99]).

Schwere UE ereigneten sich bei 9,3 % der Patienten mit Epidyolex und 1,3 % der Patienten mit Placebo. Das RR beträgt 7,07 (95%-KI: [0,90; 55,73]) und zeigt damit keinen signifikanten Unterschied, da das 95%-Konfidenzintervall des RR den Wert 1 überstreicht. Auf SOC- und PT-Ebene traten keine schweren UE bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Schwerwiegende UE wurden bei 21,3 % der mit Epidyolex behandelten Patienten und 2,6 % der Patienten mit Placebo verzeichnet. Damit war der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE unter Epidyolex signifikant höher als in der Placebogruppe mit einem RR von 8,22 (95%-KI: [1,96; 34,45]). Schwerwiegende UE traten nur in der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auf, bei 5,3 % der Patienten mit Epidyolex gegenüber 1,3 % in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einem RR von 4,05 (95%-KI: [0,47; 35,11]). In den PTs traten keine SUE bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten (10,7 % mit Epidyolex gegenüber 2,6 % mit Placebo). Das RR beträgt 4,04 (95%-KI: [0,90; 18,20]); der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit statistisch nicht signifikant. Bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, führte am häufigsten ein UE in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zum Therapieabbruch, bei vier Patienten (5,3 %), mit Placebo betraf dies keinen Patienten mit einem RR = 9,12 (95%-KI: [0,50; 166,47]). Drei Patienten (4,0 %) brachen die Epidyolex-Behandlung aufgrund eines UE der SOC „Untersuchungen“ ab, mit Placebo betraf dies wiederum keinen Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant. Weitere UE, die zum Behandlungsabbruch führten, waren auf SOC-Ebene jeweils Einzelfälle (ein Patient in der Epidyolex- und/oder Placebogruppe). Das einzige Einzel-UE, das bei mehr als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einem Patienten zum Therapieabbruch führte, war das UE „Ausschlag“ bei zwei Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich keine.

Insgesamt zeigt sich ein Sicherheitsprofil, in dem sich in den Hauptkategorien der UE außer bei den SUE keine signifikanten Unterschiede zeigten. Eine detaillierte Analyse der SUEs zeigte keine spezifischen Risiken, sondern einzelne Ereignisse, die einzelne Patienten betrafen wie virale Gastroenteritis (n=2), Erbrechen (n=2), erhöhter Leberwert ALT (n=2) oder erhöhter Leberwert AST (n=2). Nur die Hälfte der 16 SUEs konnte auf die Behandlung zurückgeführt werden. Dabei ist hervorzuheben, dass man hier eine zusätzliche Therapie in Kombination mit einer unterliegenden Basistherapie gegen die unterliegende Basistherapie vergleicht. Relevante Nachteile in den UE zeigten sich in der SOC Untersuchungen und dort in einzelnen PTs. Hierbei handelt es sich um Laborwertänderungen, bei denen die Patientenrelevanz für jegliche Schweregrade nicht klar ist. Relevante Nachteile auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich damit in keiner Kategorie.

Gesamtschau

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden zugelassenen Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC) ergaben sich insgesamt fast ausschließlich signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex im Vergleich zur Kontrollgruppe. Epidyolex zeigte einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Reduktion der Anfallshäufigkeit bei hoch refraktären, schwer beeinträchtigten Patienten. Der Zusatznutzen besteht hierbei nicht nur für TSC-assoziierte Anfälle, sondern für eine Vielzahl von Operationalisierungen der Anfallslast.

In der Gesamtschau ergibt sich damit auf Basis einer qualitativ hochwertigen RCT der Evidenzstufe 1b für Epidyolex insbesondere auf Basis des beträchtlichen Zusatznutzens in der Endpunktdimension epileptischer Anfälle ein beträchtlicher Zusatznutzen. Die Nebenwirkungen stellen die Vorteile nicht infrage.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet C (TSC):

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex bei „Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.“

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die TSC ist eine schwerwiegende, chronische Erkrankung. Trotz der Verwendung von verschiedenen Antikonvulsiva, nicht-pharmakologischen Interventionen und auch chirurgischen Maßnahmen, kommt es bei den meisten Patienten zu behandlungsresistenten Anfällen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit. Bei deutschen erwachsenen Patienten liegt der Anteil mit therapieresistenten Anfällen bei fast 80 %, was einen erheblichen therapeutischen Bedarf bedeutet.

Früh einsetzende, unbehandelte oder refraktäre Krampfanfälle erhöhen das Risiko von schweren kognitiven Beeinträchtigungen, autistischen Störungen oder einer geistigen Beeinträchtigung. Hingegen korreliert eine Remission der Krampfanfälle mit einem besseren kognitiven Outcome. Aufgrund der verschlechterten Prognose bei Krampfanfällen besteht ein großes Interesse an einer möglichst frühen Diagnosestellung und effektiven Therapie.

Bei Patienten mit TSC besteht insgesamt eine deutlich erhöhte Mortalität im Vergleich zur alters- und geschlechts-adjustierten Bevölkerung ohne TSC. Spezifisch bei TSC trägt dabei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Epilepsie entscheidend zu Mortalität (und Morbidität) bei. Aus klinischer Sicht ist die effektivste Strategie zur Vermeidung von anfallsbedingter Mortalität einschließlich SUDEP die Vermeidung von Anfällen.

Zusammenfassend liegt entsprechend der Leitlinien der ungedeckte medizinische Bedarf bei Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC primär darin, Häufigkeit, Länge und Komplexität der Anfälle zu reduzieren mit dem Ziel, anfallsverbundene Entwicklungs- und kognitive Beeinträchtigungen sowie weitere Schäden und Mortalitätsrisikofaktoren der Patienten zu reduzieren. Diese Therapieziele werden mit den heute verfügbaren Antiepileptika, Antikonvulsiva und nicht-medikamentösen Therapieoptionen nicht ausreichend erreicht: Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC sind überwiegend behandlungsresistent für die bestehenden Therapien, die zudem nicht für alle Anfallstypen zugelassen sind.

Dieser therapeutische Bedarf bei TSC kann durch Epidyolex als adjuvante Therapieoption gedeckt werden: Es zeigt eine deutliche antikonvulsive Wirkung bei Patienten, die mit anderen Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreichen konnten, und ist für alle Anfallstypen im Zusammenhang mit TSC zugelassen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	1.603 [524 – 2.681]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC)	Beträchtlich	1.603 [524 – 2.681]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	Epidyolex 6.461,29 € bis 88.149,60 € (5,15 bis maximal 70,26 Flaschen*)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
* 5,15 Flaschen bei 14,1 kg Körpergewicht und zugelassener Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag.
28,11 Flaschen bei 77,0 kg Körpergewicht und zugelassener Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag.
70,26 Flaschen bei zugelassener Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	nicht zutreffend ^b		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Auf Grund des Orphan Status von Epidyolex ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Epidyolex. Die Fachinformation sieht keine unterschiedlichen Anforderungen für die zugelassenen Anwendungsgebiete vor.

Transport, Lagerung, Infrastruktur

Es bestehen keine besonderen Lagerungsbedingungen oder Anforderungen an den Transport. Die Haltbarkeit beträgt 2 Jahre. Innerhalb von 12 Wochen nach dem Öffnen der Flasche soll der Inhalt verwendet 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 bestehen keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, zur Infrastruktur oder zur Behandlungsdauer.

Absetzen

Wenn Epidyolex abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden.

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.

Ältere Patienten

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Allgemeinen sollte bei der Dosisauswahl für einen älteren Patienten in Anbetracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig verabreichten Medikamenten 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 verabreicht werden. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob Cannabidiol dialysierbar ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Cannabidiol erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A). Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen.

Kinder und Jugendliche: Bei TSC

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

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 am 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.

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 bzw. nach klinischer Indikation ermittelt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es bestehen verschiedene potentielle Wechselwirkungen mit Epidyolex, die im Detail in der Fachinformation dargestellt sind. Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat und Stiripentol bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht.