

# Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-120

Version: 1.0

Stand: 15.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1723

DOI: 10.60584/A23-120

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

04.12.2023

## Interne Projektnummer

A23-120

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-120>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-120>.

### **Schlagwörter**

Cannabidiol, Lennox-Gastaut-Syndrom, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Cannabidiol, Lennox Gastaut Syndrome, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ulrich Brandl

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anja Reinartz
- Reza Fathollah-Nejad
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit
- Sabine Ostlender
- Katherine Rascher
- Ulrike Seay

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Cannabidiol ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Cannabidiol wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom in Verbindung mit Clobazam bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Brandl, Ulrich	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzens.....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.21</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.22</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.23</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam .....	I.6
Tabelle 3: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam .....	I.11
Tabelle 5: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	I.19

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam (im Folgenden Cannabidiol + Clobazam) als Zusatztherapie im Vergleich mit einer patientenindividuellen Zusatztherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom <sup>b</sup>	<p>patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie<sup>c, d</sup>, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl<sup>e</sup> von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure<sup>e</sup>, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Lennox-Gastaut-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat sowie Fenfluramin spezifisch zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Fenfluramin nicht im Rahmen einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das Krankheitsbild Lennox-Gastaut-Syndrom umfasst typischerweise eine Vielzahl von Anfallsformen (u. a. tonische, tonisch-klonische, myoklonische, atonische Anfälle). Als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen daher auch Arzneimittel in Betracht, die für die verschiedenen Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind, soweit keine Kontraindikation für Lennox-Gastaut-Syndrom vorliegt.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt zunächst der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden führt er jedoch aus, dass für Patientinnen und Patienten mit dem Lennox-Gastaut-

Syndrom ein therapierefraktärer Verlauf der Krankheit typisch sei, der eine weitere patientenindividuelle Verbesserung mit den vorhandenen anfallssuppressiven Medikamenten nicht zulasse. Daher betrachtet der pU zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch placebokontrollierte Studien als adäquates Studiendesign. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Abweichend dazu hat der pU die Studien GWEP1414 und GWEP1423 identifiziert und schließt diese in seine Bewertung ein. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete RCTs zum Vergleich von Cannabidiol mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bisherigen anfallssuppressiven Basistherapie. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 55 Jahren mit einer klinischen Diagnose des Lennox-Gastaut-Syndroms, deren Anfälle mit ihrer bestehenden anfallssuppressiven Medikation nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Diese Studien sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt jeweils zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam als Zusatztherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cannabidiol + Clobazam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam.

Tabelle 3: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom <sup>b</sup>	<p>patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie<sup>c, d</sup>, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl<sup>e</sup> von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure<sup>e</sup>, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Lennox-Gastaut-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat sowie Fenfluramin spezifisch zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Fenfluramin nicht im Rahmen einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das Erkrankungsbild Lennox-Gastaut-Syndrom umfasst typischerweise eine Vielzahl von Anfallsformen (u. a. tonische, tonisch-klonische, myoklonische, atonische Anfälle). Als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen daher auch Arzneimittel in Betracht, die für die verschiedenen Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind, soweit keine Kontraindikation für Lennox-Gastaut-Syndrom vorliegt.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cannabidiol festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## **I 2 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam (im Folgenden Cannabidiol + Clobazam) als Zusatztherapie im Vergleich mit einer patientenindividuellen Zusatztherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom <sup>b</sup>	<p>patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie<sup>c, d</sup>, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl<sup>e</sup> von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure<sup>e</sup>, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Lennox-Gastaut-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat sowie Fenfluramin spezifisch zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Fenfluramin nicht im Rahmen einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das Erkrankungsbild Lennox-Gastaut-Syndrom umfasst typischerweise eine Vielzahl von Anfallsformen (u. a. tonische, tonisch-klonische, myoklonische, atonische Anfälle). Als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen daher auch Arzneimittel in Betracht, die für die verschiedenen Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind, soweit keine Kontraindikation für Lennox-Gastaut-Syndrom vorliegt.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt zunächst der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden führt er jedoch aus, dass für Patientinnen und Patienten mit dem Lennox-Gastaut-

Syndrom ein therapierefraktärer Verlauf der Krankheit typisch sei, der eine weitere patientenindividuelle Verbesserung mit den vorhandenen anfallssuppressiven Medikamenten nicht zulasse. Daher betrachtet der pU zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch placebokontrollierte Studien als adäquates Studiendesign. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine 12-wöchige Behandlungsdauer anführt. Dabei berücksichtigt der pU nicht, dass die Erhaltungstherapie laut Fachinformation von Cannabidiol frühestens 1 Woche nach Beginn der Behandlung begonnen werden kann. Diese Abweichung hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da keine relevante Studie identifiziert wurde (siehe das nachfolgende Kapitel I 3).

### **I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cannabidiol (Stand zum 05.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Cannabidiol (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cannabidiol (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cannabidiol (letzte Suche am 06.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Cannabidiol (letzte Suche am 20.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

Der pU schließt in seine Bewertung 2 RCTs ein, GWEP1414 [2] und GWEP1423 [3]. Diese Studien waren die Grundlage für die Zulassung von Cannabidiol im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

#### **Studien GWEP1414 und GWEP1423**

Die Studien GWEP1414 und GWEP1423 haben ein fast identisches Design und werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete RCTs zum Vergleich von Cannabidiol mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bisherigen anfallssuppressiven Basistherapie. Beide Studien wurden in den Jahren 2015 bis 2016 durchgeführt und sind abgeschlossen. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 55 Jahren mit einer klinischen Diagnose des Lennox-Gastaut-Syndroms, deren Anfälle mit ihrer bestehenden anfallssuppressiven Medikation nicht vollständig kontrolliert werden konnten. In die Studie GWEP1414 wurden 225 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1:1 einer Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, 20 mg/kg/Tag oder einer von 2 Placebogruppen randomisiert zugeteilt. In die Studie GWEP1423 wurden 171 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag oder Placebo randomisiert zugeteilt.

Beide Studien bestanden aus einer 4-wöchigen Baselinephase, in der unter anderem die Anfallshäufigkeit bei den Patientinnen und Patienten unter ihrer bisherigen anfallssuppressiven Therapie erfasst wurde. Die doppelblinde Behandlungsphase der Studien betrug 14 Wochen, aufgeteilt in eine 2-wöchige Titrationsphase und eine 12-wöchige Erhaltungsphase mit einer anschließenden 10-tägigen Auslaufphase sowie einer 4-wöchigen Nachbeobachtung.

Primärer Endpunkt der Studien war die Veränderung der Anzahl der Sturzanfälle gegenüber Studienbeginn.

In die Studien wurden Patientinnen und Patienten mit jeglicher anfallssuppressiver Begleitmedikation eingeschlossen. Gemäß Zulassung darf Cannabidiol nur in Verbindung mit Clobazam angewendet werden. Für das Dossier legt der pU daher jeweils eine Teilpopulation der Studien vor, deren anfallssuppressive Therapie Clobazam umfasste (GWEP1414: N = 110; GWEP1423: N = 84).

#### *Anfallssuppressive Basistherapie in den Studien*

Gemäß Einschlusskriterien beider Studien mussten die Patientinnen und Patienten refraktär sein, d. h. mehr als 1 anfallssuppressives Medikament hatte im Krankheitsverlauf zu einem Therapieversagen geführt. Die aktuelle anfallssuppressive Therapie sollte aus 1 bis maximal 4 verschiedenen Medikamenten bestehen, deren Dosierung bereits mindestens 4 Wochen vor dem Screening stabil gewesen sein musste und während der 4-wöchigen Baselinephase, und während der gesamten Studiendauer nicht verändert werden durfte. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen waren jeweils 4 Wochen vor Studienbeginn und während des gesamten Studienverlaufs nicht erlaubt. Die Einnahme von Notfallmedikamenten war zulässig. Ebenso sollten nicht medikamentöse Maßnahmen wie eine ketogene Diät oder Vagusnervstimulation bereits 4 Wochen vor Studieneinschluss und während des gesamten Studienverlaufs in einem stabilen Regime beibehalten werden. Die Aufnahme einer ketogenen Diät oder eine Vagusnervstimulation war während der Studie verboten. Die Patientinnen und Patienten sollten laut Einschlusskriterium der Studien in der Baselinephase trotz ihrer bisherigen anfallssuppressiven Therapie mindestens 2 Sturzanfälle pro Woche gehabt haben.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen bekannt sind, unter Auswahl von 24 verschiedenen anfallssuppressiven Wirkstoffen bestimmt (siehe Tabelle 4). Die Therapie soll nach Wahl der Studienärztin bzw. des Studienarztes in Abhängigkeit von Basis- und Vortherapie(n) sowie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen und etwaig einhergehender

Nebenwirkungen erfolgen. Der G-BA weist zusätzlich darauf hin, dass in den eingeschlossenen Studien darauf zu achten ist, dass die patientenindividuelle Auswahl der anfallssuppressiven Zusatztherapie vor der Randomisierung erfolgt und durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). Darüber hinaus sieht der G-BA die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.

Abweichend hiervon wurde in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen, die nicht verändert werden durfte. Als Kontrolle wurde in der Vergleichsgruppe lediglich Placebo gegeben, obwohl die Anfälle der Patientinnen und Patienten gemäß der Einschlusskriterien der Studien durch die aktuelle Basistherapie unzureichend kontrolliert waren. Eine Anpassung der Therapie nach individuellen Kriterien wie Anfallshäufigkeit, Vortherapien, Nebenwirkungen und Kontraindikationen war verboten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit in keiner der vom pU vorgelegten Studien umgesetzt.

Aus Sicht des pU wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 hingegen umgesetzt, da es sich bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um eine pharmakoresistente Population gehandelt habe und eine weitere Anpassung der bestehenden anfallssuppressiven Therapie nicht möglich gewesen sei. Hierzu erläutert der pU, dass die Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf im Median 4,5 bis 6 anfallssuppressive Medikamente zur Behandlung ihres Lennox-Gastaut-Syndroms erhalten haben (mindestens 0 und maximal 19 anfallssuppressive Medikamente), welches den Wert von mindestens 2 fehlgeschlagenen Therapien überschreite, welcher laut Kwan 2010 als Schwellenwert für therapierefraktäre Patientinnen und Patienten angegeben werde [4]. Darüber hinaus geht der pU davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten keine erfolgsversprechende Option für einen Therapiewechsel bestand, da die vorherige anfallssuppressive Therapie bereits vor dem Screening für mindestens 4 Wochen stabil gehalten werden musste.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. In Modul 4 B macht der pU lediglich Angaben zu den vorherigen und begleitenden anfallssuppressiven Medikamenten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Aus diesen Angaben geht hervor, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe, die gemäß den Leitlinien in der 1.- und 2.-Therapielinie empfohlen werden [5-8], noch nicht erhalten hatten. Bspw. hatten nur etwa 39 % bzw. 42 % der Patientinnen und Patienten der Studien GWEP1414 bzw. GWEP1423 Lamotrigin, 58 % bzw. 56 % Valproinsäure, 38 % bzw. 33 % Rufinamid und 57 % bzw. 52 % Topiramamat als vorherige anfallssuppressive Medikation erhalten. Ebenso macht der pU

Angaben zur aktuellen Therapie während der Studien: Lamotrigin bei etwa 27 % bzw. 37 % der Patientinnen und Patienten der Studien GWEP1414 bzw. GWEP1423, Valproinsäure bei 26 % bzw. 29 %, Rufinamid bei 26 % bzw. 29 % und Topiramamat bei jeweils 14 %. Daraus ergeben sich keine Hinweise, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht mehr für eine individuelle anfallssuppressive Zusatztherapie infrage gekommen wären bzw. keine Option der Optimierung mehr bestand. Der pU macht in seinem Dossier keine Angaben dazu, warum bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Therapieoption mehr dargestellt haben.

Gemäß den aktuellen Leitlinien [5,7,8] ist eine individuelle Optimierung der medikamentösen Therapie auch bei Patientinnen und Patienten, die trotz anfallssuppressiver Therapie nicht anfallsfrei sind bzw. deren Anfälle nicht ausreichend kontrolliert werden können, möglich und sinnvoll. Dies kann z. B. durch einen Wechsel auf eine andere anfallssuppressive Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren anfallssuppressiven Medikaments zur bestehenden Therapie geschehen. Zwar sinke laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [5] bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgschance, anfallsfrei zu werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch pharmakoresistente Patientinnen und Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können. Ebenso ist das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf bestimmte Medikamente nicht dauerhaft und fluktuiert vielmehr während des Krankheitsverlaufs [4]. Ein erneuter Therapieversuch ist daher sinnvoll und möglich. Auch wurde interdisziplinär national konsentiert, dass es bei der Vielzahl vorhandener anfallssuppressiver Medikamente nur wenige therapeutische Situationen gibt, in denen eine Optimierung der Therapie nicht infrage kommt [9].

### **Fazit**

Die vom pU vorgelegten placebokontrollierten Studien GWEP1414 und GWEP1423 sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt jeweils zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cannabidiol + Clobazam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom <sup>b</sup>	<p>patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie<sup>c, d</sup>, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl<sup>e</sup> von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure<sup>e</sup>, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Lennox-Gastaut-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat sowie Fenfluramin spezifisch zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Fenfluramin nicht im Rahmen einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das Erkrankungsbild Lennox-Gastaut-Syndrom umfasst typischerweise eine Vielzahl von Anfallsformen (u. a. tonische, tonisch-klonische, myoklonische, atonische Anfälle). Als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen daher auch Arzneimittel in Betracht, die für die verschiedenen Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind, soweit keine Kontraindikation für Lennox-Gastaut-Syndrom vorliegt.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cannabidiol festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Devinsky O, Patel AD, Cross JH et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med 2018; 378(20): 1888-1897. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>.
3. Thiele EA, Marsh ED, French JA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 391(10125): 1085-1096. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3).
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51(6): 1069-1077. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; S2k-Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l\\_S2k\\_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter\\_2023-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf).
6. Kanner AM, Ashman E, Gloss D et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2018; 91(2): 82-90. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000005756>.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults [online]. 2022 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>.
8. SIGN. Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management [online]. 2021 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>.
9. Hamer HM, Holtkamp M, Kaiser T et al. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. Seizure 2020; 78: 53-56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2020.03.004>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Cannabidiol*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
lennox gastaut syndrome[Condition] AND cannabidiol OR GWP42003[other Terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(cannabidiol* OR GWP42003* OR GWP-42003* OR (GWP 42003*)) AND (lennox* OR gastaut*)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(cannabidiol OR GWP42003 OR GWP-42003 OR GWP 42003) AND (lennox OR gastaut)

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Dosierung

##### *Bei LGS und DS*

*Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem 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.*

##### *Bei TSC*

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

#### Absetzen

*Wenn Cannabidiol abgesetzt werden muss, sollte die Dosis um ca. 10 % pro Tag über 10 Tage schrittweise verringert werden. Eine langsamere oder schnellere Titration kann nach Ermessen des behandelnden Arztes klinisch erforderlich sein.*

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

*Im Allgemeinen sollte bei der Dosiswahl für einen älteren Patienten in Anbetracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln 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. 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 (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis (siehe Module 3A–3C) empfohlen.*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren (DS, LGS) bzw. im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren (TSC) ist bisher noch nicht erwiesen.*

### Art der Anwendung

#### *Zum Einnehmen*

*Nahrung, einschließlich ketogene Ernährung, kann zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen. Deshalb sollte die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen. Bei einer Einnahme mit Nahrungsaufnahme sollte, wenn möglich, eine ähnliche Zusammensetzung der Nahrung beachtet werden.*

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

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hepatozelluläre Schädigung

*Cannabidiol kann dosisbezogene Erhöhungen der Lebertransaminasen verursachen. Wenn es zu erhöhten Transaminasewerten kommt, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Valproat, oder eine Dosisanpassung von Clobazam in Betracht gezogen werden.*

#### Überwachung

*Bevor die Behandlung mit Cannabidiol eingeleitet wird, müssen die Serumtransaminasewerte und die Gesamtbilirubinwerte ermittelt werden. Zu Beginn der Behandlung soll eine regelmäßige Überwachung der Serumtransaminasen und Gesamtbilirubinwerte nach 1, 3 und 6 Monaten stattfinden. Bei Patienten mit bekannten Erhöhungen der Serumtransaminasen 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.*

#### Somnolenz und Sedierung

*Cannabidiol kann Schläfrigkeit und Sedierung verursachen, die häufiger zu Beginn der Behandlung auftreten und bei fortgesetzter Behandlung nachlassen können.*

#### 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.*

### Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Cannabidiol nicht aus.

### Vermindertes Gewicht

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren

Starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und dessen Metabolite senken. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

#### UGT-Inhibitoren

Cannabidiol ist ein Substrat für die Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um bekannte UGT-Inhibitoren handelt, ist Vorsicht geboten. Eine Dosisverringerng von Cannabidiol und/oder des Inhibitors kann erforderlich sein.

#### Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat, Stiripentol und Everolimus bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht (siehe Module 3A–3C für weitere Information). Eine Wechselwirkung mit Phenytoin und Lamotrigin kann basierend auf in-vitro-Daten nicht ausgeschlossen werden.

#### Potenzielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

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

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Cannabidiol ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2C19, UGT1A9 und UGT2B7 ist, und prognostizieren Wechselwirkungen mit CYP2B6-Substraten, UGT1A9, CYP2C8 und CYP2C9-Substraten.

Aufgrund der potenziellen Hemmung der Enzymaktivität sollte eine Dosisverringerng der 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.*

#### *Empfindliche P-gp-Substrate bei oraler Anwendung*

*Die Exposition anderer oral verabreichter empfindlicher P-gp-Substrate (z. B. Sirolimus, Tacrolimus, Digoxin) kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol erhöhen. Sowohl eine therapeutische Arzneimittelüberwachung als auch eine Dosisreduktion anderer P-gp-Substrate sollten in Betracht gezogen werden, wenn diese oral und gleichzeitig mit Cannabidiol angewendet werden sollen.*

#### *Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*

*Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und toxikologische Veränderungen bei laktierenden Tieren, wenn die Mutter mit Cannabidiol behandelt wurde, gezeigt.*

*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.*

*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.*

#### *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. 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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.11
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.19</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Lennox-Gastaut-Syndrom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cannabidiol [1]. Demnach wird Cannabidiol als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom in Verbindung mit Clobazam bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt das Lennox-Gastaut-Syndrom als eine der am schwierigsten zu behandelnden Epilepsieformen, die sich durch therapieresistente Krampfanfälle auszeichnet und bei der in der klinischen Praxis ausschließlich eine Verbesserung der Symptomatik angestrebt werden könne. Eine vollständige Anfallsfreiheit sei nur in sehr seltenen Fällen erreichbar. Als wichtige Therapieziele nennt er die Reduktion der Anfallsfrequenz und -dauer, die Maximierung der Lebensqualität sowie die Limitierung der Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente. Die Reduktion von Sturzanfällen sowie von Episoden von nichtkonvulsivem Status epilepticus seien von besonderer Bedeutung. Den therapeutischen Bedarf begründet der pU damit, dass trotz bestmöglicher Behandlung mit einer Polypharmakotherapie (in der Regel eine Kombination verschiedener anfallssuppressiver Medikamente) in der Regel eine hohe Anfallslast vorliege.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland am 31.12.2022	–	82 804 879 <sup>a</sup>
2	Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (2,89 bis 39 Patientinnen und Patienten pro 100 000 Personen)	–	2393–32 294
3	Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist	83–92	1986–29 710
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	86,9	1726–25 813

a. Der pU weist hier im Dossier eine andere Anzahl der ≥ 2-Jährigen aus. Die Berechnung basiert aber auf der hier dargestellten Anzahl.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland am 31.12.2022

Der pU beschreibt, dass er als Ausgangsbasis seiner Berechnung die Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland zugrunde legt. Dafür zieht er die nach Altersjahren differenzierte Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt heran [2]. Dieser Quelle zufolge beträgt am 31.12.2022 die Anzahl der ≥ 2-Jährigen in Deutschland 82 804 879 Personen.

### Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom

Für die Angabe zur Prävalenz des Lennox-Gastaut-Syndroms verweist der pU auf die von ihm durchgeführte Literaturrecherche im Rahmen des letzten Verfahrens zu Cannabidiol im vorliegenden Anwendungsgebiet [3,4]. Er gibt an, dass er aufbauend auf dieser Recherche die Fachliteratur für den Zeitraum von 2020 bis 2023 erneut durchsucht hat. Insgesamt identifiziert er 17 Publikationen mit epidemiologischen Angaben zum Lennox-Gastaut-Syndrom [5-21], wobei ihm 3 davon im letzten Verfahren noch nicht vorlagen [6,13,19].

Aus den identifizierten Publikationen bildet der pU eine Spanne für die Prävalenz des Lennox-Gastaut-Syndroms von 2,89 bis 39 Patientinnen und Patienten pro 100 000 Personen.

Die Untergrenze stammt aus der Publikation Chin et al. (2021) [6], einer retrospektiven Kohortenstudie auf Grundlage der Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLD Datenbank aus dem Vereinigten Königreich, die Daten aus elektronischen Patientenakten umfasst. Die Untersuchung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, die zwischen dem 01.01.1987 und dem 31.10.2018 in die Datenbank eingeschlossen wurden. Der Publikation zufolge wurde eine Perioden-Prävalenz für das letzte vollständige Kalenderjahr 2017 ermittelt. Bei Vorliegen einer Diagnose mit dem Read-Code F250500 wurden Patientinnen und Patienten als bestätigte Fälle mit Lennox-Gastaut-Syndrom angesehen (engere Definition innerhalb der Publikation). Unter

den 2 847 249 im Jahr 2017 noch lebenden Patientinnen und Patienten aus der Untersuchung befinden sich demnach 74 mit Lennox-Gastaut-Syndrom. Nach einer Standardisierung auf die gesamte CPRD-Population der Datenbank ergibt sich in der Untersuchung die Prävalenz von 2,89 pro 100 000 Personen.

Die vom pU angesetzte Obergrenze basiert auf der Publikation Strzelczyk et al. (2021) [19] zu einer Routinedatenanalyse anhand der Vilva Healthcare Research Datenbank, die Daten von > 4 Millionen gesetzlich Versicherten aus Deutschland beinhaltet. In der Analyse wurden die Patientinnen und Patienten mit wahrscheinlich vorliegendem Lennox-Gastaut-Syndrom (breitere Definition innerhalb der Publikation) auf Basis der folgenden Kriterien identifiziert:

- $\geq 1$  Diagnose gemäß der Codierungen G40 (Epilepsie) oder G41 (Status epilepticus) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) und
- Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom (basierend auf einem entsprechenden Algorithmus aus einer separaten Analyse) sowie
- zusätzlich im selben Jahr  $\geq 1$  Verordnung von Rufinamid oder Felbamat oder
- eine Therapie mit  $\geq 2$  verschiedenen Antiepileptika und  $\geq 1$  Diagnose einer Entwicklungsverzögerung und kein vorliegender Diagnosecode einer konkurrierenden Ätiologie (z. B. Ausschluss auf Basis von ICD-10-Codes maligner Neoplasien)

Außerdem seien Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose ausgeschlossen worden [19]. Ausgewertet wurden Daten aus einer 10-jährigen Zeitspanne von Januar 2007 bis Dezember 2016. Die Prävalenzermittlung bezieht sich in der Analyse auf das Jahr 2016, weil die Qualität der Codierung sich den Autorinnen und Autoren zufolge über die Zeit verbessert hat. Auf Basis der zuvor beschriebenen breiteren Erkrankungsdefinition wurden in der Analyse 545 Patientinnen und Patienten mit wahrscheinlichem Lennox-Gastaut-Syndrom im Jahr 2016 identifiziert. Unter Mitberücksichtigung einer Standardisierung auf die deutsche GKV-Population (nach Alter und Geschlecht) weist die Publikation für die Erkrankung eine Prävalenz von 39,2 pro 100 000 Personen aus [19].

Ausgehend von diesen Prävalenzangaben und der Bevölkerungszahl aus Schritt 1 berechnet der pU eine Spanne von 2393 bis 32 294 Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom in Deutschland.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist**

In Schritt 3 der Berechnung nimmt der pU eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vor, für die eine Therapie mit Clobazam, das in Verbindung mit Cannabidiol eingesetzt wird, geeignet ist. Da keine detaillierten Verordnungsdaten dazu vorlägen, verweist der pU auf die Zulassungsstudien zu Cannabidiol und dem ebenfalls im Anwendungsgebiet zugelassenen

Fenfluramin. Er beschreibt, dass in diesen Studien der fragliche Anteil bei 83 % bis 92 % gelegen habe und zitiert dafür eine Studie zu Fenfluramin (NCT03355209) [22]. Zusätzlich eingereichten Unterlagen des pU zufolge ergibt sich die Obergrenze basierend auf der Studie zu Fenfluramin aus der Summe der Anteile der Patientinnen und Patienten, die vor der Studie mit Clobazam behandelt worden sind (47 %) und derjenigen, die zum Studienbeginn Clobazam erhielten (45 %) [22]. Die Untergrenze bezieht sich auf den Anteil mit begleitender und / oder vorheriger Clobazam-Behandlung aus den Zulassungsstudien zu Cannabidiol.

Ausgehend von der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (Schritt 2) entspricht die vom pU angenommene Anteilsspanne von 83 % bis 92 % einer Anzahl von 1986 bis 29 710 Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Im letzten Schritt berechnet der pU, unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 86,9 % [2,23], eine Spanne von 1726 bis 25 813 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet. Bei der Obergrenze ist von einer Überschätzung auszugehen. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom**

Für seine Prävalenzspanne greift der pU auf Angaben aus der Literatur zurück [6,19], die bereits in den letzten beiden Verfahren im Anwendungsgebiet zu Cannabidiol bzw. zu Fenfluramin für die Berechnung herangezogen wurden [4,24].

In der Publikation [6], auf der die Untergrenze der Prävalenz (2,89 pro 100 000 Personen) basiert, wird einerseits angemerkt, dass es sich bei der Angabe wahrscheinlich um eine Unterschätzung handelt. Als mögliche Gründe dafür werden Fehlcodierungen und Unterdiagnosen genannt. Es liegt in der Untersuchung eine eher enge Erkrankungsdefinition zugrunde ohne z. B. den Einbezug von Verordnungen antiepileptischer Medikamente. Andererseits lag kein Zugriff auf diagnostische Daten auf Patientenebene vor (z. B. Elektroenzephalogramm und Bildgebung), sodass es nicht möglich war, die dokumentierten Diagnosen auf diesem Weg zu bestätigen [6]. Außerdem wurden von der Prävalenzermittlung Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die im Betrachtungsjahr verstorben sind. Darüber hinaus ist fraglich, inwiefern die auf die britische CPRD-Population standardisierte Prävalenzangabe auf die Bevölkerung in Deutschland übertragbar ist, da in der Publikation

keine Baseline-Charakteristika für die CPRD-Population enthalten sind [6]. Aus diesen verschiedenen Aspekten resultiert insgesamt Unsicherheit.

Die Obergrenze der Prävalenzspanne entnimmt der pU der GKV-Routinedatenanalyse von Strzelczyk et al. (2021) [19]. Trotz vorgenommener Standardisierung auf die GKV-Population lässt sich die Übertragbarkeit aufgrund fehlender Informationen zur Morbiditätsstruktur in der dort zugrunde gelegten Vilva Healthcare Research Datenbank nicht abschließend bewerten. Dies führt zu Unsicherheit. Die vom pU angenommene Prävalenzangabe beruht auf einer breiteren Erkrankungsdefinition auf Basis unspezifischer Epilepsiecodes unter Miteinbezug u. a. von Daten zu den verordneten Medikamenten. Wie der pU selbst beschreibt, führt dieses Vorgehen eher zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom. Auch in der Publikation wird auf die Möglichkeit von Fehlklassifikationen hingewiesen [19].

Es ist anzumerken, dass der pU mit einer Prävalenzobergrenze von 39 Patientinnen und Patienten pro 100 000 Personen rechnet, während in der Publikation 39,2 Patientinnen und Patienten pro 100 000 Personen genannt werden [19]. Dies führt jedoch nur zu einer geringfügigen Abweichung in der Berechnung.

Insgesamt liegt hinsichtlich der Prävalenz des Lennox-Gastaut-Syndroms somit Unsicherheit vor, wobei die Obergrenze eher überschätzt zu sein scheint.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist**

Der pU veranschlagt in Schritt 3 eine Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist. Es ist nachvollziehbar, dass nicht zwingend alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 für eine Behandlung mit Cannabidiol in Verbindung mit Clobazam infrage kommen, weil es sich um eine Zusatztherapie handelt [1]. Der S2k-Leitlinie zum 1. epidemiologischen Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter zufolge wird Cannabidiol in Verbindung mit Clobazam bei vorliegendem Lennox-Gastaut-Syndrom erst nach erfolglosem Einsatz klassischer Anfallssuppressiva empfohlen [25]. Clobazam allein ist als Zusatztherapie bei epileptischen Anfällen auch nur bei Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer Standardbehandlung aus einem oder mehreren Antiepileptika nicht anfallsfrei waren [26] bzw. wenn die Standardbehandlung mit einem oder mehreren Antikonvulsiva fehlgeschlagen ist [27].

Die Anteilsspanne des pU ist jedoch aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit behaftet:

- Laut pU bezieht sich die angenommene Anteilsspanne auf Zulassungsstudien zu Cannabidiol und Fenfluramin. Diese weisen spezifische Ein- und Ausschlusskriterien auf (z. B. Einschluss von Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 35 Jahren unter stabiler anfallssuppressiver Medikation in der Studie zu Fenfluramin [22]). Daher ist die

Übertragbarkeit der daraus entnommenen Anteilswerte auf die Population der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom im Versorgungsalltag fraglich.

- Die auf die Zulassungsstudien von Cannabidiol bezogene Untergrenze (83 %) lässt sich mithilfe der vom pU eingereichten Unterlagen nicht nachvollziehen.
- Es erscheint außerdem möglich, dass Patientinnen und Patienten, die gemäß den Studiendaten bisher nicht mit Clobazam behandelt wurden, dennoch für eine Behandlung mit Cannabidiol in Verbindung mit Clobazam infrage kommen könnten.

### **Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren**

Mit Bezug auf das Lennox-Gastaut-Syndrom stehen frühere Verfahren zu Cannabidiol selbst in Verbindung mit Clobazam [4,28,29] und zu Fenfluramin [24,30,31] im selben Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Angaben im vorliegenden Dossier (1726 bis 25 813 Patientinnen und Patienten) liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie die Angaben in den früheren Beschlüssen (ca. 2100 bis 22 700 [30,31] bzw. ca. 2600 bis 22 700 [28,29] Patientinnen und Patienten) bei einer allerdings breiteren Gesamtspanne. Dabei ist im Wesentlichen auf die nachfolgenden Aspekte hinzuweisen:

- Die vom pU veranschlagte Prävalenz pro 100 000 Personen entspricht, mit Ausnahme der minimalen rechnerischen Abweichung bei der Obergrenze (siehe Bewertung zu Schritt 2 der Berechnung in Abschnitt II 1.3.1), der entsprechenden Angabe, die der Patientenzahl im aktuellsten Beschluss zu Fenfluramin zugrunde liegt [30,31]. Für diesen Abgleich ist zu beachten, dass die Obergrenze der Patientenzahl aus dem Beschluss zu Fenfluramin auf dem erstmaligen Verfahren im Anwendungsgebiet zu Cannabidiol beruht und bereits in der zugehörigen Dossierbewertung als Überschätzung bewertet wurde [32].
- Die im Vergleich zum Beschluss zu Fenfluramin [30,31] etwas breitere Spanne der Patientenzahl ergibt sich im vorliegenden Dossier vor allem aufgrund des hier veranschlagten Anteils für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Clobazam geeignet ist (83 % bis 92 %, siehe Schritt 3 der Berechnung in Abschnitt II 1.3.1). Im Rahmen der Untergrenze der Patientenzahl aus dem Beschluss zu Fenfluramin wurde kein solcher Anteil angesetzt [24,30,31]; die entsprechende Obergrenze beruht hingegen auf einer früheren Berechnung zu Cannabidiol unter Einbezug eines solchen Anteils in Höhe von 80 % [30-32]. Dieser Anteil ist, ebenso wie die Spanne im vorliegenden Dossier (siehe Bewertung zu Schritt 3), als unsicher anzusehen [32].

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass eine genaue Aussage über die Entwicklung der Prävalenz des Lennox-Gastaut-Syndroms in Deutschland mangels konkreter epidemiologischer Untersuchungen nicht möglich sei. Ausgehend von der von ihm angenommenen Prävalenzspanne (2,89 bis 39 pro 100 000 Personen, siehe Schritt 2 der Berechnung in Abschnitt II 1.3.1) und der Variante G2-L2-W1 (Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [33] berechnet der pU eine annähernd konstante Prävalenz der  $\geq 2$ -Jährigen mit Lennox-Gastaut-Syndrom in den Jahren 2022 bis 2028.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Cannabidiol + Clobazam	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	1726–25 813	Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Bei der Obergrenze ist von einer Überschätzung auszugehen.

a. Angaben des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit, oder Kontraindikation bekannt ist
  - unter Auswahl von Clonazepam, Rufinamid, Topiramamat, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid
  - unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen

Der pU macht Angaben zu den Jahrestherapiekosten der Zusatztherapie mit Cannabidiol in Verbindung mit Clobazam und beschreibt mit Bezug auf die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies begründet er damit, dass die Auswahl, Anzahl sowie Dosierung der begleitenden anfallssuppressiven Medikamente patientenindividuell erfolge und somit eine pauschale Aussage über deren Anwendung nicht möglich sei. Aus diesem Grund kann in der vorliegenden Bewertung keine Kommentierung zu den Kosten der vom G-BA aufgelisteten Wirkstoffe erfolgen.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Cannabidiol und Clobazam von einer täglichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Da in den Fachinformationen [1,26,27] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

### II 2.2 Verbrauch

Der pU ermittelt für Cannabidiol und Clobazam in den beiden verfügbaren Darreichungsformen (Suspension zum Einnehmen und Tabletten) jeweils eine Spanne für den Jahresverbrauch. Er geht dabei von den folgenden Dosierungen aus:

- Bei Cannabidiol entnimmt der pU der Fachinformation [1] als untere Grenze der Dosierung die empfohlene Erhaltungs-dosis in Höhe von 2-mal 5 mg/kg Körpergewicht

(10 mg/kg/Tag). Als Obergrenze der Dosierung legt der pU die empfohlene Höchstdosis von 2-mal täglich 10 mg/kg Körpergewicht (20 mg/kg/Tag) zugrunde (siehe Fußnote in der Tabelle 3-10 des Dossiers zum Jahresverbrauch).

- Bei Clobazam als Suspension zum Einnehmen nimmt der pU als untere Grenze eine Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht an. Dies entspricht der Untergrenze der im Allgemeinen ausreichenden Erhaltungsdosis bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren im Rahmen der Behandlung von Epilepsie in Kombination mit einem oder mehreren Antikonvulsiva [27]. Als Obergrenze veranschlagt der pU eine Dosis von 60 mg und damit die maximale Dosis bei Erwachsenen [27].
- Für Clobazam als Tabletten geht der pU von einer Dosierung in Höhe von 0,3 mg/kg Körpergewicht als Untergrenze aus. Dabei handelt es sich um die Untergrenze der im Allgemeinen ausreichenden Erhaltungsdosis bei Kindern ab 6 Jahren im Rahmen der Kombinationsbehandlung der Epilepsie mit einem Antiepileptikum oder mehreren anderen Antiepileptika [26]. Als Obergrenze setzt der pU eine Dosis von 80 mg an; dies entspricht den Angaben in der Fachinformation für die maximale Tagesdosis bei Erwachsenen [26].

Der Verbrauch von Cannabidiol und Clobazam (in beiden Darreichungsformen) richtet sich somit teilweise nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen auf Grundlage der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [34]

- als Untergrenze das durchschnittliche Gewicht 2-Jähriger (14,1 kg) und
- als Obergrenze das durchschnittliche Gewicht Erwachsener (77,0 kg) zugrunde.

Der pU versucht in seiner Verbrauchsermittlung außerdem der Skalierbarkeit der verschiedenen Darreichungsformen Rechnung zu tragen (geringstmögliche Dosierungsschritte in ml bei Cannabidiol [0,05 ml-Schritte] und Clobazam als Suspension [0,1 ml-Schritte] aufgrund der verfügbaren Applikationsspritzen sowie Teilbarkeit der Clobazam-Tabletten in gleiche Dosen zu je 5 mg).

Es ergibt sich die folgende Bewertung der Verbrauchsermittlung des pU:

- Bei Cannabidiol sollte die berechnete Dosis gemäß der Fachinformation [1] auf den nächsten Teilstrich der Applikationsspritze aufgerundet werden. Unter Berücksichtigung der 2-mal täglichen Gabe entsteht so ein geringfügig höherer täglicher Verbrauch als vom pU angenommen. Zusätzlich liegt gemäß der aktuelleren Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 das durchschnittliche Gewicht Erwachsener inzwischen bei 77,7 kg [35], was sich auf die Obergrenze des Cannabidiol-Verbrauchs auswirkt. Zusammengefasst ist so von einem Verbrauch von gerundet 5,48 bis

56,94 Durchstechflaschen pro Jahr auszugehen (Angabe des pU: 5,11 bis 56,21 Durchstechflaschen).

- Bei der Untergrenze von Clobazam als Suspension vernachlässigt der pU die Haltbarkeit des von ihm herangezogenen Präparates. Unter Berücksichtigung der Haltbarkeit von 60 Tagen nach Anbruch [27] ergibt sich ein höherer Jahresverbrauch als vom pU angenommen (6,1 statt 5,11 Durchstechflaschen). Die Verbrauchsobergrenze des pU für diese Darreichungsform von Clobazam ist hingegen korrekt berechnet.
- Die vom pU berechnete Obergrenze des Jahresverbrauchs der Clobazam-Tabletten ist ebenfalls plausibel. Bei der Untergrenze ist jedoch anzumerken, dass gemäß der Fachinformation zu den Tabletten für Kinder unter 6 Jahren keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können [26]. Bei Kindern ab 6 Jahren ist aufgrund des höheren Körpergewichts von einem höheren Verbrauch auszugehen als der pU auf Basis des Gewichts 2-Jähriger ausweist.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cannabidiol und Clobazam als Suspension geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2023 wieder.

Es ist auf den folgenden Aspekt bei der Berechnung der Obergrenze zu Clobazam auf Basis der Suspension hinzuweisen: Es ist ein Präparat verfügbar, das zwar eine kürzere Haltbarkeit nach Anbruch aufweist (siehe Fachinformation [36]), allerdings bezogen auf ein Jahr wirtschaftlicher ist als das vom pU angesetzte Präparat [27].

Bei den Clobazam-Tabletten rechnet der pU auf Grundlage des Festbetrags der Packung mit 50 Tabletten à 20 mg ohne Abzug von Rabatten (23,92 €). Der Festbetrag entspricht zwar dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2023. Nach Abzug des Apothekenrabatts in Höhe von derzeit 2,00 € pro Packung ergeben sich jedoch geringere Kosten pro Packung (21,92 €). Ein Herstellerrabatt ist aufgrund des vorliegenden Solitärstatus des Präparates nicht zu veranschlagen.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus der Fachinformation ergeben, sind nachvollziehbar [1,26,27]. Er berücksichtigt Kosten für die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion im Rahmen der kombinierten Anwendung von Cannabidiol und Clobazam.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cannabidiol eine Untergrenze der Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 5883,33 € bestehend aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Obergrenze beträgt 64 686,66 €, gemäß einer eigenen Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU zu den maximalen Arzneimittelkosten (siehe Fußnote in der Tabelle 3-15 des Dossiers zu den Jahrestherapiekosten) zuzüglich der von ihm ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten von Cannabidiol sind unterschätzt, sofern man je Gabe hinsichtlich der Dosierung von einer Aufrundung bis zum nächsten Teilstrich der Applikationsspritze ausgeht und außerdem für die Obergrenze die aktuelleren Mikrozensusdaten zum Körpergewicht Erwachsener heranzieht (siehe Abschnitt II 2.2).

Für das in Verbindung mit Cannabidiol eingesetzte Clobazam ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 789,31 € bis 11 254,55 € (Suspension) bzw. 45,25 € bis 700,06 € (Tabletten). Die Angaben bestehen ebenfalls aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Zu den Arzneimittelkosten von Clobazam ergibt sich die folgende Bewertung:

- Die auf der Suspension basierende Untergrenze ist aufgrund der nicht berücksichtigten Haltbarkeit des angesetzten Präparates (siehe Abschnitt II 2.2) unterschätzt. Die Obergrenze hingegen ist überschätzt, weil der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat heranzieht (siehe Abschnitt II 2.3).
- Die Untergrenze auf Grundlage der Tabletten ist unterschätzt, weil der pU das Körpergewicht 2-Jähriger ansetzt, obwohl die angesetzte Dosierung aus der Fachinformation [26] sich auf Kinder ab 6 Jahren bezieht und somit bei Kindern ab 6 Jahren von einem höheren Verbrauch (siehe Abschnitt II 2.2) und damit höheren Kosten auszugehen ist. Die Obergrenze ist überschätzt, weil der pU den Apothekenrabatt nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.3).

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Cannabidiol	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	5880,33–64 683,66	3,00	0	5883,33–64 686,66 <sup>b</sup>	Die Arzneimittelkosten von Cannabidiol sind unterschätzt, sofern man je Gabe die Dosis gemäß den Vorgaben in der Fachinformation [1] aufrundet und für die Obergrenze aktuellere Mikrozensusdaten heranzieht. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten von Clobazam als Suspension ist unterschätzt. Die entsprechende Obergrenze ist überschätzt. Bei den Arzneimittelkosten von Clobazam als Tablette ist die Untergrenze unterschätzt und die Obergrenze überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
+ Clobazam		–				
▪ als Suspension zum Einnehmen		787,71–11 252,95	1,60	0	789,31–11 254,55	
▪ als Tabletten		43,65–698,46	1,60	0	45,25–700,06	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie <sup>c,d</sup>	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom	patientenindividuell unterschiedlich				Der pU beschreibt zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Aus diesem Grund entfällt die Kommentierung zu den einzelnen Wirkstoffen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. Sofern Kostenspannen ausgewiesen wurden, bezieht sich die Untergrenze auf die Erhaltungsdosis bei Kindern (bei Clobazam-Tabletten bezogen auf Kinder ab 6 Jahren; für Kinder unter 6 Jahren keine Dosierungsempfehlung gegeben [26]) kombiniert mit dem Durchschnittsgewicht von 2-Jährigen. Die Obergrenze bezieht sich auf die Höchstdosis und das Durchschnittsgewicht von Erwachsenen.</p> <p>b. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU</p> <p>c. soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit, oder Kontraindikation bekannt ist unter Auswahl von Clonazepam, Rufinamid, Topiramat, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure<sup>d</sup>, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p> <p>d. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Gegenanzeigen der Fachinformation von Cannabidiol [1] wieder. Ihm zufolge ist aufgrund dieser keine Änderung des Versorgungsanteils zu erwarten. Zu den Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen von Clobazam [26,27] äußert sich der pU nicht.

Darüber hinaus beschreibt der pU, dass ihm keine Informationen zu Patientenpräferenzen vorliegen.

Für den Anteil an Therapieabbrüchen verweist der pU auf die pivotalen Studien GWEP1414 und GWEP1423 [37,38].

Im Abschnitt zur Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich macht der pU stattdessen Angaben zum Anteil der mit Clobazam behandelten Patientinnen und Patienten auf Grundlage von Studien zu Cannabidiol und dem im Anwendungsgebiet ebenfalls zugelassenen Fenfluramin [22,37-39].

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Jazz Pharmaceuticals. Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1702986454086#abreadcrumb>.
3. GW Pharmaceuticals. Cannabidiol (Epidyolex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/599/#dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-25\\_cannabidiol\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-25_cannabidiol_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
5. Beilmann A, Napa A, Sööt A et al. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia* 1999; 40(7): 1011-1019. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00811.x>.
6. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F et al. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2021; 91: 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.025>.
7. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(3): 171-181. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10035>.
8. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1275-1282. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00064.x>.
9. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 2: S1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb05932.x>.
10. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997; 38(5): 526-531. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01136.x>.
11. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY et al. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol* 1998; 18(1): 46-50. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(97\)00154-9](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(97)00154-9).

12. Piña-Garza JE, Montouris GD, Vekeman F et al. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2017; 73: 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.05.021>.
13. Poke G, Stanley J, Scheffer IE et al. Epidemiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy and of Intellectual Disability and Epilepsy in Children. *Neurology* 2023; 100(13): e1363-e1375. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000206758>.
14. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999; 40(3): 286-289. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00705.x>.
15. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD et al. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav* 2019; 93: 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.045>.
16. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure* 1996; 5(2): 139-146. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(96\)80108-7](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(96)80108-7).
17. Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open* 2017; 2(1): 76-83. <https://doi.org/10.1002/epi4.12036>.
18. Steffenburg U, Hedström A, Lindroth A et al. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia* 1998; 39(7): 767-775. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01163.x>.
19. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2021; 115: 107647. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107647>.
20. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and Descriptive Epidemiology of Lennox-Gastaut Syndrome Among Atlanta Children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1283-1288. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x>.
21. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H et al. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000; 41(7): 802-810. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00246.x>.
22. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022; 79(6): 554-564. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0829>.

23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022 [Zugriff: 20.12.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fenfluramin (Lennox-Gastaut-Syndrom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g23-03\\_fenfluramin\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g23-03_fenfluramin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
25. Holtkamp M, May T, Berkenfeld R et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [online]. 2023. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l\\_S2k\\_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter\\_2023-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf).
26. Sanofi. Frisium [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Desitin. Clobazam Syri Pharma 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Cannabidiol-LGS\\_D-596\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_BAnz.pdf).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Cannabidiol - Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7454/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Cannabidiol-LGS\\_D-596\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7454/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_TrG.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, Add-on-Therapie, ≥ 2 Jahre) [online]. 2023 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6117/2023-08-03\\_AM-RL-XII\\_Fenfluramin\\_D-910\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6117/2023-08-03_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-910_BAnz.pdf).

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Fenfluramin (neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, Add-on-Therapie, ≥ 2 Jahren) [online]. 2023 [Zugriff: 24.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9697/2023-08-03\\_AM-RL-XII\\_Fenfluramin\\_D-910\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9697/2023-08-03_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-910_TrG.pdf).
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G19-18\\_Cannabidiol\\_Bewertung-35a-Abs-1-Satz-11-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G19-18_Cannabidiol_Bewertung-35a-Abs-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf).
33. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1703150795754#abreadcrumb>.
34. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2018 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=69704914&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=69704914&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)
35. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
36. Ethypharm. Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen; Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2021 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/2022/01/FI-Epaclob-2021-02.pdf>.
37. Devinsky O, Patel AD, Cross JH et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. N Engl J Med 2018; 378(20): 1888-1897. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>.
38. Thiele EA, Marsh ED, French JA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 391(10125): 1085-1096. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3).
39. Zogenix. Fenfluramin (Fintepla); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/923/#dossier>.