

# 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 (Dravet-Syndrom, $\geq 2$ Jahre)**

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2020 (BAnz AT 27.04.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cannabidiol wie folgt ergänzt:**

## **Cannabidiol**

Beschluss vom: 2. April 2020  
In Kraft getreten am: 2. April 2020  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. September 2019):**

Epidyolex® wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Dravet-Syndrom.*

### **1. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Cannabidiol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

#### **Ausmaß des Zusatznutzens von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

#### Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

Studie GWEP1424: RCT; 14 Wochen. Relevante Teilpopulation: Cannabidiol 10 mg/kg/d in Kombination mit Clobazam.

Es liegen keine Daten für Dosierungsschritte über 10 mg/kg/d vor.

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2020) und dem Amendment zur Dossierbewertung, sofern nicht anders indiziert.

### Mortalität

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Gesamtmortalität	44	0	41	0	–

### Morbidität

Endpunkt	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	N	Baseline [95%-KI]	Verhältnis Behandlung /Baseline [95%-KI]	N	Baseline [95%-KI]	Verhältnis Behandlung /Baseline [95%-KI]	Behandlungseffekt <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver Anfälle <sup>b</sup>	45	k.A.	0,39 [0,31; 0,50]	41	k.A.	0,62 [0,49; 0,80]	0,63 [0,44; 0,88] 0,0083
	n/ N	Median Baseline (Q1; Q3)	Median Veränderung zu Baseline (Q1; Q3)	n/ N	Median Baseline (Q1; Q3)	Median Veränderung zu Baseline (Q1; Q3)	Behandlungseffekt <sup>c</sup> [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver Anfälle <sup>b</sup> (Sensitivitätsanalyse)	45/ 45	13,1 (6,0; 31,2)	-58,1 (-81,8; -14,7)	41/ 41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-18,55 [-34,15; 0,72] 0,0596
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle <sup>d</sup>	34/ 45	9,7 (6,0; 82,0)	-78,8 (-95,2; -34,1)	32/ 41	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; -11,3)	-21,72 [-37,42; 0,47] 0,0823
Häufigkeit Anfälle gesamt	45/ 45	23,0 (10,4; 100)	-60,0 (-88,1; -36,1)	41/ 41	46,0 (13,0; 193)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-22,90 [-37,22; -6,31] 0,0057

a) negativ-binomial-Modell  
 b) beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle  
 c) Median der Differenz  
 d) Beinhalten alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absencen. Nur Patienten mit berichteten nicht-konvulsiven Anfällen zur Baseline.

Verwendete Abkürzungen:  
 KI = Konfidenzintervall; Q = Quartil

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<b>Häufigkeit konvulsiver Anfälle</b>					
Reduktion ≥ 25 %	45	31 (68,9)	41	24 (58,5)	1,09 [0,78; 1,51] 0,33

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Reduktion ≥ 50 %	45	25 (55,6)	41	15 (36,6)	1,51 [0,95; 2,42] 0,06
Reduktion ≥ 75%	45	16 (35,6)	41	4 (9,8)	3,78 [1,38; 10,4] 0,004
Reduktion um 100%	45	2 (4,44)	41	1 (2,44)	1,98 [0,18; 21,4] 0,57
Anstieg > 0%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Status epilepticus</b>					
Konvulsiver Status epilepticus <sup>a</sup>	45	2 (4,44)	41	4 (9,76)	p = 0,09
Nicht-Konvulsiver Status epilepticus <sup>b</sup>	45	3 (6,67)	41	2 (4,88)	p = 0,68
<b>Hospitalisierungen</b>					
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen <sup>c</sup>	45	6 (13,3)	41	2 (4,9)	2,94 [0,67; 12,85] 0,16
<b>Caregiver Global Impression of Change (CGIC)</b>					
Verbesserung <sup>d</sup> CGIC zu Behandlungsende	42	31 (73,8)	41	17 (41,5)	1,74 [1,16; 2,62] 0,002
Verbesserung <sup>d</sup> CGIC zu Studienende <sup>e</sup>	45	33 (73,3)	41	17 (41,5)	1,74 [1,17; 2,61] 0,002
<p>a) beinhaltet jegliche Art eines konvulsiven Anfalls (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert.</p> <p>b) beinhaltet jegliche Art eines nicht-konvulsiven Anfalls (myoklonische, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen), der 30 Minuten oder länger andauert.</p> <p>c) Erhebung durch den Betreuer.</p> <p>d) Verbesserung ist definiert als die Punktwerte 1 (sehr stark verbessert), 2 (stark verbessert) und 3 (leicht verbessert) auf der Skala Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck (CGIC).</p> <p>e) Auswertung für den Zeitpunkt Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko</p>					

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Cannabidiol N = 45			Placebo N = 41			Cannabidiol vs. Placebo
	n (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	n (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
<b>QOLCE – Körperliche Aktivität</b>							
Körperliche Einschrän- kungen	41 (91)	19,1 (12,6)	-0,66 (1,77)	38 (93)	21,3 (14,9)	-2,03 (1,77)	1,38 [-3,55; 6,30] 0,58
Energie/ Fatigue	42 (93)	55,7 (18,6)	1,49 (3,46)	39 (95)	57,4 (18,1)	1,66 (3,47)	-0,17 [-9,74; 9,40] 0,97
<b>QOLCE – Kognition</b>							
Es liegen keine geeigneten Daten vor.							
<b>QOLCE – Wohlbefinden</b>							
Es liegen keine geeigneten Daten vor.							
<b>QOLCE – Soziale Aktivitäten</b>							
Soziale Interaktion	32 (71)	46,2 (29,3)	3,99 (6,15)	27 (66)	30,9 (27,5)	8,50 (6,59)	-4,52 [-22,43; 13,4] 0,62
Soziale Aktivität	36 (80)	19,1 (21,6)	15,45 (4,56)	36 (88)	16,1 (16,1)	8,22 (4,46)	7,23 [-5,37; 19,82] 0,26
Stigma	30 (67)	48,3 (36,5)	14,91 (7,49)	30 (73)	42,5 (31,6)	4,91 (7,32)	10,00 [-10,78; 30,8] 0,34
<b>QOLCE – Verhalten</b>							
Verhalten	37 (82)	50,3 (11,2)	4,32 (1,86)	32 (78)	53,0 (15,7)	0,12 (1,95)	4,20 [-1,09; 9,48] 0,12
<b>QOLCE – Allgemeine Gesundheit</b>							
Allgemeine Gesund- heit	42 (93)	35,7 (28,2)	13,2 (4,75)	41 (100)	26,2 (24,3)	10,8 (4,62)	2,34 [-10,69; 15,4] 0,72
<b>QOLCE – Lebensqualität</b>							
Lebens- qualität	42 (93)	53,0 (27,7)	6,81 (4,36)	41 (100)	42,1 (28,7)	3,74 (4,25)	3,06 [-8,90; 15,0] 0,61
<b>QOLCE – Lebensqualität gesamt</b>							
Lebens- qualität gesamt	38 (84)	45,1 (13,6)	7,43 (1,94)	29 (71)	43,9 (11,2)	3,52 (2,14)	3,91 [-1,76; 9,58] 0,17

Endpunkt	Cannabidiol N = 45			Placebo N = 41			Cannabidiol vs. Placebo
	n (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	n (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
a) Auswertungszeitraum Studienvisite 8 (Behandlungsende).							
Verwendete Abkürzungen: k.A. keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.							

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<b>Gesamtraten</b>					
UE	44	40 (90,9)	41	40 (97,6)	-
SUE	44	10 (22,7)	41	7 (17,1)	1,21 [0,53;2,76] 0,66
Therapieabbruch aufgrund von UE	44	0	41	0	-
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 % (SOC / PT nach MedDRA)</b>					
Erkrankungen des Gastro- intestinaltraktes	44	8 (18,2)	41	10 (24,4)	0,76 [0,33; 1,76] 0,52
Diarrhö	44	7 (15,9)	41	4 (9,8)	1,70 [0,53; 5,45] 0,38
Allgemeine Erkran- kungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44	13 (29,6)	41	14 (34,1)	0,86 [0,46; 1,58] 0,50
Fieber	44	9 (20,4)	41	9 (21,9)	0,85 [0,38; 1,89] 0,66
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44	21 (47,7)	41	14 (34,1)	1,39 [0,83; 2,32] 0,22
Pneumonie	44	5 (11,4)	41	0 (0,0)	10,27 [0,59; 180,05] 0,04
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	44	7 (15,9)	41	4 (9,8)	1,68 [0,53; 5,33] 0,35
Untersuchungen	44	7 (15,9)	41	5 (12,2)	1,31 [0,45; 3,80] 0,64
Stoffwechsel- u. Er- nährungsstörungen	44	8 (18,2)	41	7 (17,1)	0,98 [0,40; 2,39] 0,86

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Appetit vermindert	44	8 (18,2)	41	6 (14,6)	1,12 [0,44; 2,87] 0,90
Erkrankungen des Nervensystems	44	24 (54,5)	41	23 (56,1)	0,97 [0,66; 1,43] 0,84
Psychiatrische Erkrankungen	44	7 (15,9)	41	5 (12,2)	1,20 [0,41; 3,47] 0,73
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	44	4 (9,1)	41	8 (19,5)	0,46 [0,15; 1,45] 0,18
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	44	8 (18,2)	41	2 (4,9)	3,74 [0,83;16,85] 0,07
Ermüdung	44	4 (9,1)	41	5 (12,2)	0,72 [0,21; 2,50] 0,60
Somnolenz	44	15 (34,1)	41	8 (19,5)	1,75 [0,83; 3,66] 0,12
Status epilepticus	44	5 (11,4)	41	5 (12,2)	0,93 [0,30; 2,90] 0,80

Verwendete Abkürzungen:  
 KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term;  
 RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Reduktion konvulsiver Anfälle.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

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

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

Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

ca. 1100 – 3100 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Epidyolex® (Wirkstoff: Cannabidiol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cannabidiol soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärzte erfolgen.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
minimale Dosierung (2-jähriges Kind)	
Cannabidiol	8.807,38 €
Clobazam	1.212,71 €
gesamt	10.020,09 €
maximale Dosierung (Erwachsener )	
Cannabidiol	75.954,89 €
Clobazam	638,90 €
gesamt	76.593,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



## **II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2020 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken