

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 (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 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 Lennox-Gastaut-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 Lennox-Gastaut-Syndrom

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam):

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut -Syndrom

Studie GWEP1414: 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.

¹ 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	35	0	37	0	–

Morbidität

Endpunkt	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	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 ^a [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver Anfälle ^b	37/37	98,9 [54,0; 223,1]	-45,4 [-65,8; -23,8]	37/37	103,0 [54,3; 175,7]	-26,5 [-39,0; -13,2]	-19,6 [-33,5; -4,5] 0,0164
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle ^c	21/37	61,8 [12,6; 110,1]	-78,2 [-86,3; -42,9]	32/37	27,4 [8,9; 92,9]	-30,4 [-75,4; 1,4]	-32,57 [-59,90; -1,24] 0,0390
Häufigkeit der Anfälle gesamt	37/37	150,5 [81,3; 333,2]	-46,3 [-64,8; -24,3]	37/37	138,1 [86,0; 270,0]	-26,4 [-42,4; -2,9]	-22,2 [-37,3; -7,4] 0,0049

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

Verwendete Abkürzungen:
KI = Konfidenzintervall; n/N = Anzahl; Q = Quartil; vs. = versus

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver Anfälle					
Reduktion ≥ 25 %	37	27 (73,0)	37	20 (54,0)	1,35 [0,95; 1,93] 0,0529
Reduktion ≥ 50 %	37	18 (48,6)	37	7 (18,9)	2,62 [1,23; 5,56] 0,0065
Reduktion ≥ 75%	37	5 (13,5)	37	1 (2,7)	5,00 [0,61; 40,75] 0,1268
Reduktion um 100%	37	0	37	0	n.b.
Anstieg > 0%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Status epilepticus					
Konvulsiver Status epilepticus ^a	37	1 (2,7)	37	0	p = 0,4450
Nicht-Konvulsiver Status epilepticus ^b	37	1 (2,7)	37	0	p = 0,1904
a) beinhaltet jegliche Art eines konvulsiven Anfalles (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert. b) beinhaltet jegliche Art eines nicht-konvulsiven Anfalls (myoklonische, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen), der 30 Minuten oder länger andauert.					
Verwendete Abkürzungen: k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; n.b.: nicht bewertbar; n/N = Anzahl; RR = relatives Risiko; vs. = versus					

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
Caregiver Global Impression of Change (CGIC)					
Verbesserung ^{a,b} CGIC zu Behandlungsende	37	28 (75,7)	37	17 (46,0)	1,72 [1,18; 2,50] 0,0057
a) Auswertung für den Zeitpunkt Studienende a priori nicht vorgesehen; Auswertung unter Verwendung von LOCF; keine Angaben zur Anzahl der Imputation. b) 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).					
Verwendete Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwert-Differenz; n/N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SE: Standardfehler					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95%-KI] p-Wert
UE	35	31 (88,6)	37	28 (75,7)	-
SUE	35	8 (22,9)	37	4 (10,8)	1,76 [0,58; 5,27] 0,2661
Therapieabbruch aufgrund von UE	35	1 (2,9)	37	0	3,17 [0,13; 75,24] 0,3173
UE mit Inzidenz ≥ 10 % (SOC / PT nach MedDRA)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35	7 (20,0)	37	13 (35,1)	0,57 [0,26; 1,26] 0,1176
Erbrechen	35	2 (5,7)	37	6 (16,2)	0,35 [0,08; 1,63] 0,2276
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35	9 (25,7)	37	9 (24,3)	1,15 [0,53; 2,50] 0,7544
Ermüdung	35	5 (14,3)	37	0 (0,0)	11,61 [0,67; 202,53] 0,0293
Fieber	35	3 (8,6)	37	7 (18,9)	0,63 [0,19; 2,11] 0,3192
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35	16 (45,7)	37	17 (46,0)	1,10 [0,69; 1,76] 0,9851
Infektionen der oberen Atemwege	35	5 (14,3)	37	7 (18,9)	0,76 [0,26; 2,16] 0,8773
Nasopharyngitis	35	0 (0,0)	37	5 (13,5)	0,10 [0,01; 1,67] 0,0344
Pneumonie	35	4 (11,4)	37	0 (0,0)	9,50 [0,53; 170,25] 0,0477
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35	5 (14,3)	37	4 (10,8)	1,42 [0,42; 4,78] 0,5884
Untersuchungen	35	11 (31,4)	37	6 (16,2)	1,98 [0,82; 4,79] 0,1551
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	35	7 (20,0)	37	3 (8,1)	2,47 [0,68; 8,93] 0,1467
Verminderter Appetit	35	4 (11,4)	37	3 (8,1)	1,49 [0,37; 5,93] 0,5501
Erkrankungen des Nervensystems	35	19 (54,3)	37	9 (24,3)	2,23 [1,17; 4,23] 0,0095
Somnolence	35	11 (31,4)	37	1 (2,7)	11,63 [1,58; 85,43] 0,0008

	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen	35	7 (20,0)	37	2 (5,4)	3,34 [0,73; 15,21] 0,0951
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	35	5 (14,3)	37	5 (13,5)	1,21 [0,40; 3,63] 0,7973
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	35	5 (14,3)	37	1 (2,7)	5,15 [0,62; 42,61] 0,0976
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	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Reduktion konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die vorgelegten Daten konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.
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 Lennox-Gastaut-Syndrom

ca. 2600 – 22700 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

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 Lennox-Gastaut-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-Taxe: 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 veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken