

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

Vom 15. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 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 15. April 2021 (BAnz AT 18.05.2021 B1), wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Cannabidiol in der Fassung des Beschlusses vom 2. April 2020 (BAnz AT 14.05.2020 B3) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cannabidiol wie folgt ergänzt:**

## **Cannabidiol**

Beschluss vom: 15. April 2021

In Kraft getreten am: 15. April 2021

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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. April 2021):**

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

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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 und Aussagekraft der Nachweise von Cannabidiol:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter 20 mg/kg pro Tag.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie GWEP1424: RCT; 14 Wochen. Relevante Teilpopulationen: Cannabidiol 10 mg/kg/d und 20 mg/kg/d in Kombination mit Clobazam.

Studie GWEP1332 Teil B: RCT; 14 Wochen. Relevante Teilpopulation: Cannabidiol 20 mg/kg/d in Kombination mit Clobazam.

**Mortalität**

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
<b>Gesamt mortalität</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	44	0	41	0	-
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	41	0	41	0	-
GWEP1332 B	40	0	38	0	-

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2021), und aus dem Amendment zur Dossierbewertung, sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität**

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo <sup>a</sup>			Cannabidiol vs. Placebo
	N	Baseline [95%-KI]	Verhältnis Behandlung /Baseline [95%-KI]	N	Baseline [95%-KI]	Verhältnis Behandlung /Baseline [95%-KI]	Behandlungs- effekt <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Häufigkeit konvulsiver Anfälle<sup>c</sup></b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	45	-	0,39 [0,31; 0,50]	41	-	0,62 [0,49; 0,80]	0,63 [0,44; 0,88] 0,0083
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	40	-	0,43 [0,33; 0,55]	41	-	0,50 [0,33; 0,55]	0,87 [0,64; 1,18] 0,3572
GWEP1332 B	40	-	0,19 [0,14; 0,26]	38	-	0,28 [0,21; 0,38]	0,67 [0,43; 1,03] 0,0655
Metaanalyse							0,79 [0,62; 1,02] 0,0706

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo <sup>a</sup>			Cannabidiol vs. Placebo
	n/ N	Baseline Median (Q1; Q3)	% Ver- änderung Median (Q1; Q3)	n/ N	Baseline Median (Q1; Q3)	% Ver- änderung Median (Q1; Q3)	Mediandifferenz [95%-KI] p-Wert
<b>Häufigkeit konvulsiver Anfälle<sup>c</sup> (Sensitivitätsanalyse)</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	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] 0,056
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	40/ 40	9,6 (7,0; 22,0)	-57,8 (-75,0; -42,1)	41/ 41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-22,82 [-38,43; -6,16] 0,0098
GWEP1332 B	40/ 40	10,8 (6,0; 26,0)	-45,0 (-73,0; -14,2)	38/ 38	15,9 (7,0; 35,7)	-9,9 (-49,6; 31,0)	-31,83 [-55,88; -10,21] 0,0064
<b>Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle<sup>d</sup></b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	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
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	28/ 40	22,0 (5,4; 272,4)	-71,4 (-84,8; 37,6)	32/ 41	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; -11,3)	-10,53 [-32,65; 9,52] 0,3055

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo <sup>a</sup>			Cannabidiol vs. Placebo
	n/ N	Baseline Median (Q1; Q3)	% Ver- änderung Median (Q1; Q3)	n/ N	Baseline Median (Q1; Q3)	% Ver- änderung Median (Q1; Q3)	Mediandifferenz [95%-KI] p-Wert
GWEP1332 B	22/ 40	12,1 (2,6; 126,0)	-37,1 (-95,6; -13,7)	25/ 38	67,6 (14,0; 439,5)	-34,7 (-97,5; -0,7)	0,00 [-38,03;31,59] 0,8639
<b>Häufigkeit Anfälle gesamt</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	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
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	40/ 40	26,6 (10,5; 215,5)	-55,3 (-73,2; -39,9)	41/ 41	46,0 (13,0; 192,7)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-18,29 [-34,98; -3,83] 0,0184
GWEP1332 B	40/ 40	22,6 (10,0; 119,7)	-39,5 (-79,7; -7,9)	38/ 38	41,5 (14,0; 417,1)	-8,1 (-44,6; 21,1)	-24,52 [-55,34; -2,58] 0,0224
<p>a) Die beiden Studienarme Placebo 10mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.</p> <p>b) negativ-binomial-Modell-</p> <p>c) beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.</p> <p>d) Beinhalten alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absenzen. Nur Patienten mit berichteten nicht-convulsiven Anfällen zur Baseline.</p>							
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; Q = Quartil							

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle</b>					
<b>Reduktion ≥ 25 %</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	31 (68,9)	41	24 (58,5)	1,09 [0,78; 1,51] 0,3325
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	34 (85,0)	41	24 (58,5)	1,39 [1,03; 1,87] 0,0098
GWEP1332 B	40	26 (65,0)	38	16 (42,1)	1,53 [0,99; 2,35] 0,0489
Metaanalyse					1,43 [1,12; 1,83] 0,0040

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<b>Reduktion ≥ 50 %</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	25 (55,6)	41	15 (36,6)	1,51 [0,95; 2,42] 0,0599
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	25 (62,5)	41	15 (36,6)	1,70 [1,07; 2,71] 0,0145
GWEP1332 B	40	19 (47,5)	38	9 (23,7)	1,80 [0,93; 3,46] 0,0429
Metaanalyse					1,73 [1,18; 2,53] 0,0046
<b>Reduktion ≥ 75 %</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	16 (35,6)	41	4 (9,8)	3,78 [1,38; 10,4] 0,0042
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	10 (25,0)	41	4 (9,8)	2,64 [0,91; 7,65] 0,0652
GWEP1332 B	40	10 (25,0)	38	5 (13,2)	1,78 [0,68; 4,65] 0,2525
Metaanalyse					2,13 [1,04; 4,33] 0,0381
<b>Reduktion um 100 %</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	2 (4,4)	41	1 (2,4)	1,98 [0,18; 21,43] 0,5747
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	2 (5,0)	41	1 (2,4)	1,79 [0,17; 18,90] 0,6312
GWEP1332 B	40	3 (7,5)	38	0	6,66 [0,36; 124,77] 0,1255
Metaanalyse					3,00 [0,48; 18,82] 0,2412
<b>Anstieg &gt; 0%</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	k.A.	41	9 (22,0)	0,66 [0,27; 1,61] 0,3775
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	4 (10,0)	41	9 (22,0)	0,42 [0,14; 1,25] 0,1227

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1332 B	40	7 (17,5)	38	16 (42,1)	0,40 [0,19; 0,85] 0,0145
Metaanalyse					0,41 [0,22; 0,76] 0,0046
<b>Konvulsiver Status epilepticus<sup>b</sup></b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	2 (4,4)	41	4 (9,8)	k.A. p = 0,3102
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	5 (12,5)	41	4 (9,8)	k.A. p = 0,7767
GWEP1332 B	40	1 (2,5)	38	0	k.A. p = 0,3172
Metaanalyse					k.A.
<b>Nicht-konvulsiver Status epilepticus<sup>c</sup></b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	3 (6,7)	41	2 (4,9)	k.A. p = 0,7811
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	2 (5,0)	41	2 (4,9)	0,65 [0,10; 4,30] 0,8593
GWEP1332 B	40	1 (2,5)	38	1 (2,6)	k.A. p = 1,0000
Metaanalyse					k.A.
<b>Epilepsiebedingte Hospitalisierungen</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	6 (13,3)	41	2 (4,9)	2,94 [0,67; 12,85] 0,1591
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	5 (12,5)	41	2 (4,9)	3,00 [0,62; 14,62] 0,1694
GWEP1332 B	40	2 (5,0)	38	0 (0)	4,76 [0,24; 95,96]; 0,1501
Metaanalyse					3,32 [0,82; 13,46]; 0,0930
<b>Caregiver Global Impression of Change (CGIC) – Verbesserung<sup>d</sup> zu Studienende<sup>e</sup></b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	33 (73,3)	41	17 (41,5)	1,74 [1,17; 2,61] 0,0020

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	39	30 (76,9)	41	17 (41,5)	1,79 [1,21; 2,67] 0,0010
GWEP1332 B	39	24 (61,5)	37	11 (29,7)	1,85 [1,06; 3,22] 0,0096
Metaanalyse					1,81 [1,31; 2,50]; 0,0003
<b>Caregiver Global Impression of Change (CGIC) – Verschlechterung<sup>f</sup> zu Studienende</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	1 (2,2)	41	3 (7,3)	0,38 [0,04; 3,31] 0,4105
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	39	4 (10,3)	41	3 (7,3)	1,53 [0,40; 5,82] 0,4687
GWEP1332 B	39	5 (12,8)	37	5 (13,5)	0,96 [0,30; 3,03] 0,9468
Metaanalyse					1,17 [0,49; 2,80] 0,7264
<p>a) Die beiden Studienarme Placebo 10mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.</p> <p>b) beinhaltet jegliche Art eines konvulsiven Anfalls (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert.</p> <p>c) beinhaltet jegliche Art eines nicht-konvulsiven Anfalls (myoklonische, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen), der 30 Minuten oder länger andauert.</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>f) Verschlechterung ist definiert als die Punktwerte 7 (sehr stark verschlechtert), 6 (stark verschlechtert) und 5 (leicht verschlechtert) auf der Skala Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck (CGIC).</p>					
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko					

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
<b>QOLCE – Körperliche Aktivität</b>							
<b>Körperliche Einschränkungen</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	41/45 (91)	19,1 (12,6)	-0,66 (1,77)	38/41 (93)	21,3 (14,9)	-2,03 (1,77)	1,38 [-3,55; 6,30] 0,5791

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
<b>Cannabidiol 20 mg/kg/d</b>							
GWEP1424	29/40 (73)	20,0 (10,3)	3,71 (2,09)	38/41 (93)	21,3 (14,9)	-1,79 (1,81)	5,50 [0,01; 10,98] 0,0494 Hedge's g: 0,49 [0,00; 0,98]
GWEP1332 B	34/40 (85)	24,7 (13,0)	4,01 (2,33)	32/38 (84)	19,3 (13,1)	-0,13 (2,41)	4,14 [-2,58; 10,87] 0,2226
Metaanalyse							0,39 [0,05; 0,74] k.A.
<b>Energie/ Fatigue</b>							
<b>Cannabidiol 10 mg/kg/d</b>							
GWEP1424	42/45 (93)	55,7 (18,6)	1,49 (3,46)	39/41 (95)	57,4 (18,1)	1,66 (3,47)	-0,17 [-9,74; 9,40] 0,9716
<b>Cannabidiol 20 mg/kg/d</b>							
GWEP1424	35/40 (93)	53,2 (16,7)	-2,91 (3,73)	39/41 (95)	57,4 (18,1)	2,44 (3,39)	-5,35 [-15,25; 4,54] 0,2844
GWEP1332 B	35/40 (88)	53,9 (21,4)	-4,80 (3,24)	34/38 (90)	50,4 (20,8)	3,88 (3,30)	-8,69 [-17,95; 0,58] 0,0656
Metaanalyse							0,34 [-0,67; -0,01] k.A.
<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>							
<b>Soziale Interaktion</b>							
<b>Cannabidiol 10 mg/kg/d</b>							
GWEP1424	32/45 (71)	46,2 (29,3)	3,99 (6,15)	27/41 (66)	30,9 (27,5)	8,50 (6,59)	-4,52 [-22,43; 13,4] 0,6155
<b>Cannabidiol 20 mg/kg/d</b>							
GWEP1424	28/40 (70)	31,4 (29,4)	6,14 (5,15)	27/41 (66)	30,9 (27,5)	8,42 (4,77)	-2,28 [-16,05; 11,50] 0,7414
GWEP1332 B	27/40 (68)	36,9 (30,6)	7,20 (5,14)	27/38 (71)	36,4 (27,2)	5,52 (5,28)	1,68 [-13,13; 16,48] 0,8211
Metaanalyse							-0,01 [-0,39; 0,36]

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
<b>Soziale Aktivität</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	36/45 (80)	19,1 (21,6)	15,45 (4,56)	36/41 (88)	16,1 (16,1)	8,22 (4,46)	7,23 [-5,37; 19,82] 0,2563
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	33/40 (83)	22,9 (23,4)	6,62 (4,33)	36/41 (88)	16,1 (16,1)	6,60 (3,95)	0,02 [-11,61; 11,65] 0,9976
GWEP1332 B	33/40 (83)	21,2 (23,5)	12,11 (4,11)	33/38 (87)	19,7 (20,4)	-1,04 (4,13)	13,15 [1,56; 24,75] 0,0269 <i>Hedge's g: 0,55</i> [0,06; 1,04]
Metaanalyse							0,27 [-0,08; 0,61]
<b>Stigma</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	30/45 (67)	48,3 (36,5)	14,91 (7,49)	30/41 (73)	42,5 (31,6)	4,91 (7,32)	10,00 [-10,78; 30,79] 0,3391
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	30/40 (75)	40,0 (27,5)	2,20 (6,05)	30/41 (73)	42,5 (31,6)	5,12 (5,70)	-2,92 [-19,34; 13,50] 0,7228
GWEP1332 B	27/40 (68)	51,9 (35,3)	-0,09 (7,20)	31/38 (82)	46,8 (31,5)	12,69 (6,81)	-12,78 [-32,75; 7,20] 0,2051
Metaanalyse							-0,21 [-0,57; 0,15]
<b>QOLCE – Verhalten</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	37/45 (82)	50,3 (11,2)	4,32 (1,86)	32/41 (78)	53,0 (15,7)	0,12 (1,95)	4,20 [-1,09; 9,48] 0,1174
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	34/40 (85)	49,0 (13,4)	1,14 (1,81)	32/41 (78)	53,0 (15,7)	1,22 (1,82)	-0,08 [-5,12; 4,95] 0,9738
GWEP1332 B	32/40 (80)	52,7 (12,7)	-0,30 (2,02)	30/38 (79)	53,5 (14,4)	1,33 (2,11)	-1,64 [-7,55; 4,28] 0,5821
Metaanalyse							-0,07 [-0,42; 0,28]
<b>QOLCE – Allgemeine Gesundheit</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	42/45 (93)	35,7 (28,2)	13,2 (4,75)	41/41 (100)	26,2 (24,3)	10,8 (4,62)	2,34 [-10,69; 15,37] 0,7216
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	36/40 (90)	22,9 (22,7)	14,73 (4,35)	41/41 (100)	26,2 (24,3)	12,14 (3,94)	2,60 [-8,96; 14,15] 0,6556
GWEP1332 B	36/40 (90)	22,2 (23,7)	9,98 (3,77)	35/38 (92)	31,4 (29,3)	3,06 (3,86)	6,93 [-3,83; 17,68] 0,2029

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>a</sup> LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
Metaanalyse							0,20 [-0,13; 0,52]
<b>QOLCE – Lebensqualität</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	42/45 (93)	53,0 (27,7)	6,81 (4,36)	41/41 (100)	42,1 (28,7)	3,74 (4,25)	3,06 [-8,90; 15,0] 0,6120
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	35/40 (88)	42,1 (25,6)	6,55 (4,39)	41/41 (100)	42,1 (28,7)	3,81 (3,90)	2,74 [-8,83; 14,30] 0,6384
GWEP1332 B	37/40 (93)	41,9 (24,3)	4,43 (4,25)	34/38 (89)	44,1 (23,1)	0,08 (4,46)	4,35 [-7,98; 16,68] 0,4837
Metaanalyse							0,14 [-0,19; 0,46]
<b>QOLCE – Lebensqualität gesamt</b>							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	38/45 (84)	45,1 (13,6)	7,43 (1,94)	29/41 (71)	43,9 (11,2)	3,52 (2,14)	3,91 [-1,76; 9,58] 0,1731
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	32/40 (80)	42,6 (14,6)	2,36 (2,12)	29/41 (71)	43,9 (11,2)	3,72 (2,15)	-1,36 [-7,31; 4,59] 0,6488
GWEP1332 B	31/40 (76)	43,9 (13,2)	3,25 (2,18)	30/38 (79)	41,3 (13,5)	4,24 (2,27)	-0,99 [-7,29; 5,30] 0,7533
Metaanalyse							0,10 [-0,45; 0,26]
a) Auswertungszeitraum Studiervisite 8 (Behandlungsende).							
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; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<b>Gesamtraten</b>					
<b>UE</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	44	40 (90,9)	41	40 (97,6)	-
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	41	38 (92,7)	41	40 (97,6)	-
GWEP1332 B	40	39 (97,5)	38	29 (76,3)	-

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<b>SUE</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	44	10 (22,7)	41	7 (17,1)	1,21 [0,53; 2,76] 0,6574
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	41	11 (26,8)	41	7 (17,1)	1,47 [0,64; 3,39] 0,3082
GWEP1332 B	40	8 (20,0)	38	1 (2,6)	7,48 [1,00; 56,04] 0,0158
Metaanalyse					1,87 [0,86; 4,03] 0,1125
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE</b>					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	44	0	41	0	-
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	41	4 (9,8)	41	0 (0)	9,00 [0,50; 161,98] 0,0440
GWEP1332 B	40	6 (15,0)	38	1 (2,6)	5,02 [0,63; 39,79] 0,0768
Metaanalyse					6,12 [1,14; 32,93] 0,0349
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 % und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen</b>					
<b>Cannabidiol 10 mg/kg/d</b>					
Pneumonie					
GWEP1424	44	5 (11,4)	41	0 (0,0)	10,27 [0,59; 180,05] 0,04
<b>Cannabidiol 20 mg/kg/d</b>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
GWEP1424	41	14 (34,2)	41	10 (24,4)	1,43 [0,71; 2,85] 0,3291
GWEP1332 B	40	20 (50,0)	38	8 (21,1)	2,77 [1,45; 5,31] 0,0028
Metaanalyse					2,01 [1,05; 3,85] k.A.
Diarrhoe					
GWEP1424	41	9 (22,0)	41	4 (9,8)	2,40 [0,80; 7,19] 0,1110
GWEP1332 B	40	13 (32,5)	38	4 (10,5)	3,45 [1,25; 9,50] 0,0129

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Metaanalyse					2,92 [1,39; 6,14] k.A.
Erbrechen					
GWEP1424	41	5 (12,2)	41	3 (7,3)	1,56 [0,40; 6,12] 0,5476
GWEP1332 B	40	8 (20,0)	38	2 (5,3)	4,06 [0,92; 17,88] 0,0472
Metaanalyse					2,42 [0,89; 6,61] k.A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
GWEP1424	41	17 (41,5)	41	14 (34,2)	1,23 [0,70; 2,15] 0,4827
GWEP1332 B	40	17 (42,5)	38	5 (13,2)	3,09 [1,28; 7,47] 0,0060
Metaanalyse					1,82 [0,74; 4,48] k.A.
Ermüdung					
GWEP1424	41	12 (29,3)	41	5 (12,2)	2,43 [0,93; 6,31] 0,0590
GWEP1332 B	40	10 (25,0)	38	1 (2,6)	8,80 [1,19; 64,98] 0,0069
Metaanalyse					3,38 [1,12; 10,20] k.A.
Untersuchungen					
GWEP1424	41	16 (39,0)	41	5 (12,2)	3,30 [1,34; 8,13] 0,0037
GWEP1332 B	40	14 (35,0)	38	5 (13,2)	2,77 [1,12; 6,86] 0,0249
Metaanalyse					3,03 [1,60; 5,73] k.A.
Alaninaminotransferase erhöht					
GWEP1424 <sup>b</sup>	41	6 (14,6)	41	0 (0)	13,0 [0,76; 223,50] 0,0083
Aspartataminotransferase erhöht					
GWEP1424 <sup>b</sup>	41	7 (17,1)	41	0 (0)	15,0 [0,88; 254,33] 0,0033
Gewicht erniedrigt					
GWEP1332 B <sup>c</sup>	41	5 (12,5)	41	0 (0)	10,46 [0,60; 183,01] 0,0175
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
GWEP1424	41	13 (31,7)	41	7 (17,1)	2,11 [0,94; 4,75] 0,0866

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1332 B	40	17 (42,5)	38	2 (5,3)	7,87 [1,95; 31,81] 0,0002
Metaanalyse					3,59 [1,01; 12,67] k.A.
Appetit vermindert					
GWEP1424	41	12 (29,3)	41	6 (14,6)	2,27 [0,94; 5,47] 0,0886
GWEP1332 B	40	14 (35,0)	38	2 (5,3)	6,64 [1,62; 27,30] 0,0012
Metaanalyse					3,35 [1,22; 9,22] k.A.
Erkrankungen des Nervensystems					
GWEP1424	41	22 (53,7)	41	23 (56,1)	0,98 [0,66; 1,46] 0,8709
GWEP1332 B	40	26 (65,0)	38	13 (34,2)	1,82 [1,11; 2,99] 0,0037
Metaanalyse					1,31 [0,71; 2,40] k.A.
Somnolenz					
GWEP1424	41	13 (31,7)	41	8 (19,5)	1,63 [0,77; 3,48] 0,1810
GWEP1332 B	40	18 (45,0)	38	5 (13,2)	3,39 [1,42; 8,08] 0,0010
Metaanalyse					2,28 [1,12; 4,64] k.A.
Psychiatrische Erkrankungen					
GWEP1424	41	8 (19,5)	41	5 (12,2)	1,44 [0,51; 4,01] 0,4629
GWEP1332 B	40	9 (22,5)	38	2 (5,3)	4,05 [0,93; 17,62] 0,0376
Metaanalyse					2,10 [0,79; 5,60] k.A.
<b>SUE mit Inzidenz <math>\geq</math> 5 % und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen</b>					
<b>Cannabidiol 20 mg/kg/d</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
GWEP1424	41	6 (14,6)	41	0 (0)	13,00 [0,76; 223,50] 0,0166
GWEP1332 B	40	3 (7,5)	38	0 (0)	6,66 [0,36; 124,77] 0,0726
Metaanalyse					9,40 [1,22; 72,35] k.A.

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo <sup>a</sup>		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
a) Die beiden Studienarme Placebo 10mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1424 wurden gepoolt. b) Keine Angaben für die Studie GWEP1332 Teil B. c) Keine Angaben für die Studie GWEP1424.					
Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse					

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

### Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

ca. 1.100 – 3.100 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: 11. Dezember 2020):

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

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

Durch die Kombination von Cannabidiol mit Clobazam treten pharmakokinetische Wechselwirkungen auf, die zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen können. Wenn Somnolenz oder Sedierung auftreten, soll eine Verringerung der Clobazam-Dosierung in Betracht gezogen werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
minimale Dosierung (2-jähriges Kind)	
Cannabidiol	8.177,43 €
Clobazam	1.060,19 €
gesamt	9.237,62 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
maximale Dosierung (Erwachsener)	
Cannabidiol	70.522,19 €
Clobazam	638,90 €
gesamt	71.161,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. April 2021 in Kraft.**

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 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken