

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre)

Vom 2. April 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cannabidiol (Epidyolex®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4	Therapiekosten.....	9
3.	Bürokratiekosten	11
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cannabidiol ist der 15. Oktober 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Oktober 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cannabidiol zur begleitenden Behandlung von Krampfanfällen bei Patienten ab 2 Jahren mit dem Dravet-Syndrom ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-17) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cannabidiol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cannabidiol (Epidyolex®) gemäß Fachinformation

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 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cannabidiol wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbe gründenden Studien GWEP1332 und GWEP1424 vor.

Für die Nutzenbewertung sind nur diejenigen Studienpopulationen relevant, in denen Cannabidiol entsprechend der Fachinformation zusätzlich zu einer Therapie mit Clobazam verabreicht wurde. Dies war in Teil B der Studie GWEP1332 und in der Studie GWEP1424 (jeweils ca. 65% der Sicherheitspopulation) der Fall. Diese Teilpopulationen waren nicht *a priori* geplant und auch nicht stratifiziert randomisiert, wodurch bei der Ergebnisbetrachtung eine potenzielle Verzerrung zu berücksichtigen ist.

Bei der doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie GWEP1332 (Teil B) wurde die Wirksamkeit von Cannabidiol (20mg/kg/d) als adjuvante antiepileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 18 Jahre) mit dem Dravet-Syndrom untersucht. Die Patienten wurden darin im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20mg/kg/d und Placebo randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug einschließlich einer 14-tägigen Titrationsperiode 14 Wochen.

Die Studie GWEP1424 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante antiepileptische Behandlung gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 18 Jahre) mit dem Dravet-Syndrom. Die Patienten wurden darin im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10mg/kg/d, Cannabidiol 20mg/kg/d und Placebo (entsprechend einer Dosierung von 10 oder 20 mg/kg/d) randomisiert, wobei eine individuelle Titration nicht vorgesehen war. Die Patienten wurden stattdessen schrittweise über 14 Tage auf die vorgesehene Dosierung auftitriert. Die Behandlungsdauer betrug einschließlich der Titrationsperiode 14 Wochen.

Der pharmazeutische Unternehmer bereitet ausschließlich für die Patienten mit einer Dosierung von 10 mg/kg/d die Ergebnisse der fachinformationskonformen Teilpopulation (Kombination mit Clobazam) der Studie GWEP1424 auf. Somit wurden insgesamt Daten zu N=45 (Cannabidiol + Clobazam) bzw. N=41 (Placebo, jeweils ITT-Population) Patienten dieser Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt. Für den 20 mg/kg/d-Studienarm der Studie GWEP1424 sowie für Patienten aus der Studie GWEP1332 (ebenfalls 20 mg/kg/d) werden die Ergebnisse der fachinformationskonformen Teilpopulation nicht vorgelegt.

Die Nutzen-Risiko-Bewertung der EMA basiert auf den 10 mg/kg/d und den 20 mg/kg/d Ergebnissen in Kombination mit Clobazam. Dosierungen bis zu 20 mg/kg/d sind ebenfalls von der Zulassung umfasst. Grundsätzlich ist im Rahmen der Nutzenbewertung die Vorlage und Aufbereitung von Daten zu allen zugelassen Dosierungen erforderlich.

Es handelt sich bei der Dosierung von 10 mg/kg/d gemäß Fachinformation um die Erhaltungsdosis und demnach um die regelhafte Dosierung.

Die Dosis kann jedoch über 10 mg/kg/d hinaus schrittweise unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung eines Überwachungsplans gemäß Fachinformation bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/d erhöht werden. Das Dravet-Syndrom ist ein schwer therapierbares Epilepsiesyndrom, das grundsätzlich eine individuelle Therapiegestaltung im Rahmen der Möglichkeiten der zugelassenen Dosierungen unter Abwägung von Wirkung und Nebenwirkungen erfordert. Daten zu Dosierungen von bis zu 20 mg/kg/d sind deshalb für die Nutzenbewertung relevant.

Die folgenden Ausführungen zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte beziehen sich nur auf die Daten der fachinformationskonform behandelten Patienten mit einer Dosierung von 10 mg/kg/d der Studie GWEP1424.

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle

Die Anfälle wurden täglich vom Patienten oder seinem Betreuer per Telefontagebuch erfasst und klassifiziert, wobei für die Betreuer ein entsprechendes Training angeboten wurde. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung immer durch denselben Betreuer erfolgen. Die Anfälle wurden folgenden Typen zugeordnet: tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch, myoklonisch, zählbar partiell, andere partiell, Absenzen.

Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Einnahme von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle (alle als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch klassifizierten Anfälle) im Vergleich zu Baseline um insgesamt 37 %. Eine Sensitivitätsanalyse ergab einen ähnlichen, jedoch nicht statistisch signifikanten Effekt. Zusätzlich zu den Gruppenunterschieden werden Responderanalysen herangezogen. Hier ergab sich für Responder mit einer Reduktion von $\geq 75\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ein statistisch signifikanter Vorteil für Cannabidiol. Alle weiteren Responderanalysen (Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ oder 100%) zeigten dieselbe Effektrichtung, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Analyse des Endpunkts der Veränderung nicht-konvulsiver Anfälle (alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absenzen) wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die bereits zur Baseline nicht-konvulsive Anfälle berichteten. Es handelt sich also nicht um die gesamte fachinformationskonforme Teilpopulation, wodurch den Ergebnissen eine begrenzte Aussagekraft zukommt. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen.

Status epilepticus

Ein Status epilepticus, definiert als jeglicher Anfall, der 30 Minuten oder länger andauert, wurde ebenfalls über das Telefontagebuch erfasst und trat in beiden Studienarmen sowohl in konvulsiver als auch in nicht-konvulsiver Form bei einigen Patienten auf. Statistisch signifikante Unterschiede waren nicht zu beobachten.

Hospitalisierungen

Krankenhausaufenthalte, die nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren, wurden als epilepsiebedingte Hospitalisierungen erfasst. Unter der Behandlung mit Cannabidiol zeigten sich bei 6 Studienteilnehmenden epilepsiebedingte Hospitalisierungen, unter Placebo bei 2 Studienteilnehmenden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.

Globaler Betreuer-Eindruck (CGI-C)

Der Gesamteindruck des Gesundheitszustands wurde in der Studie anhand der Caregiver Global Impression Skala zur Veränderung (CGI-C) bewertet.

Trotz der subjektiven Einschätzung durch den Betreuer ist das Instrument im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist zwar die Selbsteinschätzung der Patienten zu ihrem Krankheitszustand für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, in der vorliegenden Erkrankung Dravet-Syndrom kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten aufgrund kognitiver Einschränkungen dazu nicht in der Lage ist. Der Endpunkt kann daher für diese Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es zeigten sich zu Behandlungs- und zu Studienende statistisch signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands unter Cannabidiol gegenüber dem Placebo-Arm.

Lebensqualität

Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire (QOLCE)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den *Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)*-Fragebogen erhoben. Der QOLCE ist ein Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren mit Epilepsie. Der Fragebogen besteht aus 77 Items in 5 Domänen und 16 Subskalen und wird vom Betreuer ausgefüllt. Er wird als validiert betrachtet, jedoch liegen keine Informationen bezüglich der klinischen Relevanz von Veränderungen (MID) vor.

In der Studie wurden die Daten zur Baseline als auch zum Behandlungsende erhoben. Dabei ergab sich weder in den 16 Subskalen noch in der Gesamtskala ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung von Baseline zu Behandlungsende zwischen den Behandlungsgruppen. Die Rücklaufquoten der Domänen Kognition und Wohlbefinden lagen unterhalb von 70%, sodass diese Domänen nicht für die Bewertung herangezogen werden können.

Nebenwirkungen

Für die bewertete Population ergab sich in der Studie zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Für den Endpunkt schwere UE lagen keine geeigneten Daten vor, da in der Studie keine einheitliche Definition in Abhängigkeit des Schweregrads vorgenommen wurde. Es traten keine Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. In der Betrachtung der UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ zeigt sich nur für das Ereignis Pneumonie (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cannabidiol.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Cannabidiol zur Behandlung des Dravet-Syndroms bei Patienten ab 2 Jahren wird die Fachinformations-konforme Teilpopulation, d.h. diejenigen Patienten mit zusätzlicher Clobazam-Behandlung, der Studie GWEP1424 mit einer Dosierung von 10 mg/kg/d im Cannabidiol-Arm betrachtet. Es ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der betrachteten Teilpopulation traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität ist eine Reduktion der Anfallshäufigkeit im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz. Es zeigte sich für die klinisch relevanten Endpunkte *Häufigkeit konvulsiver Anfälle* und *Reduktion konvulsiver Anfälle um 75%* ein statistisch signifikanter Vorteil von Cannabidiol gegenüber Placebo. Weitere Responderanalysen zeigen dieselbe Effektrichtung, jedoch keine statistische Signifikanz. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, beurteilt durch den Betreuer mittels CGI-C, unterstützen das Ergebnis. Im Cannabidiol-Arm wurde signifikant

häufiger eine Verbesserung des Gesundheitszustands notiert. Für die weiteren bewertungsrelevanten Morbiditätsendpunkte (nicht-convulsive Anfälle, Status epilepticus, Hospitalisierungen) zeigen sich keine relevanten Effekte. Die Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität werden insgesamt als beträchtlich bewertet.

In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten oder relevanten Vor- oder Nachteile von Cannabidiol in den Auswertungen des QOLCE-Fragebogens.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten nicht auf.

Aus den Ergebnissen zur Dosierung von 10 mg/kg/d Cannabidiol ergeben sich Vorteile, die im Ausmaß als beträchtlich bewertet werden. Insgesamt ist jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cannabidiol möglich, da die für die Nutzenbewertung ebenfalls relevanten Daten zu Dosierungen von bis zu 20 mg/kg/d nicht vorlagen.

Aussagekraft der Nachweise

Die fachinformationskonforme Teilpopulation (Kombination mit Clobazam) war nicht *a priori* geplant und auch nicht stratifiziert randomisiert. Zudem wurden keine Daten zu Erwachsenen Patienten vorgelegt.

In der Gesamtschau resultiert aus diesen Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Cannabidiol im Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Die Befristung findet ihren rechtfertigenden Sachgrund darin, dass nach dem Ergebnis der Nutzenbewertung die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch die vorgelegte Aufbereitung der Daten nicht erfolgen kann.

Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer, die erforderlichen Daten zur 20 mg/kg/d-Dosierung aus den beiden zulassungsbegründenden Studien GWEP1424 und GWEP1332 zusätzlich zu den bereits vorgelegten Daten zu 10 mg/kg/d für eine Bewertung des Arzneimittels Cannabidiol in einem neuen Dossier adäquat aufzubereiten und erneut einzureichen. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 6 Monaten als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cannabidiol aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Epidyolex[®] mit dem Wirkstoff Cannabidiol. Epidyolex[®] wurde als Orphan Drug zugelassen.

Cannabidiol 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 Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien GWEP1332 und GWEP1424 vor, in denen Cannabidiol mit Placebo verglichen wurde.

Für die Nutzenbewertung sind nur diejenigen Studienpopulationen relevant, in denen Cannabidiol entsprechend der Fachinformation zusätzlich zu einer Therapie mit Clobazam verabreicht wurde (fachinformationskonforme Teilpopulation).

Der pharmazeutische Unternehmer bereitet ausschließlich für die Patienten mit einer Dosierung von 10 mg/kg/d die Ergebnisse der fachinformationskonformen Teilpopulation auf. Für Patienten mit einer Dosierung von 20 mg/kg/d werden die Ergebnisse der fachinformationskonformen Teilpopulationen der genannten Studien nicht aufbereitet.

Für die Dosierung von 10 mg/kg/d zeigen sich folgende Ergebnisse:

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie zeigte sich für die klinisch relevanten Endpunkte *Häufigkeit konvulsiver Anfälle* und *Reduktion konvulsiver Anfälle um 75%* ein statistisch signifikanter Vorteil von Cannabidiol gegenüber Placebo. Im Cannabidiol-Arm wurde zudem signifikant häufiger eine Verbesserung des Gesundheitszustands durch den Betreuer notiert.

In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten oder relevanten Vor- oder Nachteile von Cannabidiol.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine Vor- oder Nachteile in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Aus den Ergebnissen zur Dosierung von 10 mg/kg/d Cannabidiol ergeben sich Vorteile, die im Ausmaß als beträchtlich bewertet werden. Insgesamt ist jedoch keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cannabidiol möglich, da die für die Nutzenbewertung ebenfalls relevanten Daten zu Dosierungen von bis zu 20 mg/kg/d nicht vorlagen. Die Aussagekraft der Nachweise ist eingeschränkt, da die hier für die Nutzenbewertung herangezogene fachinformationskonforme Teilpopulation nicht *a priori* geplant und auch nicht stratifiziert randomisiert war, und keine Daten zu Erwachsenen Patienten vorgelegt wurden. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 1100 – 3100) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. Unsicherheiten bestehen in der Übertragbarkeit der ermittelten Daten auf die Situation in Deutschland und der korrekten Erfassung der Patienten mit Dravet-Syndrom in den identifizierten Studien. In der zusätzlich durchgeführten Routedatenanalyse bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Repräsentativität der Datenbasis und der Aufgreifkriterien hinsichtlich der Patientenauswahl. Zudem bleibt unberücksichtigt, dass im Anwendungsgebiet nur Patienten ab einem Alter von 2 Jahren umfasst sind. insgesamt ist bei der Obergrenze von einer Überschätzung auszugehen.

2.3 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: 23. März 2020):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Cannabidiol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Clobazam	kontinuierlich, 1 - mehrmals täglich	365	1	365

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der

Bevölkerung² zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern ab 2 Jahren beträgt 14,1 kg, das von Erwachsenen (≥ 18 Jahre) beträgt 77,0 kg.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bei der Berechnung wurde die Haltbarkeit der Arzneimittel berücksichtigt und ggf. der durch Ablauf der Haltbarkeit anfallende Verwurf mit eingerechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke ³
minimale Dosierung 2-jähriges Kind					
Cannabidiol (100mg/ml)	70 mg (=5mg/kg)	140 mg	2 x 70 mg	365	6,5 x 100 ml
Clobazam (1mg/ml)	4,2 mg (=0,3 mg/kg)	4,2 mg	4,2 mg	365	13,0 x 150 ml
maximale Dosierung Erwachsener					
Cannabidiol (100mg/ml)	770 mg	1.540 mg (20 mg/kg)	2 x 770 mg	365	56,2 x 100 ml
Clobazam	80 mg	80 mg	4 x 20 mg	365	1460 x 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cannabidiol	100 ml	1.431,70 €	1,77 €	78,66 €	1.351,27 €
Clobazam Suspension	150 ml	159,00 €	1,77 €	64,20 €	93,03 €
Clobazam Tabletten ⁴	50	23,65 €	1,77 €	0 €	21,88 €

² Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 28.08.2019]. URL: www.gbe-bund.de

³ Gerundetes Zwischenergebnis

⁴ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cannabidiol beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stimmnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stimmnahmen war der 5. Februar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stimmnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. März 2020 17. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken