



**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
(Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit
Clobazam)**

Vom 15. April 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cannabidiol (Epidyolex) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	9
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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Wirkstoffkombination Cannabidiol (Epidyolex) erstmalig am 15. Oktober 2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. April 2020 wurde eine Befristung bis zum 15. Oktober 2020 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Epidyolex am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 15. Oktober 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cannabidiol zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang 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. Halbs. 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 2021 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 G20-24) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.04.2021):

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cannabidiol wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden 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 (20 mg/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 20 mg/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 10 mg/kg/d, Cannabidiol 20 mg/kg/d und Placebo (entsprechend einer Dosierung von 10 oder 20 mg/kg/d) randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug einschließlich der Titrationsperiode 14 Wochen.

Der pharmazeutische Unternehmer bereitet für die Patienten mit einer Dosierung von 10 mg/kg/d die Ergebnisse der fachinformationskonformen Teilpopulation (Kombination mit Clobazam) der Studie GWEP1424 auf. Hierzu wurden Daten zu N = 41 (Cannabidiol + Clobazam) bzw. N = 41 (Placebo, jeweils ITT-Population) Patienten dieser Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt.

Für Patienten mit einer Dosierung von 20 mg/kg/d bereitet der pharmazeutische Unternehmer den entsprechenden Studienarm der Studie GWEP1424 und die Studie GWEP1332 Teil B ebenfalls für die fachinformationskonforme Teilpopulation auf. Es wurden insgesamt Daten zu N = 41 (GWEP1424) und N = 40 (GWEP1332 Teil B) Patienten mit der Behandlung Cannabidiol + Clobazam bzw. N = 41 (GWEP1424) und N = 38 (GWEP1332 Teil B) Patienten

mit Placebobehandlung (ITT-Population) für die Nutzenbewertung vorgelegt. Bei der Placebogruppe der Studie GWEP1424 handelt es sich jeweils um gepoolte Daten der beiden Placebogruppen für die 10- und die 20-mg-Dosierung.

Anschließend wurden die beiden Studien zur 20-mg-Dosierung post-hoc metaanalytisch zusammengefasst. Für die Nutzenbewertung ist aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Studien und der geringen Anzahl der Studien die Verwendung des Modells mit festen Effekten angemessen. Weitere vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Berechnungen mit zufälligen Effekten werden nicht betrachtet. Sofern Ergebnisse der Metaanalyse für die 20-mg-Dosierung verfügbar sind, werden diese herangezogen. Eine Metaanalyse wurde bei nichtparametrischen Analysen (Behandlungseffekt auf Grundlage von Mediandifferenzen) nicht durchgeführt.

Grundsätzlich ist im Rahmen der Nutzenbewertung die Vorlage und Aufbereitung von Daten zu allen zugelassenen 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. Bei der Bewertung ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Dosierung in den Studien nicht patientenindividuell titriert wurde. Die Patienten wurden stattdessen schrittweise über 14 Tage auf die vorgesehene Dosierung (10 oder 20 mg/kg/d) auftitriert.

Mortalität

In den Studien 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, Absencen.

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 anhand der medianen Veränderung gegenüber Baseline ergab einen ähnlichen, jedoch nicht statistisch signifikanten Effekt. Für die Dosierung von 20 mg/kg/d ergaben sich statistisch signifikante Effekte ausschließlich in der Sensitivitätsanalyse.

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 10 mg/kg/d Cannabidiol. Unter 20 mg/kg/d zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Cannabidiol in der Reduktion um 25 %, 50 % und 75 %, sowie in der Auswertung als Anstieg in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle (Auswertung jeweils in der Metaanalyse). In der Analyse des Endpunkts der Veränderung nicht-konvulsiver Anfälle (alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absencen) wurden

nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die bereits zur Baseline nicht-convulsive 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 den Studien sowohl in konvulsiver als auch in nicht-convulsiver Form bei einigen Patienten auf. Statistisch signifikante Unterschiede sind nicht zu beobachten.

Hospitalisierungen

Krankenhausaufenthalte, die nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren, wurden als epilepsiebedingte Hospitalisierungen erfasst. Unter der Behandlung mit 10 mg/kg/d Cannabidiol zeigten sich bei 6 Studienteilnehmenden epilepsiebedingte Hospitalisierungen, unter Placebo bei 2 Studienteilnehmenden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant. Unter 20 mg/kg/d Cannabidiol wurden 5 (GWEP1424) bzw. 2 (GWEP1332 B) Patienten epilepsiebedingt hospitalisiert gegenüber 0 bzw. 2 Patienten unter Placebo. Der Unterschied ist in der Metaanalyse nicht statistisch signifikant.

Die erhobenen Daten wurden post-hoc bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht-epilepsiebedingt eingeschätzt werden konnte. Die unbereinigten Daten ergaben zunächst 5 hospitalisierte Patienten in der Studie GWEP1332 Teil B, was gegenüber Placebo (0 Patienten) zu einem statistisch signifikanten Effekt führte. Es verbleiben Unsicherheiten, da die Kriterien für die Bereinigung nicht beschrieben wurden und ob die Bereinigung in beiden Studien gleich erfolgte.

Globaler Betreuer-Eindruck (CGI-C)

Der Gesamteindruck des Gesundheitszustands wurde in den Studien 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 zeigen sich zu Studienende statistisch signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands unter Cannabidiol (für beide Dosierungen) gegenüber dem Placebo-Arm. Die Ergebnisse zum Responderkriterium „Verschlechterung“ zu Studienende zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Lebensqualität

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 den Studien wurden die Daten zur Baseline als auch zum Behandlungsende erhoben. Dabei ergibt sich weder in den 16 Subskalen noch in der Gesamtskala ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung von Baseline zu Behandlungsende zwischen den Behandlungsgruppen. Einzig

zeigt sich unter 20 mg/kg/d Cannabidiol ein statistisch signifikanter Unterschied im Item „Körperliche Einschränkungen“ in der Studie GWEP1424, wobei die Irrelevanz bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen (per Hedge's *g*) nicht ausgeschlossen werden kann. 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 ergibt sich ausschließlich in Studie GWEP1332 Teil B zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cannabidiol in der Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Für den Endpunkt schwere UE lagen keine geeigneten Daten vor, da in den Studien keine einheitliche Definition in Abhängigkeit des Schweregrads vorgenommen wurde. Unter 20 mg/kg/d Cannabidiol traten statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen als unter Placebo auf. In der Betrachtung der UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ zeigt sich unter 10 mg/kg/d Cannabidiol nur für das Ereignis Pneumonie (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cannabidiol, unter 20 mg/kg/d für UE aus den Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen, Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen in den einzelnen Studien. Unter 20 mg/kg/d zeigt sich darüber hinaus für das schwerwiegende UE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Nachteil.

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 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 in diesem Anwendungsgebiet klinisch relevanten Endpunkte Häufigkeit konvulsiver Anfälle und Reduktion konvulsiver Anfälle um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil von Cannabidiol gegenüber Placebo, für die Dosierung von 20 mg/kg/d darüber hinaus für die Reduktion um 25 % und um 50 % und für den Anstieg $> 0\%$. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, beurteilt durch den Betreuer mittels CGI-C, unterstützen das Ergebnis: In den Cannabidiol-Armen 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 und relevanten Vor- oder Nachteile von Cannabidiol in den Auswertungen des QOLCE-Fragebogens. In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insbesondere statistisch signifikante Nachteile in der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE unter 20 mg/kg/d Cannabidiol.

Diese Nachteile, die sich ausschließlich unter der Dosierung von 20 mg/kg/d gezeigt haben, werden nicht als ausreichend für eine Herabstufung der als beträchtlich eingeschätzten Vorteile in der Kategorie Morbidität betrachtet. Insbesondere ist davon auszugehen, dass das Risiko für das Auftreten derartiger negativer Effekte im Versorgungsalltag durch eine gemäß Zulassung vorgesehene individuelle Dosistitration, die in den Studien nicht abgebildet wurde, reduziert werden kann.

Aussagekraft der Nachweise

Die fachinformationskonforme Teilpopulation (Kombination mit Clobazam) war nicht a priori geplant und auch nicht stratifiziert randomisiert. Unsicherheiten entstehen auch durch das feste Dosierungsschema in den Studien, die die vorgesehene patientenindividuelle Titration nicht abbildet, und die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertenden Studiendauer. Zudem wurden keine Daten zu erwachsenen Patienten vorgelegt.

Cannabidiol hemmt über die Inhibition von Cytochrom P 450 2C19 den Abbau des aktiven Metaboliten des Benzodiazepins Clobazam, der eine Halbwertszeit von ca. 79 Stunden hat (Fachinformation Frisium, Stand November 2020); zudem besteht eine pharmakogenetisch bedingte Variabilität der Aktivität von CYP2C19 mit bis zu 25 % langsamen („poor“) und intermediären bzw. 20 % schnellen („ultra-rapid“) Metabolisierern unter Kaukasiern (siehe <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2012/07/portrat-eines-enzym-cyp2c19.html#>). Auch vor diesem Hintergrund wird die Studiendauer von 14 Wochen insgesamt als kurz und die Größe der bewertungsrelevanten Studienpopulation als relativ klein angesehen, wodurch die Aussagekraft der vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und Toxizität von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als eingeschränkt einzuschätzen ist.

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels „Epidyolex“ mit dem Wirkstoff Cannabidiol aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 02.04.2020.

Epidyolex wurde als Orphan Drug für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut- oder dem Dravet-Syndrom zugelassen.

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der RCT GWEP1424 (für eine Cannabidiol-Dosierung von 10 mg/kg/d) und der RCTs GWEP1424 und GWEP1332 B (20 mg/kg/d) vor, in denen Cannabidiol mit Placebo verglichen wurde. Die Daten zur 20-mg-Dosierung wurden metaanalytisch zusammengefasst.

In den Studien traten keine Todesfälle auf.

Für die Häufigkeit konvulsiver Anfälle und die Reduktion konvulsiver Anfälle um 75 %, bei 20 mg/kg/d auch für die Reduktion um 25 % und 50 %, sowie bei 20 mg/kg/d für den Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle, zeigten sich statistisch signifikante und relevante Vorteile von Cannabidiol. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand (CGI-C) unterstützen das Ergebnis.

In der Lebensqualität ergaben sich keine relevanten Unterschiede (QOLCE-Fragebogen).

Bei den Nebenwirkungen ergaben sich Nachteile in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter 20 mg/kg/d Cannabidiol. Es ist davon auszugehen, dass das Risiko für das Auftreten derartiger negativer Effekte im Versorgungsalltag durch eine gemäß Zulassung vorgesehene individuelle Dosistitration, die in den Studien nicht abgebildet wurde, reduziert werden kann.

Unsicherheiten verbleiben aufgrund der Studiendauer, die im vorliegenden Anwendungsgebiet und vor dem Hintergrund der möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Cannabidiol mit Clobazam als kurz anzusehen ist, der kleinen Studienpopulation, und dadurch, dass eine patientenindividuelle Titration in den Studien nicht abgebildet wurde. Die fachinformationskonforme Teilpopulation (Kombination mit Clobazam) war nicht a priori

geplant und auch nicht stratifiziert randomisiert. Es wurden keine Daten zu erwachsenen Patienten vorgelegt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 1.100 – 3.100) 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 Routinedatenanalyse 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: 11. Dezember 2020):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

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 Bevölkerung“² 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 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	1.460 x 20 mg

² Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: www.gbe-bund.de

³ Gerundetes Zwischenergebnis

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	1.256,39 €	1,77 €	0,00 €	1.254,62 €
Clobazam Suspension	150 ml	86,69 €	1,77 €	3,59 €	81,33 €
Clobazam Tabletten ⁴	50	23,65 €	1,77 €	0 €	21,88 €

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

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 15. Oktober 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cannabidiol beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2021 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 Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Februar 2021 statt.

⁴ Festbetrag

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 11. März 2021 vorgelegt.

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 Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. März 2021 16. März 2021 30. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken