

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Cannabidiol (neues Anwendungsgebiet: Krampfanfälle im
Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre, adjuvante
Behandlung)

Vom 4. November 2021

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 und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12

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 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Cannabidiol ist der 15. Mai 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 14. Mai 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cannabidiol zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre 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 16. August 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 G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments 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.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cannabidiol (Epidyolex) gemäß Fachinformation

Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Für Cannabidiol im Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) besteht ein 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 zulassungsbegründenden, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie GWEP1521 vor. In diese Studie wurden Patientinnen und Patienten mit Tuberöser Sklerose im Alter von 1 bis 65 Jahren eingeschlossen, deren Krampfanfälle mit der aktuellen antiepileptischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert sind. Es mussten innerhalb einer Baseline-Periode von 28 Tagen mindestens 8 TSC-assoziierte Anfälle auftreten. Für die Nutzenbewertung ist grundsätzlich nur diejenige Studienpopulation relevant, die im zugelassenen Anwendungsgebiet adressiert wird. Die Zulassung besteht für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, wohingegen in der Studie auch Kinder im Alter von 1 Jahr eingeschlossen wurden. Daten dazu, wie viele Kinder unter 2 Jahren eingeschlossen wurden, liegen nicht vor.

Die Studienteilnehmenden wurden im Verhältnis 2:2:1:1 in die zwei Behandlungsarme mit Cannabidiol in den Dosierungen 25 mg/kg/d und 50 mg/kg/d bzw. in zwei Placeboarme (entsprechend einer Dosierung von 25 mg/kg/d bzw. 50 mg/kg/d) randomisiert, wobei die begleitenden Antiepileptika vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil gehalten werden und während des gesamten verblindeten Studienzeitraums stabil bleiben mussten. Die Charakteristika der randomisierten Studienpopulation waren insgesamt balanciert zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Nutzenbewertung sind nur der Studienarm mit der zulassungskonformen Dosierung von 25 mg/kg/d (N = 75) und die Placeboarme (gesamt N = 76; jeweils ITT-, identisch mit der Safety-Population) relevant; für die Auswertung wurden die beiden Placeboarme zusammengefasst.

Die Dosierung von 25 mg/kg/d entspricht dabei der empfohlenen Höchstdosis gemäß Zulassung, nach der eine individuelle Titration der Erhaltungsdosis im Bereich zwischen 10 und 25 mg/kg/d unter Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos erfolgt.

Grundsätzlich ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individuelle Therapiegestaltung im Rahmen der Möglichkeiten der zugelassenen Dosierungen unter Abwägung von Wirkung und Nebenwirkungen erforderlich. Daten zu Dosierungen von 25 mg/kg/d sind deshalb für die Nutzenbewertung relevant. Bei der Bewertung ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Dosierung in der Studie nicht patientenindividuell titriert wurde. Die Patientinnen und Patienten wurden stattdessen schrittweise um 5 mg pro kg alle 2 Tage auf die vorgesehene Dosierung (25 mg/kg/d) eingestellt.

Die doppelt verblindete Studienphase beinhaltete eine Behandlungsphase von insgesamt 16 Wochen (4-wöchige Tritrationsphase plus 12-wöchige Erhaltungsphase).

Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Studienteilnehmenden die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortsetzen. Die Extensionsstudie wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie keine Vergleichsgruppe umfasst und Cannabidiol in nicht-zulassungskonformen Dosierungen bis 50 mg/kg/d eingesetzt wird.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der auswertbaren patientenrelevanten Endpunkte der Studie diskutiert.

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle und weiterer epileptischer Anfälle

Die Anfälle wurden täglich von der Patientin / vom Patienten oder der betreuenden Person per *Interactive Voice Response System* (IVRS) erfasst und klassifiziert, wobei ein entsprechendes Training angeboten wurde.

Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung immer durch dieselbe Person erfolgen. Die Anfälle wurden folgenden Typen zugeordnet: TSC-assoziierte Anfälle (fokal-motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung, fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung, fokale Anfälle, die sich zu bilateralen generalisierten konvulsiven Anfällen und generalisierten Krampfanfällen [tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch] entwickelten) und weitere Anfälle (Absenzen, myoklonische Anfälle, partiell sensorische Anfälle und infantile oder epileptische Spasmen).

Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Cannabidiol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle im Vergleich zu Baseline um insgesamt 30 %. Die Häufigkeit aller Anfälle insgesamt war ebenfalls statistisch signifikant reduziert, nicht jedoch die Häufigkeit der weiteren Anfälle. Zusätzlich zu den Gruppenunterschieden werden Responderanalysen herangezogen. Es wurden Responderanalysen für die Kriterien Anfallsreduktion um mindestens 25 %, 50 %, 75 % und 100 %, sowie Anstieg der Anfallshäufigkeit durchgeführt. Hier ergab sich für Responder mit einer Reduktion von $\geq 75\%$ in der Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle und in der Häufigkeit aller Anfälle jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Cannabidiol.

Status epilepticus

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

Hospitalisierungen

Krankenhausaufenthalte, die nach Ansicht des Prüfpersonals epilepsiebedingt waren, wurden als epilepsiebedingte Hospitalisierungen erfasst. Unter der Behandlung Cannabidiol zeigten sich bei 8 Studienteilnehmenden epilepsiebedingte Hospitalisierungen, unter Placebo bei einem Studienteilnehmenden. Eine statistische Auswertung liegt nicht vor.

Globaler Betreuer-Eindruck (CGI-C) Globaler Eindruck der Veränderung (CGI-C/SGI-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 die betreuende Person ist das Instrument im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist zwar die Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten zu ihrem Krankheitszustand für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, im vorliegenden Anwendungsgebiet kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund kognitiver Einschränkungen, und teilweise aufgrund des jungen Patientenalters, dazu nicht in der Lage ist.

Ein kleiner Teil der Studienteilnehmenden (n=6 des Behandlungsarms und n=4 des Placeboarms) beantwortete darüber hinaus die patientenberichtete Version des Instruments Subject Global Impression (SGI-C).

Aufgrund der geringen Fallzahl wird die Auswertung des SGI-C als separater Endpunkt zwar nicht als aussagekräftig angesehen, allerdings kann die Selbsteinschätzung ergänzend über die kombinierte Auswertung von CGI-C und SGI-C Berücksichtigung finden. Für die Nutzenbewertung wird daher die separate Auswertung der CGI-C herangezogen und die kombinierte CGI-C/SGI-C-Auswertung ergänzend betrachtet. Es zeigen sich zu Studienende statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands unter Cannabidiol gegenüber dem Placebo-Arm. Das Ergebnis zum Responderkriterium „Verschlechterung“ zu Studienende fiel nicht statistisch signifikant aus.

Verhalten

Verhaltens- und emotionale Symptome wurden mittels der fremdbewertenden Achenbach-Verhaltens-Checklisten erfasst. Die beiden Skalen für Kinder (Child Behavior Checklist, CBCL) und die Skala für Erwachsene (Adult Behavior Checklist, ABCL) enthalten jeweils verschiedene Syndromskalen zur Internalisierung, Externalisierung, Schlaf- und anderen Problemen, und eine Gesamtskala. Es liegen umfangreiche Angaben zur Reliabilität und Validität vor, jedoch keine ausreichenden Daten zur Änderungssensitivität oder zu klinischen Relevanzschwellen.

Für die Nutzenbewertung werden diejenigen Subskalen betrachtet, bei denen eine Rücklaufquote von mindestens 70 % erreicht wurde. In keiner der Subskalen oder Gesamtwerte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertung der Veränderung des Mittelwertes gegenüber Baseline.

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 der Studie wurden die Daten zur Baseline als auch zum Behandlungsende erhoben. Relevant ist die Teilpopulation der Studienteilnehmenden unter 18 Jahren. Es ist dabei unklar, wie viele Ergebnisse zu Personen unter 4 Jahren in die Analyse eingingen.

Einzig in der Subskala „Körperliche Einschränkungen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cannabidiol, wobei die Irrelevanz bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen (per Hedge's g) nicht ausgeschlossen werden kann. Die weiteren Subskalen sowie die Gesamtskala zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Veränderung von Baseline zu Behandlungsende zwischen den Behandlungsgruppen. Die Rücklaufquoten der Subskalen Erinnerung, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten, Wohlbefinden und soziale Interaktion lagen in beiden Behandlungsarmen unterhalb von 70 %, sodass diese Subskalen nicht für die Bewertung herangezogen werden können.

Nebenwirkungen

In den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und in den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Cannabidiol zu beobachten.

In der Betrachtung der UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ zeigt sich unter Cannabidiol in der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und in der Systemorganklasse „Untersuchungen“ statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cannabidiol.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Cannabidiol zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose liegen Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die mit der gemäß Zulassung möglichen Höchstdosis von 25 mg/kg/d behandelt wurden.

Es ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität zeigte sich für die in diesem Anwendungsgebiet klinisch relevanten Endpunkte Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle, die Häufigkeit der Anfälle gesamt sowie die Reduktion TSC-assoziiierter Anfälle und Reduktion aller Anfälle jeweils um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil von Cannabidiol gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Behandlung mit weiteren Antiepileptika). Das Ergebnis zum Gesundheitszustand, beurteilt durch den Betreuer mittels CGI-C, unterstützt das Ergebnis: Im Cannabidiol-Arm wurde signifikant häufiger eine Verbesserung des Gesundheitszustands notiert. Für die weiteren bewertungsrelevanten Morbiditätsendpunkte (weitere Anfälle, Status epilepticus, Verhalten) zeigen sich keine relevanten Effekte.

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 SUE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE unter Cannabidiol.

Durch das feste Dosierungsschema in der Studie, mit dem alle Studienteilnehmenden mit der Höchstdosis behandelt werden und nicht wie gemäß Zulassung vorgesehen patientenindividuell auf eine wirksame Dosis im Bereich zwischen 10 und 25 mg/kg/d eingestellt werden, können die beobachteten Effekte nicht abschließend für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für die bei den Nebenwirkungen beobachteten Effekte ist zwar davon auszugehen, dass es sich aufgrund der verwendeten Höchstdosis um eine Überschätzung der Nachteile von

Cannabidiol handelt. Das Risiko für das Auftreten negativer Effekte kann mutmaßlich im Versorgungsalltag durch eine gemäß Zulassung vorgesehene individuelle Dosistitration, die in der Studie nicht abgebildet wurde, reduziert werden. Die beobachteten Vorteile in der Kategorie Morbidität lassen jedoch keinen Schluss zur tatsächlichen Ausprägung des Effekts bei individueller Dosierung unter Abwägung zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit zu.

Da zudem keine Daten zu weiteren Dosierungen im zugelassenen Dosisbereich, beispielsweise zur Dosis von 10 mg/kg/d vorliegen, kann auch keine Abschätzung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung für diesen Bereich erfolgen.

Insgesamt besteht ein Zusatznutzen, der aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage jedoch nicht quantifizierbar ist.

Aussagekraft der Nachweise

Unsicherheiten entstehen auch durch das feste Titrationsschema in der Studie, die das gemäß Zulassung vorgesehene Vorgehen nicht abbildet: Anstelle einer wöchentlichen Erhöhung um 5 mg/kg/d wurde die Dosiserhöhung in der Studie in deutlich kürzeren Abständen von jeweils zwei Tagen vorgenommen.

Darüber hinaus wird die Behandlungsdauer inklusive Titrationsphase von 16 Wochen für das vorliegende Anwendungsgebiet als eher kurz bewertet.

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 Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes des Orphan-Arzneimittels Epidyolex mit dem Wirkstoff Cannabidiol. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.“

Es liegen Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie GWEP1521 mit Patient:innen im Alter von 1 – 65 Jahren vor, in der Cannabidiol mit Placebo verglichen wurde, jeweils als Zusatz zu weiteren Antiepileptika. Für die Nutzenbewertung sind der Studienarm mit der zulassungskonformen Dosierung von 25 mg/kg/d und die zusammengefassten Placeboarme relevant. Für weitere Dosierungen im zugelassenen Bereich (10 – 25 mg/kg/d) liegen keine Daten vor.

In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität zeigte sich für die in diesem Anwendungsgebiet klinisch relevanten Endpunkte Häufigkeit TSC-assoziiertes Anfälle, die Häufigkeit der Anfälle gesamt sowie die Reduktion TSC-assoziiertes Anfälle und Reduktion aller Anfälle jeweils um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil von Cannabidiol. Das Ergebnis zum Gesundheitszustand, beurteilt durch die Betreuer:innen mittels CGI-C, unterstützt das Ergebnis

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

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insbesondere statistisch signifikante Nachteile in der Gesamtrate der SUE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE unter Cannabidiol.

Durch das feste Dosierungsschema in der Studie, mit dem alle Studienteilnehmenden mit der Höchstdosis behandelt werden, und nicht wie gemäß Zulassung vorgesehen patientenindividuell auf eine wirksame Dosis im Bereich 10 – 25 mg/kg/d eingestellt werden, können die genannten Ergebnisse nicht abschließend für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Unsicherheiten entstehen auch durch das Titrationsschema in der Studie, die das gemäß Zulassung vorgesehene Vorgehen nicht abbildet, und die für das vorliegende Anwendungsgebiet als eher kurz bewertete Studiendauer.

Insgesamt besteht ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage jedoch nicht quantifizierbar ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (ca. 500 – 2 700) 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. Zudem bleibt unberücksichtigt, dass im Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren umfasst sind. Insgesamt ist bei der Obergrenze von einer Überschätzung auszugehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer alternativ vorgeschlagene Obergrenze von 1727 Patientinnen und Patienten wird ebenfalls als unsicher und aufgrund ausschließlicher Berücksichtigung ambulante Daten potenziell unterschätzt angesehen.

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: 29. September 2021):

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 Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Durch eine Kombination von Cannabidiol mit weiteren Antiepileptika können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen können. Die Patientin bzw. der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Wenn bei einer Kombination mit Clobazam 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. Oktober 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/Patientin bzw. 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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cannabidiol	kontinuierlich, 2 x 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.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
minimale Dosierung 2-jähriges Kind					
Cannabidiol (100mg/ml)	70 mg (=5mg/kg)	140 mg	2 x 70 mg	365	5,1 x 100 ml
maximale Dosierung Erwachsener					
Cannabidiol (100mg/ml)	960 mg (=12,5mg/kg)	1.920 mg (25 mg/kg)	2 x 960 mg	365	70,1 x 100 ml

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cannabidiol (100mg/ml)	100 ml	1 256,39 €	1,77 €	0,00 €	1 254,62 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cannabidiol beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. August 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 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 13. Oktober 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 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	21. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Oktober 2021 19. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken