

Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam)

Beschluss vom: 15. April 2021
In Kraft getreten am: 15. April 2021
BAnz AT 18.05.2021 B1

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. September 2019):

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

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

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Cannabidiol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Cannabidiol:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Studie GWEP1414: RCT; 14 Wochen. Relevante Teilpopulationen: Cannabidiol 10 mg/kg/d und 20 mg/kg/d in Kombination mit Clobazam.

Studie GWEP1423: RCT; 14 Wochen. Relevante Teilpopulation: Cannabidiol 20 mg/kg/d in Kombination mit Clobazam.

Mortalität

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Gesamtmortalität					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	35	0	37	0	–
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	38	0	37	0	–
GWEP1423	41	0	43	0	–

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

Morbidität

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo ^a			Cannabidiol vs. Placebo
	n/ N	Baseline Median [Q1; Q3]	% Ver- änderung Median [Q1; Q3]	n/ N	Baseline Median [Q1; Q3]	% Ver- änderung Median [Q1; Q3]	Mediandifferenz [95%-KI] p-Wert
Häufigkeit konvulsiver Anfälle^b							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1414	37/ 37	98,9 [54,0; 223,1]	-45,4 [-65,8; -23,8]	37/ 37	103,0 [54,3; 175,7]	-26,5 [-39,0; -13,2]	-19,6 [-33,5; -4,5] 0,0164
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1414	36/ 36	93,0 [49,2; 138,1]	-54,2 [-80,9; -27,1]	37/ 37	103,0 [54,3; 175,7]	-26,5 [-39,0; -13,2]	-27,5 [-42,6; -11,6] 0,0013
GWEP1423	42/ 42	75,7 [30,0; 117,8]	-60,2 [-88,3; -29,8]	42/ 42	129,9 [64,7; 230,8]	-29,7 [-50,2; 6,3]	-34,1 [-50,2; -16,1] 0,0004
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle^c							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1414	21/ 37	61,8 [12,6; 110,1]	-78,2 [-86,3; -42,9]	32/ 37	27,4 [8,9; 92,9]	-30,4 [-75,4; 1,4]	-32,6 [-59,9; -1,2] 0,039
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1414	26/ 36	52,0 [8,4; 134,1]	-88,2 [-97,2; -51,6]	32/ 37	27,4 [8,9; 92,9]	-30,4 [-75,4; 1,4]	-40,4 [-66,7; -8,7] 0,005
GWEP1423	35/ 42	62,0 [7,2; 165,0]	-63,3 [-94,1; -39,9]	32/ 42	58,5 [17,7; 156,1]	-20,6 [-70,1; 15,1]	-38,1 [-63,1; -10,6] 0,0035
Häufigkeit Anfälle gesamt							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1414	37/ 37	150,5 [81,3; 333,2]	-46,3 [-64,8; -24,3]	37/ 37	138,1 [86,0; 270,0]	-26,4 [-42,4; -2,9]	-22,2 [-37,3; -7,4] 0,0049
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1414	36/ 36	139,3 [77,2; 269,3]	-58,5 [-80,9; -34,3]	37/ 37	138,1 [86,0; 270,0]	-26,4 [-42,4; -2,9]	-33,2 [-47,0; -18,1] 0,0001
GWEP1423	42/ 42	126,2 [69,5; 337,6]	-57,1 [-83,5; -30,9]	42/ 42	187,1 [107,6; 446,2]	-19,2 [-47,3; 2,0]	-36,4 [-51,8; -20,2] <0,0001
<p>a) Die beiden Studienarme Placebo 10mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.</p> <p>b) beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle</p> <p>c) Beinhalten alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absenzen. Nur Patienten mit berichteten nicht-konvulsiven Anfällen zur Baseline.</p>							
<p>Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; Q = Quartil</p>							

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle^b					
Reduktion ≥ 25 %					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	27 (73,0)	37	20 (54,1)	1,35 [0,95; 1,93] 0,0529
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	28 (77,8)	37	20 (54,1)	1,44 [1,02; 2,03] 0,0319
GWEP1423	42	32 (76,2)	42	22 (52,4)	1,45 [1,04; 2,02] 0,0171
Metaanalyse					1,44 [1,14; 1,83] 0,0027
Reduktion ≥ 50 %					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	18 (48,7)	37	7 (18,9)	2,62 [1,23; 5,56] 0,0065
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	20 (55,6)	37	7 (18,9)	2,99 [1,42; 6,29] 0,0023
GWEP1423	42	23 (54,8)	42	11 (26,2)	2,10 [1,20; 3,68] 0,0026
Metaanalyse					2,39 [1,53; 3,73] 0,0001
Reduktion ≥ 75 %					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	5 (13,5)	37	1 (2,7)	5,00 [0,61; 40,75] 0,1268
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	10 (27,8)	37	1 (2,7)	10,28 [1,39; 76,23] 0,0064
GWEP1423	42	12 (28,6)	42	2 (4,8)	6,00 [1,43; 25,19] 0,0005
Metaanalyse					7,20 [2,24; 23,12] 0,0009
Reduktion um 100 %					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	0	37	0	n.b.
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	0	37	0	n.b.

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1423	42	0	42	0	n.b.
Metaanalyse					-
Anstieg (> 0%) der Häufigkeit konvulsiver Anfälle^b					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	6 (16,2)	37	6 (16,2)	0,84 [0,32; 2,18] 0,5606
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	4 (11,1)	37	6 (16,2)	0,60 [0,19; 1,91] 0,3758
GWEP1423	42	6 (14,3)	42	14 (33,3)	0,39 [0,17; 0,91] 0,0244
Metaanalyse					0,45 [0,23; 0,89] 0,0224
Konvulsiver Status epilepticus^b					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	1 (2,7)	37	0	n.b. p = 0,4450
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	1 (2,8)	37	0	n.b. p = 0,2770
GWEP1423	42	1 (2,4)	42	0	n.b. p = 0,2689
Metaanalyse					k.A.
Nicht-konvulsiver Status epilepticus^c					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	1 (2,7)	37	0	k.A. p = 0,1904
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	0	37	0	n.b.
GWEP1423	42	1 (2,4)	42	0	n.b. p = 0,3026
Metaanalyse					k.A.
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	5 (13,5)	37	4 (10,8)	1,01 [0,31; 3,35] 0,9608
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	3 (8,3)	37	4 (10,8)	0,62 [0,14; 2,65] 0,5572

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1423	41	4 (9,8)	42	2 (4,8)	2,05 [0,40; 10,58] 0,2472
Metaanalyse					1,05 [0,35; 3,11] 0,9355
Caregiver Global Impression of Change (CGIC) – Verbesserung^d zu Studienende					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	28 (75,7)	37	17 (46,0)	1,72 [1,18; 2,50] 0,0057
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	28 (77,8)	37	17 (46,0)	1,69 [1,15; 2,50] 0,0040
GWEP1423	42	32 (78,1)	42	13 (31,0)	2,52 [1,56; 4,07] <0,0001
Metaanalyse					1,98 [1,47; 2,69] <0,0001
Caregiver Global Impression of Change (CGIC) – Verschlechterung^e zu Studienende					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	37	3 (8,1)	37	3 (8,1)	0,78 [0,17; 3,52] 0,7459
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	36	3 (8,3)	37	3 (8,1)	0,86 [0,19; 3,94] 0,8521
GWEP1423	41	4 (9,8)	42	8 (19,1)	0,46 [0,15; 1,41] 0,1727
Metaanalyse					0,58 [0,23; 1,42] 0,2294
<p>a) Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.</p> <p>b) beinhaltet jegliche Art eines konvulsiven Anfalls (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert.</p> <p>c) beinhaltet jegliche Art eines nicht-konvulsiven Anfalls (myoklonische, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen), der 30 Minuten oder länger andauert.</p> <p>d) Verbesserung ist definiert als die Punktwerte 1 (sehr stark verbessert), 2 (stark verbessert) und 3 (leicht verbessert) auf der Skala Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck (CGIC).</p> <p>e) Verschlechterung ist definiert als die Punktwerte 7 (sehr stark verschlechtert), 6 (stark verschlechtert) und 5 (leicht verschlechtert) auf der Skala Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck (CGIC).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko</p>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Gesamtraten					
UE					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	35	31 (88,6)	37	28 (75,7)	-
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	38	35 (92,1)	37	28 (75,7)	-
GWEP1423	41	39 (95,1)	43	30 (69,8)	-
SUE					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	35	8 (22,9)	37	4 (10,8)	1,76 [0,58; 5,27] 0,2661
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	38	6 (15,8)	37	4 (10,8)	1,41 [0,41; 4,80] 0,5763
GWEP1423	41	12 (29,3)	43	2 (4,7)	6,73 [1,61; 28,11] 0,0016
Metaanalyse					2,73 [1,08; 6,93] 0,0341
Therapieabbruch aufgrund von UE					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1414	35	1 (2,9)	37	0	3,17 [0,13; 75,24] 0,3173
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1414	38	3 (7,9)	37	0	6,82 [0,36; 127,64] 0,0536
GWEP1423	41	8 (19,5)	43	0	17,81 [1,06; 298,98] 0,0040
Metaanalyse					11,22 [1,47; 85,61] 0,0197
UE mit Inzidenz ≥ 10 % und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen in mindestens einer Studie					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
Ermüdung					
GWEP1414	35	5 (14,3)	37	0	11,61 [0,67; 202,53] 0,0293
Nasopharyngitis					
GWEP1414	35	0	37	5 (13,5)	0,10 [0,01; 1,67] 0,0344
Pneumonie					

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1414	35	4 (11,4)	37	0	9,50 [0,53; 170,25] 0,0477
Erkrankungen des Nervensystems					
GWEP1414	35	19 (54,3)	37	9 (24,3)	2,23 [1,17; 4,23] 0,0095
Somnolenz					
GWEP1414	35	11 (31,4)	37	1 (2,7)	11,63 [1,58; 85,43] 0,0008
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
GWEP1414	38	11 (29,0)	37	9 (24,3)	1,18 [0,55; 2,51] 0,6849
GWEP1423	41	12 (29,3)	43	5 (11,6)	2,52 [0,97; 6,52] 0,0448
Metaanalyse					1,63 [0,78; 3,40] k.A.
Ermüdung					
GWEP1414 ^b	38	6 (15,8)	37	0	12,67 [0,74; 217,13] 0,0240
Untersuchungen					
GWEP1414	38	9 (23,7)	37	6 (16,2)	1,61 [0,63; 4,12] 0,3423
GWEP1423	41	14 (34,2)	43	4 (9,3)	3,29 [1,18; 9,21] 0,0109
Metaanalyse					2,23 [1,11; 4,48] k.A.
Erkrankungen des Nervensystems					
GWEP1414	38	26 (68,4)	37	9 (24,3)	2,84 [1,57; 5,13] 0,0002
GWEP1423	41	24 (58,5)	43	13 (30,2)	1,99 [1,18; 3,36] 0,0156
Metaanalyse					2,33 [1,57; 3,45] k.A.
Somnolenz					
GWEP1414	38	15 (39,5)	37	1 (2,7)	14,61 [2,03; 105,04] 0,0001
GWEP1423	41	9 (22,0)	43	7 (16,3)	1,29 [0,52; 3,23] 0,6382
Metaanalyse					3,69 [0,35; 38,82] k.A.
Sedierung					

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1423 ^c	41	7 (17,1)	43	1 (2,3)	7,34 [0,94; 57,09] 0,0247
Psychiatrische Erkrankungen					
GWEP1414	38	10 (26,3)	37	2 (5,4)	3,73 [0,087; 16,03] 0,0441
GWEP1423	41	12 (29,3)	43	5 (11,6)	2,54 [0,98; 6,58] 0,0442
Metaanalyse					2,85 [1,28; 6,32] k.A.
Erkrankungen der Niere und der Harnwege					
GWEP1423 ^c	41	5 (12,2)	43	0	11,52 [0,66; 202,03] 0,0278
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
GWEP1414	38	7 (18,4)	37	5 (13,5)	1,42 [0,50; 4,03] 0,4946
GWEP1423	41	13 (31,7)	43	6 (14,0)	2,30 [0,97; 5,45] 0,0336
Metaanalyse					1,89 [0,97; 3,68] k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
GWEP1414	38	7 (18,4)	37	1 (2,7)	7,36 [0,96; 56,38] 0,0222
GWEP1423	41	8 (19,5)	43	2 (4,7)	4,07 [0,92; 18,00] 0,0469
Metaanalyse					5,00 [1,51; 16,62] k.A.
Ausschlag					
GWEP1414	38	4 (10,5)	37	1 (2,7)	4,67 [0,55; 39,42] 0,1177
GWEP1423	41	5 (12,2)	43	0	11,52 [0,66; 202,03] 0,0278
Metaanalyse					6,45 [1,17; 35,67] k.A.
SUE mit Inzidenz \geq 5 % und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen in mindestens einer Studie					
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
GWEP1423 ^c	41	5 (12,2)	43	1 (2,3)	5,24 [0,64; 42,99] 0,0456
Akute respiratorische Insuffizienz					
GWEP1423 ^c	41	3 (7,3)	43	0	7,33 [0,39; 137,73] 0,0460

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
a) Die beiden Studienarme Placebo 10mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1414 wurden gepoolt. b) Keine Angaben für die Studie GWEP1423. c) Keine Angaben für die Studie GWEP1414.					
Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse					

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

Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom

ca. 2.600 – 22.700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Epidyolex (Wirkstoff: Cannabidiol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Dezember 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Cannabidiol	70.522,19 €
Clobazam	638,90 €
gesamt	71.161,09 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt