



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Beschluss vom: 15. April 2021/5. Oktober 2023

gültig bis: unbefristet

In Kraft getreten am: 15. April 2021/5. Oktober 2023

BAnz AT 01.06.2021 B3/BAnz AT 22.01.2024 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. September 2019):

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

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

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Cannabidiol:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Anfallsreduktion und in der Verbesserung des Gesundheitszustands.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter 20 mg/kg pro Tag.
<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 GWEP1424: RCT; 14 Wochen. Relevante Teilpopulationen: Cannabidiol 10 mg/kg/d und 20 mg/kg/d in Kombination mit Clobazam.

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

Mortalität

Endpunkt	Cannabidiol		Placebo		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Gesamt mortalität					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	44	0	41	0	-
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	41	0	41	0	-

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

GWEP1332 B	40	0	38	0	-
------------	----	---	----	---	---

Morbidität

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

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo ^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^c (Sensitivitätsanalyse)							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	45/ 45	13,1 (6,0; 31,2)	-58,1 (-81,8; -14,7)	41/ 41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-18,55 [-34,15; 0,72] 0,056
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	40/ 40	9,6 (7,0; 22,0)	-57,8 (-75,0; -42,1)	41/ 41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-22,82 [-38,43; -6,16] 0,0098
GWEP1332 B	40/ 40	10,8 (6,0; 26,0)	-45,0 (-73,0; -14,2)	38/ 38	15,9 (7,0; 35,7)	-9,9 (-49,6; 31,0)	-31,83 [-55,88; -10,21] 0,0064
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle^d							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	34/ 45	9,7 (6,0; 82,0)	-78,8 (-95,2; -34,1)	32/ 41	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; -11,3)	-21,72 [-37,42; 0,47] 0,0823
Cannabidiol 20 mg/kg/d							

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
GWEP1424	28/ 40	22,0 (5,4; 272,4)	-71,4 (-84,8; 37,6)	32/ 41	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; -11,3)	-10,53 [-32,65; 9,52] 0,3055
GWEP1332 B	22/ 40	12,1 (2,6; 126,0)	-37,1 (-95,6; -13,7)	25/ 38	67,6 (14,0; 439,5)	-34,7 (-97,5; -0,7)	0,00 [-38,03;31,59] 0,8639
Häufigkeit Anfälle gesamt							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	45/ 45	23,0 (10,4; 100)	-60,0 (-88,1; -36,1)	41/ 41	46,0 (13,0; 193)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-22,90 [-37,22; -6,31] 0,0057
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	40/ 40	26,6 (10,5; 215,5)	-55,3 (-73,2; -39,9)	41/ 41	46,0 (13,0; 192,7)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-18,29 [-34,98; -3,83] 0,0184
GWEP1332 B	40/ 40	22,6 (10,0; 119,7)	-39,5 (-79,7; -7,9)	38/ 38	41,5 (14,0; 417,1)	-8,1 (-44,6; 21,1)	-24,52 [-55,34; -2,58] 0,0224
<p>a) Die beiden Studienarme Placebo 10mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.</p> <p>b) negativ-binomial-Modell-</p> <p>c) beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.</p> <p>d) Beinhalten alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absencen. Nur Patienten mit berichteten nicht-krampfbildenden Anfällen zur Baseline.</p>							
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; Q = Quartil							

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					
Reduktion ≥ 25 %					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	31 (68,9)	41	24 (58,5)	1,09 [0,78; 1,51] 0,3325
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	34 (85,0)	41	24 (58,5)	1,39 [1,03; 1,87] 0,0098

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1332 B	40	26 (65,0)	38	16 (42,1)	1,53 [0,99; 2,35] 0,0489
Metaanalyse					1,43 [1,12; 1,83] 0,0040

Reduktion ≥ 50 %					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	25 (55,6)	41	15 (36,6)	1,51 [0,95; 2,42] 0,0599
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	25 (62,5)	41	15 (36,6)	1,70 [1,07; 2,71] 0,0145
GWEP1332 B	40	19 (47,5)	38	9 (23,7)	1,80 [0,93; 3,46] 0,0429
Metaanalyse					1,73 [1,18; 2,53] 0,0046
Reduktion ≥ 75 %					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	16 (35,6)	41	4 (9,8)	3,78 [1,38; 10,4] 0,0042
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	10 (25,0)	41	4 (9,8)	2,64 [0,91; 7,65] 0,0652
GWEP1332 B	40	10 (25,0)	38	5 (13,2)	1,78 [0,68; 4,65] 0,2525
Metaanalyse					2,13 [1,04; 4,33] 0,0381
Reduktion um 100 %					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	2 (4,4)	41	1 (2,4)	1,98 [0,18; 21,43] 0,5747
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	2 (5,0)	41	1 (2,4)	1,79 [0,17; 18,90] 0,6312
GWEP1332 B	40	3 (7,5)	38	0	6,66 [0,36; 124,77] 0,1255
Metaanalyse					3,00 [0,48; 18,82] 0,2412
Anstieg > 0%					

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	k.A.	41	9 (22,0)	0,66 [0,27; 1,61] 0,3775
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	4 (10,0)	41	9 (22,0)	0,42 [0,14; 1,25] 0,1227
GWEP1332 B	40	7 (17,5)	38	16 (42,1)	0,40 [0,19; 0,85] 0,0145
Metaanalyse					0,41 [0,22; 0,76] 0,0046
Konvulsiver Status epilepticus^b					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	2 (4,4)	41	4 (9,8)	k.A. p = 0,3102
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	5 (12,5)	41	4 (9,8)	k.A. p = 0,7767
GWEP1332 B	40	1 (2,5)	38	0	k.A. p = 0,3172
Metaanalyse					k.A.
Nicht-konvulsiver Status epilepticus^c					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	3 (6,7)	41	2 (4,9)	k.A. p = 0,7811
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	2 (5,0)	41	2 (4,9)	0,65 [0,10; 4,30] 0,8593
GWEP1332 B	40	1 (2,5)	38	1 (2,6)	k.A. p = 1,0000
Metaanalyse					k.A.
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	6 (13,3)	41	2 (4,9)	2,94 [0,67; 12,85] 0,1591
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	40	5 (12,5)	41	2 (4,9)	3,00 [0,62; 14,62] 0,1694
GWEP1332 B	40	2 (5,0)	38	0 (0)	4,76 [0,24; 95,96]; 0,1501

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Metaanalyse					3,32 [0,82; 13,46]; 0,0930
Caregiver Global Impression of Change (CGIC) – Verbesserung^d zu Studienende^e					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	33 (73,3)	41	17 (41,5)	1,74 [1,17; 2,61] 0,0020

Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	39	30 (76,9)	41	17 (41,5)	1,79 [1,21; 2,67] 0,0010
GWEP1332 B	39	24 (61,5)	37	11 (29,7)	1,85 [1,06; 3,22] 0,0096
Metaanalyse					1,81 [1,31; 2,50]; 0,0003

Caregiver Global Impression of Change (CGIC) – Verschlechterung^f zu Studienende					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	45	1 (2,2)	41	3 (7,3)	0,38 [0,04; 3,31] 0,4105
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	39	4 (10,3)	41	3 (7,3)	1,53 [0,40; 5,82] 0,4687
GWEP1332 B	39	5 (12,8)	37	5 (13,5)	0,96 [0,30; 3,03] 0,9468
Metaanalyse					1,17 [0,49; 2,80] 0,7264

- a) Die beiden Studienarme Placebo 10mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.
b) beinhaltet jegliche Art eines konvulsiven Anfalls (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert.
c) beinhaltet jegliche Art eines nicht-konvulsiven Anfalls (myoklonische, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen), der 30 Minuten oder länger andauert.
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).
e) Auswertung für den Zeitpunkt Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen.
f) Verschlechterung ist definiert als die Punktwerte 7 (sehr stark verschlechtert), 6 (stark verschlechtert) und 5 (leicht verschlechtert) auf der Skala Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck (CGIC).

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta ^a LS-MW (SE)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta ^a LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
QOLCE – Körperliche Aktivität							
Körperliche Einschränkungen							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	41/45 (91)	19,1 (12,6)	-0,66 (1,77)	38/41 (93)	21,3 (14,9)	-2,03 (1,77)	1,38 [-3,55; 6,30] 0,5791
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	29/40 (73)	20,0 (10,3)	3,71 (2,09)	38/41 (93)	21,3 (14,9)	-1,79 (1,81)	5,50 [0,01; 10,98] 0,0494 <i>Hedge's g</i> : 0,49 [0,00; 0,98]
GWEP1332 B	34/40 (85)	24,7 (13,0)	4,01 (2,33)	32/38 (84)	19,3 (13,1)	-0,13 (2,41)	4,14 [-2,58; 10,87] 0,2226
Metaanalyse							0,39 [0,05; 0,74] k.A.
Energie/ Fatigue							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	42/45 (93)	55,7 (18,6)	1,49 (3,46)	39/41 (95)	57,4 (18,1)	1,66 (3,47)	-0,17 [-9,74; 9,40] 0,9716
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	35/40 (93)	53,2 (16,7)	-2,91 (3,73)	39/41 (95)	57,4 (18,1)	2,44 (3,39)	-5,35 [-15,25; 4,54] 0,2844
GWEP1332 B	35/40 (88)	53,9 (21,4)	-4,80 (3,24)	34/38 (90)	50,4 (20,8)	3,88 (3,30)	-8,69 [-17,95; 0,58] 0,0656
Metaanalyse							0,34 [-0,67; -0,01] k.A.
QOLCE – Kognition							
Es liegen keine geeigneten Daten vor.							
QOLCE – Wohlbefinden							
Es liegen keine geeigneten Daten vor.							
QOLCE – Soziale Aktivitäten							
Soziale Interaktion							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	32/45 (71)	46,2 (29,3)	3,99 (6,15)	27/41 (66)	30,9 (27,5)	8,50 (6,59)	-4,52 [-22,43; 13,4] 0,6155

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta ^a LS-MW (SE)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta ^a LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	28/40 (70)	31,4 (29,4)	6,14 (5,15)	27/41 (66)	30,9 (27,5)	8,42 (4,77)	-2,28 [-16,05; 11,50] 0,7414
GWEP1332 B	27/40 (68)	36,9 (30,6)	7,20 (5,14)	27/38 (71)	36,4 (27,2)	5,52 (5,28)	1,68 [-13,13; 16,48] 0,8211
Metaanalyse							-0,01 [-0,39; 0,36]

Soziale Aktivität							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	36/45 (80)	19,1 (21,6)	15,45 (4,56)	36/41 (88)	16,1 (16,1)	8,22 (4,46)	7,23 [-5,37; 19,82] 0,2563
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	33/40 (83)	22,9 (23,4)	6,62 (4,33)	36/41 (88)	16,1 (16,1)	6,60 (3,95)	0,02 [-11,61;11,65] 0,9976
GWEP1332 B	33/40 (83)	21,2 (23,5)	12,11 (4,11)	33/38 (87)	19,7 (20,4)	-1,04 (4,13)	13,15 [1,56; 24,75] 0,0269 <i>Hedge's g</i> : 0,55 [0,06; 1,04]
Metaanalyse							0,27 [-0,08; 0,61]
Stigma							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	30/45 (67)	48,3 (36,5)	14,91 (7,49)	30/41 (73)	42,5 (31,6)	4,91 (7,32)	10,00 [-10,78; 30,79] 0,3391
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	30/40 (75)	40,0 (27,5)	2,20 (6,05)	30/41 (73)	42,5 (31,6)	5,12 (5,70)	-2,92 [-19,34; 13,50] 0,7228
GWEP1332 B	27/40 (68)	51,9 (35,3)	-0,09 (7,20)	31/38 (82)	46,8 (31,5)	12,69 (6,81)	-12,78 [-32,75; 7,20] 0,2051
Metaanalyse							-0,21 [-0,57; 0,15]
QOLCE – Verhalten							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	37/45 (82)	50,3 (11,2)	4,32 (1,86)	32/41 (78)	53,0 (15,7)	0,12 (1,95)	4,20 [-1,09; 9,48] 0,1174
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	34/40 (85)	49,0 (13,4)	1,14 (1,81)	32/41 (78)	53,0 (15,7)	1,22 (1,82)	-0,08 [-5,12; 4,95] 0,9738
GWEP1332 B	32/40 (80)	52,7 (12,7)	-0,30 (2,02)	30/38 (79)	53,5 (14,4)	1,33 (2,11)	-1,64 [-7,55; 4,28] 0,5821

Endpunkt; Studie	Cannabidiol			Placebo			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta ^a LS-MW (SE)	n/N (%)	Baseline MW (SD)	Delta ^a LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
Metaanalyse							-0,07 [-0,42; 0,28]
QOLCE – Allgemeine Gesundheit							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	42/45 (93)	35,7 (28,2)	13,2 (4,75)	41/41 (100)	26,2 (24,3)	10,8 (4,62)	2,34 [-10,69; 15,37] 0,7216
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	36/40 (90)	22,9 (22,7)	14,73 (4,35)	41/41 (100)	26,2 (24,3)	12,14 (3,94)	2,60 [-8,96; 14,15] 0,6556
GWEP1332 B	36/40 (90)	22,2 (23,7)	9,98 (3,77)	35/38 (92)	31,4 (29,3)	3,06 (3,86)	6,93 [-3,83; 17,68] 0,2029
Metaanalyse							0,20 [-0,13; 0,52]
QOLCE – Lebensqualität							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	42/45 (93)	53,0 (27,7)	6,81 (4,36)	41/41 (100)	42,1 (28,7)	3,74 (4,25)	3,06 [-8,90; 15,0] 0,6120
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	35/40 (88)	42,1 (25,6)	6,55 (4,39)	41/41 (100)	42,1 (28,7)	3,81 (3,90)	2,74 [-8,83; 14,30] 0,6384
GWEP1332 B	37/40 (93)	41,9 (24,3)	4,43 (4,25)	34/38 (89)	44,1 (23,1)	0,08 (4,46)	4,35 [-7,98; 16,68] 0,4837
Metaanalyse							0,14 [-0,19; 0,46]
QOLCE – Lebensqualität gesamt							
Cannabidiol 10 mg/kg/d							
GWEP1424	38/45 (84)	45,1 (13,6)	7,43 (1,94)	29/41 (71)	43,9 (11,2)	3,52 (2,14)	3,91 [-1,76; 9,58] 0,1731
Cannabidiol 20 mg/kg/d							
GWEP1424	32/40 (80)	42,6 (14,6)	2,36 (2,12)	29/41 (71)	43,9 (11,2)	3,72 (2,15)	-1,36 [-7,31; 4,59] 0,6488
GWEP1332 B	31/40 (76)	43,9 (13,2)	3,25 (2,18)	30/38 (79)	41,3 (13,5)	4,24 (2,27)	-0,99 [-7,29; 5,30] 0,7533
Metaanalyse							0,10 [-0,45; 0,26]
a) Auswertungszeitraum Studiervisite 8 (Behandlungsende).							
Abkürzungen: k.A. keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.							

Nebenwirkungen

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^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					
GWEP1424	44	40 (90,9)	41	40 (97,6)	-
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	41	38 (92,7)	41	40 (97,6)	-
GWEP1332 B	40	39 (97,5)	38	29 (76,3)	-
SUE					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	44	10 (22,7)	41	7 (17,1)	1,21 [0,53; 2,76] 0,6574
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	41	11 (26,8)	41	7 (17,1)	1,47 [0,64; 3,39] 0,3082
GWEP1332 B	40	8 (20,0)	38	1 (2,6)	7,48 [1,00; 56,04] 0,0158
Metaanalyse					1,87 [0,86; 4,03] 0,1125
Therapieabbruch aufgrund von UE					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
GWEP1424	44	0	41	0	-
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
GWEP1424	41	4 (9,8)	41	0 (0)	9,00 [0,50; 161,98] 0,0440
GWEP1332 B	40	6 (15,0)	38	1 (2,6)	5,02 [0,63; 39,79] 0,0768
Metaanalyse					6,12 [1,14; 32,93] 0,0349
UE mit Inzidenz ≥ 10 % und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen					
Cannabidiol 10 mg/kg/d					
Pneumonie					
GWEP1424	44	5 (11,4)	41	0 (0,0)	10,27 [0,59; 180,05] 0,04
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
GWEP1424	41	14 (34,2)	41	10 (24,4)	1,43 [0,71; 2,85] 0,3291

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1332 B	40	20 (50,0)	38	8 (21,1)	2,77 [1,45; 5,31] 0,0028
Metaanalyse					2,01 [1,05; 3,85] k.A.
Diarrhoe					
GWEP1424	41	9 (22,0)	41	4 (9,8)	2,40 [0,80; 7,19] 0,1110
GWEP1332 B	40	13 (32,5)	38	4 (10,5)	3,45 [1,25; 9,50] 0,0129
Metaanalyse					2,92 [1,39; 6,14] k.A.
Erbrechen					
GWEP1424	41	5 (12,2)	41	3 (7,3)	1,56 [0,40; 6,12] 0,5476
GWEP1332 B	40	8 (20,0)	38	2 (5,3)	4,06 [0,92; 17,88] 0,0472
Metaanalyse					2,42 [0,89; 6,61] k.A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
GWEP1424	41	17 (41,5)	41	14 (34,2)	1,23 [0,70; 2,15] 0,4827
GWEP1332 B	40	17 (42,5)	38	5 (13,2)	3,09 [1,28; 7,47] 0,0060
Metaanalyse					1,82 [0,74; 4,48] k.A.
Ermüdung					
GWEP1424	41	12 (29,3)	41	5 (12,2)	2,43 [0,93; 6,31] 0,0590
GWEP1332 B	40	10 (25,0)	38	1 (2,6)	8,80 [1,19; 64,98] 0,0069
Metaanalyse					3,38 [1,12; 10,20] k.A.
Untersuchungen					
GWEP1424	41	16 (39,0)	41	5 (12,2)	3,30 [1,34; 8,13] 0,0037
GWEP1332 B	40	14 (35,0)	38	5 (13,2)	2,77 [1,12; 6,86] 0,0249
Metaanalyse					3,03 [1,60; 5,73] k.A.
Alaninaminotransferase erhöht					

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1424 ^b	41	6 (14,6)	41	0 (0)	13,0 [0,76; 223,50] 0,0083
Aspartataminotransferase erhöht					
GWEP1424 ^b	41	7 (17,1)	41	0 (0)	15,0 [0,88; 254,33] 0,0033
Gewicht erniedrigt					
GWEP1332 B ^c	41	5 (12,5)	41	0 (0)	10,46 [0,60; 183,01] 0,0175
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
GWEP1424	41	13 (31,7)	41	7 (17,1)	2,11 [0,94; 4,75] 0,0866
GWEP1332 B	40	17 (42,5)	38	2 (5,3)	7,87 [1,95; 31,81] 0,0002
Metaanalyse					3,59 [1,01; 12,67] k.A.
Appetit vermindert					
GWEP1424	41	12 (29,3)	41	6 (14,6)	2,27 [0,94; 5,47] 0,0886
GWEP1332 B	40	14 (35,0)	38	2 (5,3)	6,64 [1,62; 27,30] 0,0012
Metaanalyse					3,35 [1,22; 9,22] k.A.
Erkrankungen des Nervensystems					
GWEP1424	41	22 (53,7)	41	23 (56,1)	0,98 [0,66; 1,46] 0,8709
GWEP1332 B	40	26 (65,0)	38	13 (34,2)	1,82 [1,11; 2,99] 0,0037
Metaanalyse					1,31 [0,71; 2,40] k.A.
Somnolenz					
GWEP1424	41	13 (31,7)	41	8 (19,5)	1,63 [0,77; 3,48] 0,1810
GWEP1332 B	40	18 (45,0)	38	5 (13,2)	3,39 [1,42; 8,08] 0,0010
Metaanalyse					2,28 [1,12; 4,64] k.A.
Psychiatrische Erkrankungen					
GWEP1424	41	8 (19,5)	41	5 (12,2)	1,44 [0,51; 4,01] 0,4629

Endpunkt; Studie	Cannabidiol		Placebo ^a		Cannabidiol vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
GWEP1332 B	40	9 (22,5)	38	2 (5,3)	4,05 [0,93; 17,62] 0,0376
Metaanalyse					2,10 [0,79; 5,60] k.A.
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen					
Cannabidiol 20 mg/kg/d					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
GWEP1424	41	6 (14,6)	41	0 (0)	13,00 [0,76; 223,50] 0,0166
GWEP1332 B	40	3 (7,5)	38	0 (0)	6,66 [0,36; 124,77] 0,0726
Metaanalyse					9,40 [1,22; 72,35] k.A.
a) Die beiden Studienarme Placebo 10mg/kg/d und Placebo 20 mg/kg/d der Studie GWEP1424 wurden gepoolt. b) Keine Angaben für die Studie GWEP1332 Teil B. c) Keine Angaben für die Studie GWEP1424.					
Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse					

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

Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

ca. 1.100 – 3.100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
minimale Dosierung (2-jähriges Kind)	
Cannabidiol	8.177,43 €
Clobazam	1.060,19 €
gesamt	9.237,62 €
maximale Dosierung (Erwachsener)	
Cannabidiol	70.522,19 €
Clobazam	638,90 €
gesamt	71.161,09 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem Wirkstoff Cannabidiol eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem Wirkstoff Cannabidiol eingesetzt werden können, zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) bei Patienten ab 2 Jahren, zusammen mit Clobazam:

Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom

- Ausnahme von der Benennung von Cenobamat (Ontozry), Brivaracetam (Briviact) [nur für Personen ≥ 4 Jahre], Vigabatrin (Kigabeg) und Fenfluramin (Fintepla) als Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, das aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann, da der G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination mit den Beschlüssen zum Wirkstoff Cannabidiol vom 15.04.2021 (BANz AT 01.06.2021 B3) und zum Wirkstoff Fenfluramin vom 15.07.2021 (BANz AT 28.09.2021 B1) festgestellt hat.