



IQWiG-Berichte – Nr. 861

Cannabidiol (Dravet-Syndrom) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G19-17
Version: 1.0
Stand: 09.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cannabidiol (Dravet-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2019

Interne Auftragsnummer

G19-17

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Corinna ten Thoren
- Min Ripoll
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Cannabidiol, Epilepsie – myoklonische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Cannabidiol, Epilepsies – Myoclonic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Cannabidiol ist ein Arzneimittel, das zusammen mit Clobazam für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen u. a. im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom angewendet wird. Cannabidiol ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des Dravet-Syndroms nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß des Anwendungsgebietes in der Fachinformation [2]. Demnach wird Cannabidiol zusammen mit Clobazam u. a. angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über 2 verschiedene Ansätze und einen Anteilswert:

1) Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom: Literaturansatz

Der pU hat seiner Aussage nach eine systematische Literatursuche nach Publikationen durchgeführt, aus denen sich Angaben zur Inzidenz und / oder Prävalenz des Dravet-Syndroms entnehmen lassen. Hierbei wurden für den Publikationszeitraum 2012 bis 2019 fünf Studien aus den Ländern Dänemark, Vereinigtes Königreich, Schweden, Schottland und den USA identifiziert [3-7]. Der pU bildet aus den in den Studien berichteten Prävalenz- und Inzidenzangaben eine Spanne, indem er die berichtete minimale Angabe als Untergrenze und die maximale Angabe als Obergrenze verwendet. Die obere Grenze entnimmt der pU einer retrospektiven Studie, in die alle Kinder in Dänemark mit positiver SCN1A-Gen-Mutation einbezogen wurden [3]. Betrachtet wurde hierbei eine 6-Jahres-Geburtskohorte aus den Jahren 2004 bis 2009. Die Gesamtzahl der Geburten in diesem Zeitraum betrug 388 207 und es traten 17 Fälle mit Dravet-Syndrom mit bestätigter SCN1A-Mutation auf (entspricht rund 1 Fall auf 22 000 Kinder). Die untere Grenze gewinnt der pU aus einer schwedischen Registerstudie, in der für Ende des Jahres 2011 eine Punktprävalenz von 1 Fall auf 45 700 Kinder und Jugendliche geschätzt wurde [5].

Der pU argumentiert, dass bei der Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten Zielpopulation auf Basis dieser Literaturangaben zusätzlich die Mortalität berücksichtigt werden müsse, da sich die in der Literatur berichteten Prävalenzangaben überwiegend auf Kinder und Jugendliche beziehen. Angaben zur Mortalität gewinnt der pU aus einem Reviewartikel von Shmueli et al. (2016) [8]. In dieser Übersichtsarbeit wurden 30 Studien identifiziert, denen sich Angaben zur Mortalitätsrate bei Betroffenen mit Dravet-Syndrom entnehmen lassen. Der pU schätzt auf Grundlage dieser Publikation eine

Mortalitätsrate von 18 % und reduziert die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation entsprechend.

Bei einer Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2017 von 81 211 128 Einwohnern ab dem 2. Lebensjahr [9] und einem GKV-Anteil von 87,30 % errechnet der pU somit 1272 bis 2643 Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom ab 2 Jahren.

2) Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom: Routinedatenanalyse

Ergänzend stellt der pU eine von ihm beauftragte Routinedatenanalyse dar, um Angaben zur Prävalenz in Deutschland sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zu erhalten [10]. Der pU gibt an, dass in dieser Analyse Krankenkassendaten der Jahre 2007 bis 2016 (rund 3 Mio. Versicherte) ausgewertet und nach einer Alters- und Geschlechtsadjustierung hochgerechnet wurden. Aufgegriffen wurden die Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom über folgende Kriterien:

- mindestens eine ICD-10 Diagnose G40.x oder G41.x und
- zusätzlich im selben Jahr oder später eine Therapie mit Stiripentol oder Dibro-Be mono oder
- eine Kombinationstherapie mit Valproinsäure und Clobazam mit anderen Antiepileptika. Hierbei wurden Patientinnen und Patienten mit Verordnungen von Natriumkanalblockern, spezifischen Hirnpathologien und mit anderen kodierten Erkrankungsursachen ausgeschlossen.

Es ergab sich für das Jahr 2016 eine Prävalenzrate von 4,7/100 000 Versicherte. Dabei geht der pU von einer Überschätzung aus, da die zum Einschluss der Patientinnen und Patienten verwendeten ICD-Codes nicht spezifisch für das Dravet-Syndrom sind und verschiedene andere Epilepsieformen mit umfassen. Insgesamt berechnet der pU auf der Basis von 72 229 000 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2018 [11] 3395 Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom.

3) Kombinationstherapie mit Clobazam

Der pU stellt 2 Quellen dar, aus denen sich Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom gewinnen lassen, die eine Kombinationstherapie mit Clobazam erhalten: In der Zulassungsstudie GWEP1424 hatten 68,8 % der Patientinnen und Patienten in der Behandlungsgruppe mit 10 mg/kg/Tag und 63,1 % der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe Clobazam als begleitende Medikation erhalten. Eine Therapie mit Clobazam war dabei kein Einschlusskriterium gewesen.

In der beauftragten Routinedatenanalyse fand sich hingegen lediglich bei 39 % der Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Therapie mit Clobazam [10]. Hierin enthalten sind auch Patientinnen und Patienten mit einer Clobazam-Monotherapie.

Der pU stellt dar, dass die oben genannten Anteilswerte wie 68,8 %, 63,1 % und 39 % nicht relevant sind, da sie einen Status-Quo der Behandlung mit Clobazam beschreiben. Jedoch sollten alle Patientinnen und Patienten, die potenziell für eine Therapie mit Clobazam infrage kommen, für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen werden. Auf Basis der seiner Darstellung nach nur bedingt in dieser Patientenpopulation relevanten Kontraindikationen von Clobazam geht der pU davon aus, dass 90 % der Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit Clobazam und damit auch für die Kombinationstherapie mit Cannabidiol infrage kommen.

Insgesamt geht der pU von einer Anzahl von 1145 bis 3056 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU hat 2 verschiedene Wege beschritten, um Angaben zur Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom zu gewinnen. Auf diese sowie auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie mit Clobazam wird im Folgenden näher eingegangen:

Zu 1) Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom: Literaturansatz

Der pU gibt an, dass er eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Publikationen und Übersichtsarbeiten zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz durchgeführt hat. Hierbei führte der pU eine systematische Recherche in MEDLINE durch, um geeignete Publikationen und Übersichtsarbeiten zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz zu identifizieren. Andere Datenbanken berücksichtigt er nicht. Da die Recherche zum Zeitpunkt der Erstellung bereits 12 Monate zurückliegt, führte der pU eine Update Suche durch. Angaben zur Suchstrategie und zu den Trefferzahlen der Update Suche fehlen jedoch im Dossier.

Bei den als Ergebnis der Literaturrecherche identifizierten Studien [3-7] besteht Unsicherheit, inwieweit sich die ermittelten Prävalenzen auf Deutschland übertragen lassen. Darüber hinaus wurden in den Studien unterschiedliche Altersgruppen betrachtet, unterschiedliche Datenbanken verwendet und unterschiedliche Operationalisierungen vorgenommen. In den Studien, die Patientinnen und Patienten über das Vorliegen einer SCN1A-Gen-Mutation aufgegriffen haben, wurden außerdem vermutlich nicht alle Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom erfasst. Hierdurch entsteht zusätzliche Unsicherheit im Hinblick auf die Prävalenzschätzer. Allerdings berücksichtigt der pU aus allen identifizierten Studien die jeweils minimale und maximale identifizierte Prävalenzangabe im Rahmen einer Spanne, wodurch Unsicherheit in diesem Schritt berücksichtigt wird.

Da sich fast alle der identifizierten Studien auf eine Population von Kindern und Jugendlichen beziehen, berücksichtigt der pU bei der Übertragung der Prävalenz auf die deutsche Bevölkerung zusätzlich den Anteil der Todesfälle. Diesen Anteilswert (18 %) schätzt er auf Grundlage eines Reviews von Shmuelly et al. [8], bei dem 30 internationale Studien mit Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen eingeschlossen wurden. Der vom pU berichtete Anteilswert und der Zeitraum, auf den sich dieser bezieht, ließen sich anhand der angegebenen

Publikation nicht nachvollziehen. Darüber hinaus ergibt sich durch die pauschale Übertragung eines Anteilswertes für Todesfälle, der überwiegend auf Basis von Kohortenstudien an Patientinnen und Patienten mit umgrenzten Altersgruppen gewonnen wurde, auf die gesamte Zielpopulation aller Altersgruppen Unsicherheit. Die bestehende Unsicherheit hätte ebenfalls im Rahmen einer Spanne der in den Studien berichteten Anteilswerte berücksichtigt werden können. Insgesamt kann der Anteil der Todesfälle sowohl höher als auch niedriger liegen.

Zu 2) Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom: Routinedatenanalyse

In der Darstellung der Ergebnisse der Routinedatenanalyse [10] fehlen wichtige Basisinformationen zur Datenquelle, zu den Bezugsgruppen und zu den Rechenwegen im Einzelnen, sodass eine Bewertung des Vorgehens nur eingeschränkt möglich ist. Unklarheiten bestehen insbesondere im Hinblick auf folgende Aspekte:

- Es fehlen Angaben, von welchen Krankenkassen die kodierten Diagnosen und Verordnungen der Patientinnen und Patienten stammen und ob die vorgenommene Adjustierung nach Alter und Geschlecht ausreichend ist, um eine Repräsentativität der Datenbasis für die gesamte GKV sicher zu stellen. Hierdurch ist die Repräsentativität der Datenbasis für die gesetzlich krankenversicherten Personen in Deutschland nur eingeschränkt bewertbar.
- Es fehlen Angaben, welche Antiepileptika-Verordnungen zum Aufgreifen der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom herangezogen worden sind (ATC-Codes). In der vom pU referenzierten Routinedatenanalyse findet sich zwar eine Aufstellung über die jeweilige Häufigkeit von aufgetretenen Antiepileptika-Verordnungen und möglicher Zusatztherapien sowie deren Kombinationen. Es bleibt dabei aber unklar, ob diese Auflistung voll umfänglich alle einbezogenen Wirkstoffe umfasst. Die in der Auswertung der Routinedatenanalyse aufgelisteten Wirkstoffe [10] decken nicht alle Wirkstoffe zur Anfallskontrolle ab, die in diesem Anwendungsgebiet zur Anwendung kommen können.
- Es wird nicht beschrieben, wie eine Zwei- oder Mehrfachkombinationstherapie operationalisiert wurde und von einem Therapiewechsel von einem Wirkstoff zu einem anderen Wirkstoff im Betrachtungszeitraum abgegrenzt wurde.
- Es fehlen Angaben dazu, welche Diagnosen berücksichtigt worden sind um Patientinnen und Patienten mit Entwicklungsverzögerungen oder anderen Erkrankungsursachen auszuschließen.

Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [12].

Darüber hinaus bleibt bei diesem Ansatz unberücksichtigt, dass die Zielpopulation laut dem Anwendungsgebiet der Fachinformation [2] nur Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren umfasst. Insgesamt ist in diesem Vorgehen auch aus den Gründen, die der pU selbst

in Modul 3 A darstellt, davon auszugehen, dass in der oberen Grenze eine Überschätzung vorliegt.

Zu 3) Kombinationstherapie mit Clobazam

Der pU geht davon aus, dass, grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für eine Therapie mit Cannabidiol in Kombination mit Clobazam infrage kommen, außer denjenigen mit Kontraindikationen gegen Clobazam (schätzungsweise 10 % der Patientinnen und Patienten). Für den angenommenen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen fehlen Belege in Modul 3 A des Dossiers. Außerdem ist Clobazam als Zusatztherapie nur für Patientinnen und Patienten indiziert, die mit einer Standardbehandlung, bestehend aus 1 oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren [13].

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (1145 bis 3056) unsicher, und es ist bei der Obergrenze von einer Überschätzung auszugehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU stellt dar, dass keine ausreichenden Daten für eine detaillierte Schätzung der Entwicklung der Patientenzahlen für das Dravet-Syndrom vorliegen. Auf Basis der Bevölkerungsentwicklung sowie der stationären Fälle der Patientinnen und Patienten mit der ICD-Diagnose G40.4 („sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“) geht der pU bis zum Jahr 2024 von keiner relevanten Änderung der Patientenzahlen aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für den Fall, dass für Cannabidiol eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt wird, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Der G-BA stellt dar, dass damit alle Arzneimittel zur Behandlung einer Epilepsie Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein können, sofern sie nicht für das Dravet-Syndrom kontraindiziert sind. Darüber hinaus kommen als nicht medikamentösen Verfahren Vagusnerv-Stimulation, Epilepsiechirurgie sowie eine ketogene Diät als Therapieoptionen infrage. Es sollten als zweckmäßige Vergleichstherapie bevorzugt Therapien herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde.

Der pU stellt entsprechend dieser Vorgaben die Kosten für verschiedene medikamentöse sowie für die vorgegebenen nicht medikamentösen Behandlungen dar.

Da für Cannabidiol aber eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durchgeführt wird, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

Entsprechend entfallen auch die Angaben zu den Kosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Diese werden deshalb im Folgenden nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU nimmt eine kontinuierliche Therapie mit 2 Einnahmen pro Tag an. Die Angaben zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation und sind plausibel [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Fachinformation von Cannabidiol [2] sieht eine Erhaltungsdosis von 2-mal täglich 5 mg/kg vor. Diese legt der pU seinen Berechnungen zugrunde. Angaben zum Gewicht entnimmt der pU dem Mikrozensus 2017 [14]. Bei der Berechnung der Untergrenze des Verbrauchs legt der pU das durchschnittliche Gewicht für Kinder im Alter von 2 Jahren zugrunde (14,1 kg) und bei der Berechnung der Obergrenze das der Jugendlichen im Alter von 17 bis 18 Jahren (67,0 kg). Hieraus ergibt sich eine Dosisspanne von 141 mg bis 670 mg pro Tag. Eine Flasche Cannabidiol enthält 10 000 mg des Wirkstoffs [2]. Aufgrund der maximalen Haltbarkeit einer geöffneten Flasche von 8 Wochen berechnet der pU in der Untergrenze einen Verbrauch von 6,5 Flaschen und in der Obergrenze einen Verbrauch von 24,46 Flaschen Cannabidiol pro Jahr.

Laut Fachinformation [2] kann jedoch die Dosierung auf bis zu 10 mg/kg 2-mal täglich gesteigert werden. Darüber hinaus ist Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren indiziert, dies umfasst auch eine Anwendung bei Erwachsenen. Bei Annahme der möglichen Höchstdosis laut Fachinformation sowie eines durchschnittlichen Gewichts von 77,0 kg für erwachsene Patientinnen und Patienten [14] ergibt sich daher in der Obergrenze ein täglicher Verbrauch von 1540 mg Cannabidiol. Als jährlicher Verbrauch ergeben sich unter Berücksichtigung der Haltbarkeit von Cannabidiol nach Öffnung der Flasche 56,21 Flaschen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Cannabidiol findet sich erstmalig in der Lauer-Taxe mit dem Datenstand vom 15.10.2019. Die Angaben des pU zu den Kosten entsprechen diesem Stand der Lauer-Taxe. Die Rabatte nach § 130 SGB V berücksichtigt der pU korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind, da keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme zwischen Cannabidiol und den zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen. Da für Cannabidiol eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durchgeführt wird, in der Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien entfallen, hätten die laut Fachinformation [2] notwendigen Kontrollen der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubins berücksichtigt werden müssen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet für die Therapie mit Cannabidiol Jahrestherapiekosten in Höhe von 8782,87 € bis 33 050,60 € Diese beinhalten nur die Arzneimittelkosten.

Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten liegt trotz der Vernachlässigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung. In der oberen Grenze liegt eine Unterschätzung vor. Hier ergeben sich bei Annahme der möglichen Höchstdosierung laut Fachinformation [2] sowie bei Berücksichtigung des Körpergewichts erwachsener Patientinnen und Patienten Arzneimittelkosten in Höhe von bis zu 75 951,51 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass mit der Zeit ein zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten ist, welcher sich aber nicht wissenschaftlich fundiert quantifizieren lasse. Außerdem nennt der pU Kontraindikationen, geht aber davon aus, dass sich hieraus keine Änderung des Versorgungsanteils ergibt. Allerdings ergibt sich nach Darstellung des pU eine Einschränkung des Versorgungsanteils durch die Kombinationstherapie mit Clobazam, da Clobazam unter anderem laut Fachinformation [13] verschiedene Gegenanzeigen hat und nur bei einem Teil der Zielpopulation eine Kombinationstherapie mit Clobazam zur Anwendung kommt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation sind unsicher und es ist bei der Obergrenze von einer Überschätzung auszugehen.

Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten liegt in einer plausiblen Größenordnung. In der oberen Grenze liegt eine Unterschätzung vor. Hier ergeben sich bei Annahme der möglichen Höchstdosierung laut Fachinformation [2] sowie bei Berücksichtigung des Körpergewichts erwachsener Patientinnen und Patienten deutlich höhere Arzneimittelkosten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cannabidiol wird, zusammen mit Clobazam, bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Gastaut-Syndrom angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cannabidiol (zusammen mit Clobazam ^b)	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	1145 bis 3056	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation sind unsicher und es ist bei der Obergrenze von einer Überschätzung auszugehen.
a. Angabe des pU b. Clobazam ist als Zusatztherapie für Patientinnen und Patienten indiziert, die mit einer Standardbehandlung, bestehend aus 1 oder mehreren Antiepileptika, nicht anfallsfrei waren [13]. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Cannabidiol (zusammen mit Clobazam ^b)	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	8782,87 bis 33 050,60 (+ Kosten für die Therapie mit Clobazam)	Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten liegt in einer plausiblen Größenordnung. In der oberen Grenze liegt eine Unterschätzung vor. Hier ergeben sich bei Annahme der möglichen Höchstdosierung laut Fachinformation [2] sowie bei Berücksichtigung des Körpergewichts erwachsener Patientinnen und Patienten Arzneimittelkosten in Höhe von bis zu 75 951,51 €
a. Angabe des pU. Die Angaben beinhalten nur die Arzneimittelkosten. b. Clobazam ist als Zusatztherapie für Patientinnen und Patienten indiziert, die mit einer Standardbehandlung, bestehend aus 1 oder mehreren Antiepileptika, nicht anfallsfrei waren [13]. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. GW Pharma. Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Bayat A, Hjalgrim H, Moller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015; 56(4): e36-e39.
4. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135(Pt 8): 2329-2336.
5. Rosander C, Hallbook T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(7): 628-633.
6. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142(8): 2303-2318.
7. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX et al. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics* 2015; 136(5): e1310-e1315.
8. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: a review. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A): 69-74.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 04.10.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
10. Vilua Healthcare. Characterising epilepsy patients in TSC, LGS and DS. Modul 5 [unveröffentlicht]: 2019.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2019: Kennzahlen und Faustformeln [online]. [Zugriff: 05.08.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
12. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland; Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.

13. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 2017 [Zugriff: 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 05.08.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>.