



IQWiG-Berichte – Nr. 1021

Cannabidiol (Dravet-Syndrom) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-24
Version: 1.0
Stand: 11.01.2021

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

15.10.2020

Interne Auftragsnummer

G20-24

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

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Astrid Seidl
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Cannabidiol, Lennox-Gastaut-Syndrom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Cannabidiol, Lennox Gastaut Syndrome, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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)	11
3.2.1 Behandlungsdauer	11
3.2.2 Verbrauch	11
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
3.2.6 Versorgungsanteile	13
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	14
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	15
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
5 Literatur	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 9 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SCN1A	Sodium voltage-gated Channel alpha Subunit 1 (Alpha-Untereinheit des spannungsaktivierten Natriumkanals Typ 1)
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Cannabidiol ist ein Arzneimittel, das zusammen mit Clobazam bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante 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

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 14.10.2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.04.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.10.2020 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cannabidiol erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

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

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

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.

1.2 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)

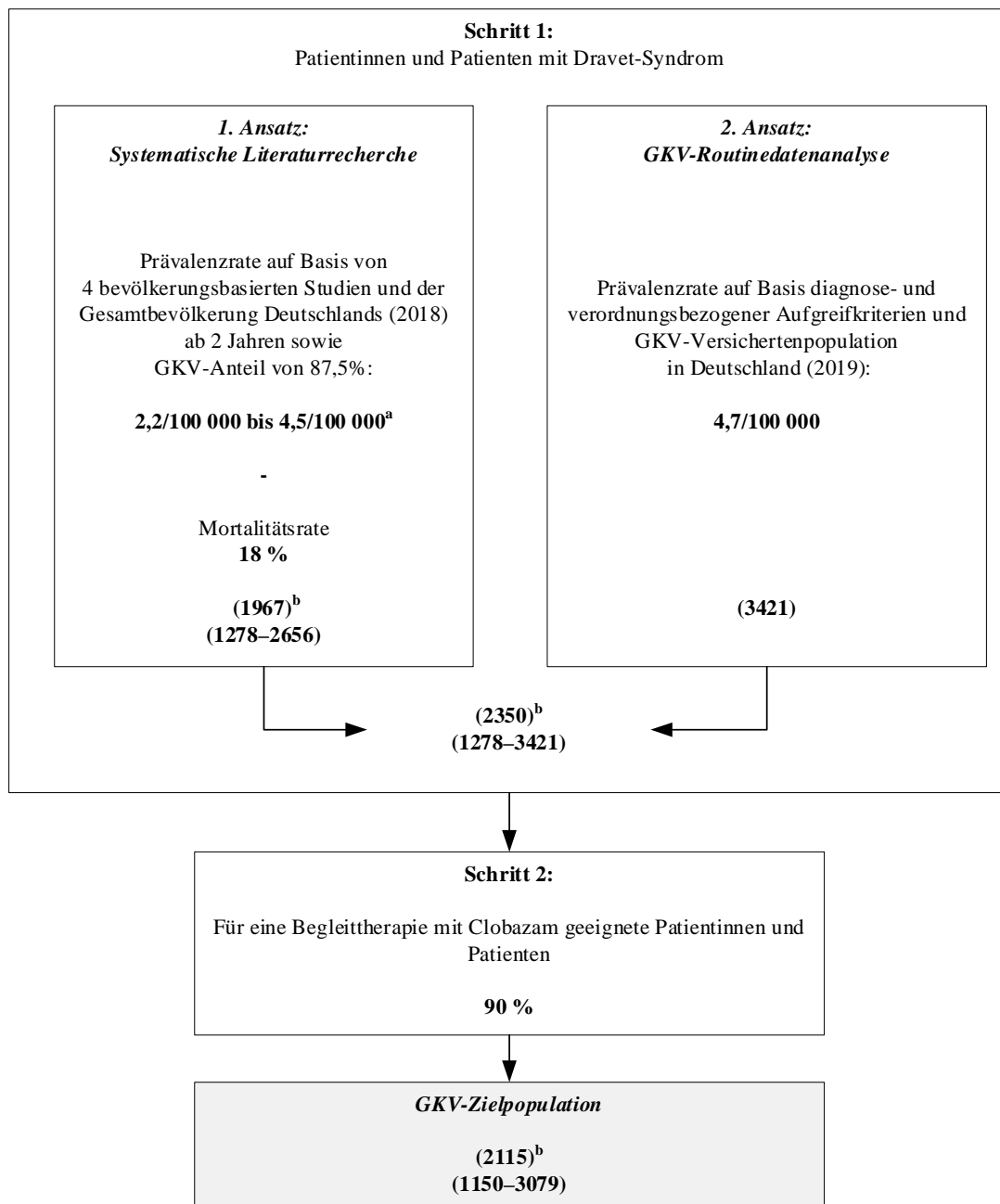
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

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 dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation [2]. Demnach wird Cannabidiol zusammen mit Clobazam bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen u. a. im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom angewendet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

a. Eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU.

b. Mittelwert

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

1) Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in der GKV

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom mittels zweier Ansätze, die im Folgenden beschrieben werden.

1. Ansatz: Systematische Literaturrecherche

Der pU führt eine systematische Literaturrecherche nach möglichst bevölkerungsbasierten Studien durch, aus denen sich Angaben zur Inzidenz und / oder Prävalenz des Dravet-Syndroms entnehmen lassen. Insgesamt führt der pU 3 Recherchen – davon 2 Update-Recherchen – mit einem von Orphanet für diese Erkrankung vorgeschlagenen Suchfilter unter Berücksichtigung eines Publikationszeitraums von 1947 bis 2020 in MEDLINE durch [3,4]. Hierbei identifiziert er 6 relevante internationale Publikationen [5-10], wovon 4 Quellen Angaben zur Prävalenz enthalten.

Der pU bildet aus den in 3 dieser 4 Studien aus Dänemark, dem Vereinigten Königreich und Schweden berichteten Prävalenzangaben eine Spanne, indem er die berichtete minimale Angabe als Untergrenze (2,2/100 000 Fälle) und die maximale Angabe als Obergrenze (4,5/100 000 Fälle) verwendet. 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 (entsprechend rund 2,2 Fällen auf 100 000) Kinder und Jugendliche geschätzt wurde [7]. Die obere Grenze entnimmt der pU einer retrospektiven Studie, in die alle Kinder in Dänemark mit positiver Mutation des Gens der Alpha-Untereinheit des spannungsaktivierten Natriumkanals Typ 1 (SCN1A) einbezogen wurden [5]. 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. Die Autorinnen und Autoren gingen somit von einer Prävalenzrate von mindestens 1/22 000 (entsprechend rund 4,5 prävalente Fälle auf 100 000) Kindern aus.

Die in der über eine Update-Recherche identifizierte Publikation von Reaven et al. (2019) [10] berichtete Prävalenz von 989 Fällen auf circa 90 Mio. (entsprechend rund 1,1 Fällen auf 100 000) Versicherte berücksichtigt der pU bei der Ermittlung der Spanne nicht. Er begründet dies damit, dass die aus der Analyse von US-amerikanischen Versichertendaten ermittelten Patientinnen und Patienten lediglich über Hilfsvariablen identifiziert worden seien und somit Unsicherheit bestehe.

Der pU argumentiert, dass bei der auf Basis der Literaturangaben geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten Zielpopulation 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 Shmuelly et al. (2016) [11]. In dieser Übersichtsarbeit wurden 30 Studien identifiziert, aus 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.

Basierend auf der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2018 von 81 438 861 Einwohnern ab dem 2. Lebensjahr [12] und einem GKV-Anteil von 87,5 % [13] [14] errechnet der pU somit aus dem 1. Ansatz eine Spanne von 1278 bis 2656 sowie einen Mittelwert von 1967 Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom ab 2 Jahren.

2. Ansatz: GKV-Routinedatenanalyse

Ergänzend stellt der pU als 2. Ansatz zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in der GKV eine von ihm beauftragte Routinedatenanalyse dar. In Modul 3 A gibt der pU an, dass in dieser Analyse Krankenkassendaten der Jahre 2007 bis 2016 mit rund 3 Mio. Versicherten ausgewertet und nach einer Alters- und Geschlechtsadjustierung auf alle GKV-Versicherten hochgerechnet wurden.

Aufgegriffen wurden die Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom über folgende Kriterien:

- mindestens 1 Diagnose aus den Diagnosegruppen G40.- (Epilepsie) oder G41.- (Status epilepticus) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) 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 codierten Erkrankungsursachen ausgeschlossen.

Es ergab sich für das Jahr 2016 eine Prävalenzrate von 4,7/100 000 Versicherten. Dabei geht der pU von einer Überschätzung aus, da die zum Einschluss der Patientinnen und Patienten verwendeten ICD-Codes verschiedene Epilepsieformen umfassen und somit nicht spezifisch für das Dravet-Syndrom sind. Auch die berücksichtigten Kombinationstherapien sind nach Darstellung des pU nicht spezifisch für diese Indikation.

Auf Basis von 72 781 000 Versicherten in der GKV im Jahr 2019 berechnet der pU aus dem 2. Ansatz eine Anzahl von 3421 Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom.

Synthese des 1. und 2. Ansatzes

Der pU verwendet aus beiden Ansätzen den niedrigeren Wert der Patientenzahlen als Untergrenze (Untergrenze aus dem 1. Ansatz) und den höheren Wert der Patientenzahlen als Obergrenze (Patientenzahl aus dem 2. Ansatz). Er weist somit eine Spanne von 1278 bis 3421 sowie einen Mittelwert von 2350 Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in der GKV aus.

2) Kombinationstherapie mit Clobazam und Ermittlung der GKV-Zielpopulation

Da die Gabe von Cannabidiol für das Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [2] in Kombination mit Clobazam erfolgt, muss nach Angaben des pU für die Zielpopulation die Kombination mit Clobazam in geeigneter Weise berücksichtigt werden.

Der pU bemerkt, dass in der Zulassungsstudie GWEP1424 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 erhielten. Eine Therapie mit Clobazam war dabei kein Einschlusskriterium gewesen. Des Weiteren fand sich laut pU in der beauftragten Routinedatenanalyse bei 39 % der Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Therapie mit Clobazam.

Der pU stellt dar, dass alle Patientinnen und Patienten, die potenziell für eine Therapie mit Clobazam infrage kommen, für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen werden sollten. 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 mit Dravet-Syndrom für die Behandlung mit Clobazam und damit auch für die Kombinationstherapie mit Cannabidiol infrage kommen.

Insgesamt geht der pU somit von einer Spanne von 1150 bis 3079 sowie einem Mittelwert von 2115 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Bei der Obergrenze ist von einer Überschätzung auszugehen. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu 1) Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in der GKV

1. Ansatz: systematische Literaturrecherche

Die vom pU durchgeführte systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Publikationen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz ist unvollständig, da zur Recherche lediglich MEDLINE verwendet wurde und somit keine anderen bibliografischen Datenbanken herangezogen wurden. Zudem fehlen Angaben zur Suchstrategie und zu den Trefferzahlen der 1. Update-Recherche vom 22.07.2019.

Bei den als Ergebnis der Literaturrecherche identifizierten Studien aus Dänemark, dem Vereinigten Königreich, Schweden, Schottland und den USA [5-10] besteht Unsicherheit, inwieweit sich die ermittelten Prävalenzangaben auf Deutschland übertragen lassen. Darüber hinaus wurden in den Studien unterschiedliche Altersgruppen betrachtet, verschiedene Erhebungsmethoden verwendet und unterschiedliche Operationalisierungen vorgenommen, wodurch zusätzliche Unsicherheit im Hinblick auf die Prävalenzschätzer entsteht. In den Studien, die Patientinnen und Patienten über den Nachweis einer SCN1A-Gen-Mutation

aufgegriffen haben, wurden außerdem vermutlich nicht alle Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom erfasst [5,6]. Bayat et al. 2015 [5] und Brunklaus et al. (2002) [6] weisen in ihren Publikationen selbst darauf hin, dass ihre Prävalenzschätzer und auch die in der Literatur berichteten Angaben unterschätzt sein könnten, weil einige Mutationen mittels konventionell genutzter Methoden nicht entdeckt werden könnten. Hierdurch entsteht zusätzliche Unsicherheit im Hinblick auf die Prävalenzschätzer. Die Einschätzung des pU, dass die Prävalenzangabe aus der Studie von Reaven et al. (2019) [10] aufgrund der Verwendung von Hilfsvariablen mit Unsicherheit behaftet ist und daher für die Prävalenzschätzung unberücksichtigt bleiben muss, ist nicht nachvollziehbar. Die Verwendung von Hilfsvariablen allein stellt keinen hinreichenden Ausschlussgrund dar. Zwar weisen die Autoren selbst einschränkend darauf hin, dass die Methodik zur Identifizierung der Erkrankten mit Dravet-Syndrom aufgrund der verwendeten unspezifischen Diagnosecodes gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision (ICD-9) und unter Zuhilfenahme verschiedener Annahmen als explorativ angesehen werden kann. Bei der Studie handelt es sich jedoch wie bei der vom pU herangezogenen GKV-Routinedatenanalyse (siehe 2. Ansatz aus Schritt 1) um eine Routinedatenanalyse, die explizite Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung und Bestimmung der Anzahl der Betroffenen verwendet.

Der pU berücksichtigt aus den eingeschlossenen Studien die jeweils minimale und maximale identifizierte Prävalenzangabe im Rahmen einer Spanne, wodurch die Unsicherheit in diesem Schritt grundsätzlich berücksichtigt wird. Jedoch ist die Begründung des pU, weshalb er die Prävalenzangabe von 1,1/100 000 Fällen aus der Studie von Reaven et al. (2019) [10] nicht in die Unsicherheitsspanne einbezieht, nicht nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung dieser Prävalenzangaben kann die vom pU angegebene untere Grenze der Spanne folglich überschätzt sein.

Des Weiteren lassen sich die vom pU herangezogenen Anteilswerte für die Mortalität von 18 % und der Zeitraum auf den sich dieser bezieht anhand der angegebenen Übersichtsarbeit von Shmueli et al. (2016) [11] 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 im Rahmen einer Spanne der in den Studien berichteten Anteilswerte für erwartete Todesfälle berücksichtigt werden können. Insgesamt kann die Mortalität sowohl höher als auch niedriger liegen.

Der aus dem 1. Ansatz berechnete Mittelwert sowie die Spanne der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom in der GKV sind in der Gesamtbetrachtung mit Unsicherheit behaftet. Die untere Grenze der Spanne kann dabei überschätzt sein.

2. Ansatz: GKV-Routinedatenanalyse

In den in Modul 3 A dargestellten Ergebnissen der Routinedatenanalyse fehlen wichtige Basisinformationen zur Datenquelle, zu den Bezugsgruppen und den Rechenwegen im Einzelnen, sodass eine Bewertung des Vorgehens nur eingeschränkt möglich ist. Unklarheiten bestehen insbesondere im Hinblick auf folgende Aspekte:

- Es ist fraglich, ob die vorgenommene Adjustierung nach Alter und Geschlecht ausreichend ist, um eine Repräsentativität der Datenbasis für die gesamte GKV sicher zu stellen. Die Repräsentativität der Datenbasis ist aufgrund fehlender Angaben zur Adjustierung folglich nur eingeschränkt bewertbar.
- Es fehlen Angaben dazu, welche Antiepileptika-Verordnungen zum Aufgreifen der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom herangezogen worden sind (z. B. gemäß Anatomisch-therapeutisch-chemischer[ATC]-Klassifikation).
- Es wird nicht beschrieben, wie eine Zwei- oder Mehrfachkombinationstherapie operationalisiert und von einem Therapiewechsel von einem Wirkstoff zu einem anderen im Betrachtungszeitraum abgegrenzt wurde.
- Es fehlen Angaben dazu, welche Diagnosen berücksichtigt worden sind, um Patientinnen und Patienten mit Entwicklungsverzögerungen oder anderen Erkrankungsursachen auszuschließen und ob die Ausschlussgründe angemessen sind.

Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an in der deutschsprachigen Versorgungsforschung mittlerweile etablierten Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [15].

Darüber hinaus bleibt bei diesem Ansatz unberücksichtigt, dass die Zielpopulation laut dem Anwendungsgebiet der Fachinformation von Cannabidiol [2] nur Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren umfasst, was zu einer potenziellen Überschätzung führt. Berücksichtigt man zudem die vom pU selbst eingeräumte Überschätzung aufgrund der für die Erkrankung des Dravet-Syndroms zu unspezifischen ICD-Diagnosen, so ist trotz der oben beschriebenen Unklarheiten insgesamt von einer Überschätzung der ermittelten Patientenzahl im 2. Ansatz auszugehen.

Zu 2) Kombinationstherapie mit Clobazam und Ermittlung der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation außer denjenigen mit Kontraindikationen gegen Clobazam für eine Therapie mit Cannabidiol in Kombination mit Clobazam infrage kommen (90 % der Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom). Für den angenommenen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen (schätzungsweise 10 % der Patientinnen und Patienten) 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 [16]. Der vom pU angenommene Anteil von 90 % der

Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom, die für eine Kombinationstherapie mit Clobazam infrage kommen, ist somit insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

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-10-Diagnose G40.4 („sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome“) geht der pU von keiner relevanten Änderung der Patientenzahlen in der Zukunft 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.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Cannabidiol und Clobazam von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [2] [16] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Fachinformation von Cannabidiol [2] sieht eine Erhaltungsdosis von 2-mal täglich 5 mg/kg vor, die der pU seinen Berechnungen zugrunde legt. Angaben zum Körpergewicht entnimmt der pU dem Mikrozensus 2017 [17]. Bei der Berechnung des Verbrauchs legt der pU als Untergrenze das durchschnittliche Gewicht für Kinder im Alter von 2 Jahren (14,1 kg) und als Obergrenze jenes von Jugendlichen im Alter von 17 bis 18 Jahren (67,0 kg) zugrunde. 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 die Dosierung jedoch auf bis zu 10 mg/kg 2-mal täglich gesteigert werden. Darüber hinaus ist Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren indiziert, sodass dies auch eine Anwendung bei Erwachsenen umfasst. Bei Annahme der möglichen Höchstdosis laut Fachinformation sowie eines durchschnittlichen Gewichts von 77,0 kg für erwachsene Patientinnen und Patienten [17] ergibt sich daher in der Obergrenze ein täglicher Verbrauch von 1540 mg. Als jährlicher Verbrauch ergeben sich unter Berücksichtigung der Haltbarkeit von Cannabidiol nach Öffnung der Flasche eine Anzahl von 56,21 Flaschen pro Jahr.

Die Fachinformation von Clobazam [16] sieht bei Kindern ab 6 Jahren eine Erhaltungsdosis von 0,3 mg/kg bis 1,0 mg/kg und bei Erwachsenen eine Dosis bis 80 mg pro Tag vor. Für Kinder unter 6 Jahren können laut Fachinformation keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da eine für diese Altersgruppe geeignete Formulierung, die eine sichere und genaue Dosierung ermöglicht, nicht zur Verfügung steht. Bei der Berechnung der Untergrenze des Verbrauchs legt der pU die minimale Erhaltungsdosis für Kinder ab 6 Jahren (0,3 mg/kg) sowie das durchschnittliche Gewicht für Kinder im Alter von 2 Jahren (14,1 kg) zugrunde. Hieraus ergibt sich eine Dosisspanne von 4,23 mg bis 80 mg pro Tag. Da laut Fachinformation von Clobazam eine Teilung der Tabletten auf eine minimal mögliche Dosis bis zu 5 mg möglich ist, errechnet der pU somit einen Verbrauch in der Untergrenze von 183 Tabletten (auf Basis von geteilten 10-mg-Tabletten) bis 1460 Tabletten (auf Basis von 20-mg-Tabletten) pro Jahr. Laut Fachinformation von Clobazam ist eine Teilung der Tabletten auf eine minimal mögliche Dosis von 5 mg ebenfalls für 20-mg-Tabletten möglich [16]. Auf Basis von geteilten 20-mg-Tabletten würde der Verbrauch in der Untergrenze somit 91 Tabletten pro Jahr betragen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU weist in Modul 3 A des Dossiers darauf hin, dass er bei den Berechnungen durchgängig von einem Mehrwertsteuersatz von 19 % ausgeht. Die bis zum 31.12.2020 befristete Mehrwertsteuersenkung auf 16 % [18] berücksichtigt er somit nicht.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cannabidiol und Clobazam geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020 wieder. Die Rabatte nach § 130 SGB V berücksichtigt der pU korrekt.

Die Verwendung von 20-mg-Tabletten für die Dosierung von Clobazam in der Untergrenze und die Wahl der entsprechenden Packungsgröße (siehe Abschnitt 3.2.2) ist im Vergleich wirtschaftlicher als der vom pU gewählte Ansatz.

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 ärztlicher Behandlungen oder Verordnungen sonstiger Leistungen zwischen Cannabidiol und den zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen. Da für Cannabidiol eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durchgeführt wird, in der die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien entfallen, hätten die laut Fachinformation von Cannabidiol [2] notwendigen Kontrollen der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubins berücksichtigt werden müssen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet für die Therapie mit Cannabidiol in Kombination mit Clobazam Jahrestherapiekosten in Höhe von 8843,80 € bis 66 700,58 €. Diese beinhalten nur die

Arzneimittelkosten. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten liegt trotz der Vernachlässigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und überschätzter Arzneimittelkosten von Clobazam in einer plausiblen Größenordnung. In der oberen Grenze liegt eine Unterschätzung vor. Hier ergeben sich bei Annahme der möglichen Höchstdosierung laut Fachinformation von Cannabidiol [2] sowie bei Berücksichtigung des Körpergewichts erwachsener Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 3.2.2) Arzneimittelkosten in Höhe von bis zu 75 955,29 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass mit der Zeit ein zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten ist, der sich aber nicht wissenschaftlich fundiert quantifizieren lasse. Darüber hinaus gebe es nach bisher 1 Jahr Verfügbarkeit von Cannabidiol keine Hinweise auf eine dem üblichen Anstieg des Versorgungsanteils abweichende Entwicklung.

Der pU geht davon aus, dass sich aus den in der Fachinformation von Cannabidiol [2] genannten Kontraindikationen keine und auf Basis der Zulassungsstudie nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils ergeben. Für letztere Annahme lägen zudem keine Versorgungsdaten vor. Durch die Kombinationstherapie mit Clobazam sei ein reduzierter Versorgungsanteil zu erwarten. Zum einen aufgrund der in der Fachinformation von Clobazam [16] genannten verschiedenen Gegenanzeigen und zum anderen aufgrund dessen, dass die Kombinationstherapie mit Clobazam nur bei einem Teil der Zielpopulation zur Anwendung kommt.

Laut pU wird Cannabidiol überwiegend ambulant eingesetzt, jedoch werde auch ein nicht unerheblicher Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Schwere des Krankheitsbilds stationär versorgt.

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 u. a. im Zusammenhang mit dem Dravet-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 + Clobazam	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	1150 bis 3079	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 [16]. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Cannabidiol + Clobazam ^b	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	8843,80 bis 66 700,58 ^c	0	0	8843,80 bis 66 700,58 ^c	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 75 955,29 €

a. Angaben des pU. Sie beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 %.
 b. Clobazam ist als Zusatztherapie für Patientinnen und Patienten indiziert, die mit einer Standardbehandlung, bestehend aus 1 oder mehreren Antiepileptika, nicht anfallsfrei waren [16].
 c. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU
 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/richtlinien/42/>.
2. G. W. Pharma. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 2020 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.
3. Systematic Literature Search: Epidemiologic data on patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) from 2 years of age and older [unveröffentlicht]. 2018.
4. Systematic Literature Search – UPDATE Search 2020: Epidemiologic data on patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) from 2 years of age and older [unveröffentlicht]. 2020.
5. 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. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.12927>.
6. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135(Pt 8): 2329-2336. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/aws151>.
7. Rosander C, Hallbook T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(7): 628-633. <https://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12709>.
8. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142(8): 2303-2318. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awz195>.
9. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics* 2015; 136(5): e1310-e1315. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-1807>.
10. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD et al. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav* 2019; 93: 65-72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.045>.
11. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB et al. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A): 69-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.007>.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre - Stichtag 31.12.2018 [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411-0005>.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand, 31.12.2019 [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html;jsessionid=52495ACBF80373382E3AD7275D4F7393.internet8711>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2020 - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf.
15. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
16. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 2019 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000885>.
17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>.
18. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.