

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam (im Folgenden Cannabidiol + Clobazam) als Zusatztherapie im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol + Clobazam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ^b	<p>patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie^{c, d} soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat, Valproinsäure^e <p>unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol, Fenfluramin sowie Bromid spezifisch zugelassen. In Leitlinien werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramamat empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle zugelassen sind.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt zunächst der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden führt er jedoch aus, dass es sich bei den in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um eine pharmakoresistente Population handle, bei der bereits eine patientenindividuelle, bestmögliche Therapie eingesetzt wurde. Daher betrachtet der pU zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch placebokontrollierte Studien als adäquates Studiendesign. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Abweichend dazu hat der pU die Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) identifiziert und schließt diese in seine Bewertung ein. Bei beiden Studien handelt es sich um verblindete RCTs zum Vergleich von Cannabidiol mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bisherigen anfallssuppressiven Basistherapie. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 18 Jahren mit einer klinischen Diagnose des Dravet-Syndroms, deren Anfälle mit ihrer bestehenden anfallssuppressiven Medikation nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Diese Studien sind nicht geeignet einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt jeweils zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam als Zusatztherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cannabidiol + Clobazam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cannabidiol + Clobazam.

Tabelle 3: Cannabidiol + Clobazam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ^b	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^{c, d} soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat, Valproinsäure^e unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut Expertenmeinung kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol, Fenfluramin sowie Bromid spezifisch zugelassen. In Leitlinien werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramamat empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle zugelassen sind.</p> <p>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von

Cannabidiol festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.