



IQWiG-Berichte – Nr. 862

Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom) –

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

Dossierbewertung

Auftrag: G19-18
Version: 1.0
Stand: 09.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2019

Interne Auftragsnummer

G19-18

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, Lennox-Gastaut-Syndrom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Cannabidiol, Lennox Gastaut Syndrome, 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 B, 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 B, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	12

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 Lennox-Gastaut-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 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des Lennox-Gastaut-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 Lennox-Gastaut-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 Lennox-Gastaut-Syndrom: Literaturansatz

Der pU hat seiner Aussage nach eine systematische Literatursuche nach Publikationen durchgeführt, aus denen sich Angaben zur Inzidenz und / oder Prävalenz des Lennox-Gastaut-Syndroms entnehmen lassen. Hierbei wurden 13 internationale Studien aus dem Publikationszeitraum 1994 bis 2017 identifiziert [3-15]. Der pU entnimmt diesen Studien die berichtete minimale und maximale Prävalenzangabe und bildet hieraus eine Spanne (0,06 bis 0,28 Betroffene von 1000 Geburten bzw. Kindern und Jugendlichen).

Der pU argumentiert, dass bei der Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten Zielpopulation auf Basis dieser Literaturangaben eine erhöhte Mortalität berücksichtigt werden muss, da sich die in der Literatur berichteten Prävalenzangaben überwiegend auf Kinder und Jugendliche beziehen. Angaben zur Mortalität gewinnt der pU aus einer kanadischen Kohortenstudie von Camfield et al. (2002) [16]. Hierin wurden alle Kinder der Region Nova Scotia untersucht, die zwischen 1977 und 1985 eine Epilepsie-Diagnose erhielten. Im Zeitraum von 15 Jahre nach der Diagnose wurde eine Sterblichkeit von rund 25 % bei den Betroffenen mit zusätzlich bestehender neurologischer Erkrankung beschrieben. Der pU geht entsprechend davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation um 25 % für wahrscheinliche Todesfälle bis zum Erwachsenenalter zu reduzieren ist.

Bei einer Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2017 von 81 211 128 Einwohnern ab dem 2. Lebensjahr [17] und einem GKV-Anteil von 87,3 % errechnet der pU 3190 bis 14 888 Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 Jahren.

2) Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-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 GKV-Zielpopulation zu erhalten [18]. 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 Lennox-Gastaut-Syndrom über folgende Kriterien:

- mindestens eine ICD-10 Diagnose G40.x oder G41.x und
- zusätzlich im selben Jahr mindestens eine kodierte Verordnung von Rufinamid oder Felbamat oder
- eine Therapie mit mindestens 2 verschiedenen Antiepileptika und mindestens 1 Diagnose einer Entwicklungsverzögerung und keine kodierte spezifische andere Erkrankungsursache.

Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom wurden ausgeschlossen. Das Vorliegen eines Dravet-Syndroms wurde über folgende Kriterien operationalisiert:

- mindestens 1 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.

Die Prävalenzraten wurden zum einen für die gesamte Auswertungspopulation (39,2/100 000 Versicherte) und zum anderen für Patientinnen und Patienten unter 6 Jahren (6,5/100 000 Versicherte) jeweils für das Jahr 2016 angegeben. Bei dem Prävalenzschätzer für die gesamte Auswertungspopulation (39,2/100 000 Versicherte) geht der pU von einer Überschätzung aus, da die zum Einschluss der Patientinnen und Patienten verwendeten ICD-Codes nicht spezifisch für das Lennox-Gastaut-Syndrom sind und verschiedene andere Epilepsieformen mit umfassen. Auch der zusätzliche Einbezug der medikamentösen Therapie führt seiner Darstellung nach nur bedingt zu einer deutlichen Eingrenzung der Zielpopulation, da ein breiter Einschluss von Zweifachkombinationstherapien erfolgte. In der Patientengruppe der Kinder unter 6 Jahren liegt seiner Aussage nach eine höhere Diagnosesicherheit vor. Der pU nimmt die beiden ermittelten Prävalenzschätzer als Minimum und Maximum einer Spanne und berechnet auf der Basis von 72 229 000 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2018 [19] 4695 bis 28 314 Patientinnen und Pateinten mit Lennox-Gastaut-Syndrom.

3) Kombinationstherapie mit Clobazam

Der pU stellt 2 Quellen dar, aus denen sich Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom gewinnen lassen, die eine Kombinationstherapie mit Clobazam erhalten: In der Zulassungsstudie GWEP1414 hatten 52,2 % der Patientinnen und Patienten in der Behandlungsgruppe mit 10 mg/kg/Tag und 48,7 % der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe Clobazam als begleitende Medikation erhalten [20]. Eine Therapie mit Clobazam war dabei kein Einschlusskriterium gewesen.

In der beauftragten Routinedatenanalyse fand sich hingegen lediglich bei 5 % der Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Therapie mit Clobazam [18]. Hierin enthalten sind auch Patientinnen und Patienten mit einer Clobazam-Monotherapie.

Der pU stellt dar, dass die oben genannten Anteilswerte wie 52,2 %, 48,7 % und 5 % 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 80 % 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 2552 bis 22 651 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 Lennox-Gastaut-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 Lennox-Gastaut-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.

Die als Ergebnis der Literaturrecherche identifizierten internationalen Studien sind zu einem großen Teil bereits vor dem Jahr 2000 durchgeführt worden [3,5-8,10,11,13,14], die Datenerhebung liegt dabei noch weiter zurück. Darüber hinaus finden sich nur wenige ebenfalls ältere Angaben mit Bezug zu Deutschland [4,6]. Diese Aspekte führen zu Unsicherheit, inwieweit sich die ermittelten Prävalenzen auf Deutschland und die heutige Zeit übertragen

lassen. Darüber hinaus wurden in den Studien verschiedene Ausgangspopulationen betrachtet: Unterschiedliche Altersgruppen wurden betrachtet, unterschiedliche Datenbanken verwendet und unterschiedliche Operationalisierungen vorgenommen, wodurch zusätzliche Unsicherheit im Hinblick auf die Prävalenzschätzer entsteht. 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 – vor allem die Studien, welche die Spanne bilden – auf eine Population von Kindern und Jugendlichen beziehen, berücksichtigt der pU bei der Übertragung der Prävalenz auf die deutsche Bevölkerung rund 25 % Todesfälle auf Basis einer Studie von Camfield et al [16]. Die Studienpopulation dieser Studie bestand nicht nur aus Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, sondern umfasste verschiedene Epilepsieformen. Die Sterberate innerhalb von 15 Jahren nach Beginn der Epilepsie wurde getrennt ausgewertet für Patientinnen und Patienten mit und ohne neurologische Störungen. Bei der Übertragung des allgemeinen Anteils von 25 % Todesfällen in der Population mit neurologischen Störungen auf die spezifische Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom besteht Unsicherheit. Darüber hinaus wurden in der Studie von Camfield et al. Patientinnen und Patienten betrachtet, die eine Epilepsie zwischen 1977 und 1985 entwickelt haben. Wie der pU selbst darstellt, bleibt der Effekt einer heutigen verbesserten Anfallstherapie bei Annahme dieses Anteilswertes unberücksichtigt. Außerdem ergibt sich zusätzliche Unsicherheit durch die pauschale Übertragung eines Anteilswertes für Todesfälle, der auf Basis einer Kohortenstudie an Patientinnen und Patienten mit umgrenzten Altersgruppen gewonnen wurde, auf die gesamte Zielpopulation aller Altersgruppen. Insgesamt kann der Anteil der Todesfälle sowohl höher als auch niedriger liegen.

Zu 2) Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom: Routinedatenanalyse

In der Darstellung der Ergebnisse der Routinedatenanalyse [18] 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 Lennox-Gastaut-Syndrom (beziehungsweise zum Ausschluss der Betroffenen 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 [18] 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 Lennox-Gastaut-Syndrom und mit Entwicklungsverzögerungen aufzugreifen und welche kodierten Diagnosen anderer Erkrankungsursachen zu einem Ausschluss der Betroffenen mit Dravet-Syndrom geführt haben.

Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [21].

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 B 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 20 % der Patientinnen und Patienten). Für den angenommenen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen fehlen Belege in Modul 3 B 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 [22].

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (2552 bis 22 651) 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 Lennox-Gastaut-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 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (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 Lennox-Gastaut-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 [23]. 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 [23] 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 laut Fachinformation [22] verschiedene Gegenanzeigen hat und bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom als Antiepileptikum der 2. Wahl angesehen wird [24].

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 Lennox-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 Lennox-Gastaut-Syndrom	2552 bis 22 651	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 [22]. 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 Lennox-Gastaut-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 [22]. 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. Beilmann A, Napa A, Soot A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia* 1999; 40(7): 1011-1019.
4. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(3): 171-181.
5. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1275-1282.
6. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 2): S1-S6.
7. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997; 38(5): 526-531.
8. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol* 1998; 18(1): 46-50.
9. Pina-Garza JE, Montouris GD, Vekeman F, Cheng WY, Tuttle E, Giguere-Duval P et al. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2017; 73: 46-50.
10. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999; 40(3): 286-289.
11. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure* 1996; 5(2): 139-146.
12. Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Raisanen S et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: a population-based study. *Epilepsia Open* 2017; 2(1): 76-83.
13. Steffenburg U, Hedstrom A, Lindroth A, Wiklund LM, Hagberg G, Kyllerman M. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia* 1998; 39(7): 767-775.
14. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1283-1288.
15. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000; 41(7): 802-810.

16. Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy: a population-based study. *Lancet* 2002; 359(9321): 1891-1895.
17. 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.
18. Vilua Healthcare. Characterising epilepsy patients in TSC, LGS and DS. Modul 5 [unveröffentlicht]: 2019.
19. 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.
20. G. W. Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome in children and adults (CSR 1414). 2016.
21. 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.
22. Sanofi. Fachinformation Frisium (Clobazam) [online]. 2017 [Zugriff: 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg): gestaltbare Tabelle; Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. [Zugriff: 05.08.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
24. Steinhoff B, Bast T. Vademecum Antiepilepticum 2019/2020. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie; 2019.