

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Cannabidiol (Neubewertung eines Orphan Drugs nach  
Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Dravet-Syndrom,  $\geq 2$   
Jahre, Kombination mit Clobazam))

Vom 16. Mai 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cannabidiol (Epidyolex) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	8
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>21</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex) wurde am 15. Oktober 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. Epidyolex zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut- und dem Dravet-Syndrom ( $\geq 2$  Jahre, Kombination mit Clobazam) sowie mit Tuberöser Sklerose ( $\geq 2$  Jahre) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seinen Sitzungen am 2. April 2020 und am 15. April 2021 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Cannabidiol im Anwendungsgebiet „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen. Mit Beschluss vom 5. Oktober 2023 hat der G-BA gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Cannabidiol eingesetzt werden, benannt.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. August 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von April 2022 bis einschließlich März 2023 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2023 aufgefordert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 30. November 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Cannabidiol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cannabidiol (Epidyolex) gemäß Fachinformation**

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):**

Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

## Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als Zusatztherapie:**

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von  
Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramid, Valproinsäure

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom sind neben Cannabidiol die Wirkstoffe Bromid, Fenfluramin und Stiripentol zugelassen.

Für bestimmte Anfallsformen oder allgemein zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen sind folgende Wirkstoffe: Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clobazam, Clonazepam, Eslicarbazepin, Ethosuximid, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Mesuximid, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Pregabalin, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt keine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cannabidiol vom 2. April 2020 und 15. April 2021 und zum Wirkstoff Fenfluramin vom 15. Juli 2021 vor.

Im Anwendungsgebiet Epilepsie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:

- Beschluss zu Cenobamat vom 19. November 2021
- Beschluss zu Vigabatrin vom 19. Dezember 2019
- Beschluss zu Brivaracetam vom 04. August 2016, 17. Januar 2019 und 01. September 2022
- Beschluss zu Perampanel vom 06. November 2014, 17. Mai 2018 und 03. Juni 2021
- Beschluss zu Retigabin vom 03. Juli 2014

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenzbasis im vorliegenden Anwendungsgebiet als eingeschränkt zu betrachten.

Spezifisch für die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom sind neben dem zu beratenden Wirkstoff Cannabidiol die Wirkstoffe Stiripentol,

Fenfluramin sowie Bromid zugelassen. In den Leitlinien<sup>1,2</sup> werden für das vorliegende Anwendungsgebiet zudem die Wirkstoffe Valproinsäure, Clobazam, Levetiracetam und Topiramamat empfohlen, die allgemein für die Behandlung verschiedener epileptischer Anfälle zugelassen sind. Darüber hinaus kommt auch Brivaracetam, das ähnliche Eigenschaften wie Levetiracetam aufweist, als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Die Entscheidung, welcher der genannten Wirkstoffe für die zu behandelnde Person geeignet ist, erfolgt in der ärztlichen Versorgung patientenindividuell. Dabei wird berücksichtigt, welche Therapien bisher durchgeführt wurden, mit welchen Arzneimitteln aktuell behandelt wird, unter welchen Anfallsformen die Person leidet und welche Nebenwirkungen auftreten können.

In der Gesamtschau der Evidenz wird für Patientinnen oder Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der Wirkstoffe Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramamat und Valproinsäure als zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol in Kombination mit Clobazam bestimmt.

In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Monotherapien stellen hingegen Ausnahmen da; ihr Einsatz im Vergleichsarm einer Studie sollte begründet werden.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Auch eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der Wirkstoff 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 Therapieoption darstellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann auch die Durchführung einer ketogenen Diät als Therapieoption erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Armen einer Studie die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch zu nehmen, bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene ketogene Diät während der Studie fortzuführen.

### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bisher wurde für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl der genannten Wirkstoffe und unter Berücksichtigung der

---

1 Holtkamp M, May TW, Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al., Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)

2 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults [online]. 2022. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>

auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und zum besseren Verständnis wird die Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angepasst und in eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der genannten Wirkstoffe geändert.

Bei der Auswahl eines Wirkstoffes im Rahmen der patientenindividuellen Therapie wird dabei weiterhin vorausgesetzt, dass dieser grundsätzlich medizinisch indiziert und in Bezug auf den jeweiligen Wirkstoff kein unzureichendes Ansprechen (wirkstoffbezogene Pharmakoresistenz), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist. Somit resultiert aus der Anpassung der Formulierung keine inhaltliche Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cannabidiol wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) vor.

Es handelt sich hierbei um zwei randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, in denen Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer fortgeführten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde. Die Ergebnisse beider Studien lagen bereits den Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cannabidiol vom 2. April 2020 und 15. April 2021 zugrunde.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Dravet-Syndrom, die ein oder mehrere Antiepileptika in einer seit mindestens 4 Wochen unveränderten Dosis einnahmen und hierunter 4 oder mehr konvulsive Krampfanfälle während der 4-wöchigen Baseline-Phase erlitten.

Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag oder ein jeweiliges Placeboäquivalent (GWEP1424) bzw. im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo (GWEP1332 Teil B).

Die Behandlungsdauer beider Studien betrug jeweils 14 Wochen (einschließlich 2-wöchiger Titrationsphase).

Während der gesamten Studiendauer sollte die vorbestehende antiepileptische Pharmakotherapie fortgeführt werden; Dosierungen der Antikonvulsiva mussten vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben. Bei Bedarf war der Einsatz von Notfallmedikamenten möglich. Der Beginn einer neuen anfallssuppressiven Therapie (Antikonvulsiva, ketogene Diät oder Vagusnervstimulation) im Verlauf der Studie war nicht zulässig.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl der o.g. Wirkstoffe bestimmt.

In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Behandlung bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vorgesehen. Obwohl bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten regelmäßig epileptische Anfälle auftraten, wurde die bestehende antiepileptische Medikation im Vergleichsarm nur durch Placebo ergänzt und somit unverändert fortgeführt.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Behandlung nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.

Auch unter Berücksichtigung der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen ist davon auszugehen, dass eine Anpassung der antiepileptischen Medikation im vorliegenden Anwendungsgebiet, trotz eines mehrfachen unzureichenden Ansprechens auf Antikonvulsiva in der Vorgeschichte, angezeigt ist. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten begründen dabei nicht hinreichend, dass für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine weitere Möglichkeit einer Optimierung der vorbestehenden antiepileptischen Medikation bestand.

Zusammenfassend wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) nicht umgesetzt.

Für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom sind somit keine Daten zum Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar. Es liegen demnach keine für die Nutzenbewertung von Cannabidiol relevanten Daten vor.

Der Zusatznutzen von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom ist somit nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften sowie klinischen Sachverständigen zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cannabidiol im Einzelfall eine relevante Therapieoption für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom darstellen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Cannabidiol aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl von Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat und Valproinsäure bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien GWEP1424 und GWEP1332 (Teil B) vor, in der Cannabidiol gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer unverändert fortgesetzten antiepileptischen Behandlung, verglichen wurde.

In den Studien war keine Optimierung der antiepileptischen Medikation im Vergleichsarm vorgesehen, obwohl die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten epileptische Anfälle aufwiesen und anhand der vorgelegten Daten nicht hinreichend begründet werden konnte, dass keine Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung im Vergleichsarm bestand.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien somit nicht umgesetzt.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Cannabidiol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Cannabidiol für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt.

Die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers basiert u.a. auf der Ermittlung einer Spanne zur Prävalenz des Dravet-Syndroms anhand von zwei Studien, die eine US-amerikanische Versicherten- bzw. eine GKV-Routinedatenanalyse zur Grundlage haben. Überdies wird der Anteil von Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Clobazam geeignet ist, anhand einer europäischen Querschnittstudie auf Basis einer anonymen Befragung unter Betreuungspersonen sowie der Zulassungsstudien zu Cannabidiol ermittelt.

Limitationen dieser Herangehensweise sind u.a. durch die unklare Übertragbarkeit der Angaben zur Prävalenz auf die GKV-Population sowie durch Unsicherheiten im Rahmen der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die mit Clobazam behandelt werden, begründet. Insgesamt sind die Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Epidyolex (Wirkstoff: Cannabidiol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cannabidiol sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Durch eine Kombination von Cannabidiol mit weiteren Antiepileptika können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Zunahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen können. Die Patientin bzw. der Patient sollte engmaschig auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht werden. Wenn bei einer Kombination mit Clobazam Somnolenz oder Sedierung auftreten, soll eine Verringerung der Clobazam-Dosierung in Betracht gezogen werden.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom. Für jeden Wirkstoff wird im Folgenden die Berechnung der Jahrestherapiekosten in der niedrigsten (Kinder im Alter von 2 Jahren) und in der höchsten Erhaltungsdosis (Erwachsene) dargestellt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus<sup>3</sup> 2017 bzw. 2021

---

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021: beide, ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines zweijährigen Kindes: 14,1 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen: 77,7 kg).

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet. Gemäß der Fachinformation zu Cannabidiol ist die berechnete Dosis hier stets auf die nächstmögliche skalierbare Dosis aufzurunden.

Bei dem hier vorliegenden besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung der Ärztin bzw. dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet, sofern gemäß Fachinformation keine Einschränkungen beschrieben werden.

Die Haltbarkeit der Arzneimittel wurde berücksichtigt und der ggf. durch Ablauf der Haltbarkeit anfallende Verwurf mit eingerechnet.

Cannabidiol wird gemäß Zulassung in Kombination mit Clobazam gegeben. Daher werden die Jahrestherapiekosten sowohl der beiden Wirkstoffe als auch die sich hieraus ergebende Summe dargestellt.

Darüber hinaus werden im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie zu einer antiepileptischen Medikation verabreicht. Die Jahrestherapiekosten werden jeweils für die im Rahmen einer Zusatztherapie verabreichten einzelnen Wirkstoffe und nicht für mögliche Kombinationen dargestellt.

Stiripentol wird gemäß Zulassung nur in Kombination mit Clobazam und Valproat verabreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cannabidiol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Clobazam	kontinuierlich, 1 bis 3 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vorthherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:				
Brivaracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Clobazam	kontinuierlich, 1 bis 3 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Fenfluramin	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Kaliumbromid	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Stiripentol	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365,0	1	365,0
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	365,0	1	365,0

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	70,5 mg (= 5 mg/kg KG)	141 mg (= 10 mg/kg KG)	2 x 75 mg (= 2 x 0,75 ml)	365,0	730 x 75 mg (= 730 x 0,75 ml)
Clobazam <sup>4</sup> SUE (2 mg/ml)	4,2 mg	4,2 mg (= 0,3 mg/kg KG)	1 x 4,2 mg (= 1 x 2,1 ml)	365,0	365 x 4,2 mg (6,1 x 150 ml) <sup>5</sup>
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	777 mg (= 10 mg/kg KG)	1 554 mg (= 20 mg/kg KG)	2 x 780 mg (= 2 x 7,8 ml)	365,0	730 x 780 mg (= 730 x 7,8 ml)
Clobazam TAB	80 mg	80 mg	8 x 10 mg	365,0	2 920 x 10 mg

<sup>4</sup> Gemäß Fachinformation ist für Kinder unter 6 Jahren eine flüssige Darreichungsform zu verwenden.

<sup>5</sup> Die Haltbarkeit einer angebrochenen Flasche beträgt gemäß Fachinformation 60 Tage, sodass in diesem Fall ein Verwurf zu berücksichtigen ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Brivaracetam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Brivaracetam <sup>6</sup> LSE (10 mg/ml)	7,1 mg	14,1 mg (= 1 mg/kg KG)	2 x 7 mg (= 2 x 0,7 ml)	365,0	730 x 7 mg (= 730 x 0,7 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Brivaracetam FTA	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Clobazam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Clobazam <sup>4</sup> SUE (2 mg/ml)	4,2 mg	4,2 mg (= 0,3 mg/kg KG)	1 x 4,2 mg (= 1 x 2,1 ml)	365,0	365 x 4,2 mg (6,1 x 150 ml) <sup>5</sup>
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Clobazam TAB	80 mg	80 mg	8 x 10 mg	365,0	2 920 x 10 mg
Fenfluramin					
minimale Erhaltungsdosierung 2-Jährige					
Fenfluramin LSE (2,2 mg/ml)	2,8 mg (= 0,2 mg/kg KG)	5,6 mg (= 0,4 mg/kg KG)	2 x 2,8 mg (= 2 x 1,3 ml)	365,0	730 x 2,8 mg (= 730 x 1,3 ml)
maximale Erhaltungsdosierung Erwachsener <sup>7</sup>					
Fenfluramin LSE (2,2 mg/ml)	13 mg	26 mg	2 x 13 mg (= 2 x 6 ml)	365,0	730 x 13 mg (= 730 x 6,0 ml)
Kaliumbromid					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Kaliumbromid TAB	352,5 mg	705 mg (= 50 mg/kg KG)	2 x 0,5 x 850 mg	365,0	365 x 850 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Kaliumbromid TAB	1 295 mg	3 885 mg (= 50 mg/kg KG)	3 x 1,5 x 850 mg	365,0	1 642,5 x 850 mg

<sup>6</sup> Gemäß Fachinformation zu Brivaracetam sollten Patientinnen und Patienten, für die die passende Dosis nicht mit ganzen Tabletten zusammengestellt werden kann, die Lösung zum Einnehmen verwenden. Daher wird hier lediglich die flüssige Darreichungsform für 2-Jährige berechnet.

<sup>7</sup> Die empfohlene Höchstdosis ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die nicht zusätzlich Stiripentol erhalten.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Levetiracetam					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Levetiracetam <sup>8</sup> LSE (100mg/ml)	141 mg (= 10 mg/kg KG)	282 mg (= 20 mg/kg KG)	2 x 140 mg (= 2 x 1,4 ml)	365,0	730 x 140 mg (= 730 x 1,4 ml)
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Levetiracetam <sup>8</sup> FTA	1 500 mg	3 000 mg	2 x 1 500 mg	365,0	730 x 1 500 mg
Stiripentol					
minimale Erhaltungsdosierung 2-Jährige					
Stiripentol PSE	500 mg/ 250 mg	705 mg (= 50 mg/kg KG)	1 x 500 mg + 1 x 250 mg	365,0	365 x 500 mg + 365 x 250 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Stiripentol HKP	1 942,5 mg	3 885 mg (= 50 mg/kg KG)	8 x 500 mg	365,0	2 920 x 500 mg
Topiramate					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Topiramate FTA	35,3 mg	70,5 mg (= 5 mg/kg KG)	2 x 1,5 x 25 mg <sup>9</sup>	365,0	1 095 x 25 mg
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Topiramate FTA	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Valproinsäure					
minimale Erhaltungsdosis 2-Jährige					
Valproinsäure LSE <sup>10,11</sup> (300 mg/ml)	150 mg	300 mg	2 x 150 mg (= 2 x 0,5 ml)	365,0	730 x 150 mg (= 730 x 0,5 ml)

8 Gemäß Fachinformation sind die Filmtabletten nicht für Kinder unter 6 Jahren geeignet.

9 Die Tabletten können in dosisgleiche Viertel (je 6,25 mg Topiramate) geteilt werden.

10 Gemäß Fachinformation ist für Kinder bis zu 3 Jahren vorzugsweise eine flüssige Darreichungsform zu verwenden.

11 Die Dosierungsangaben beziehen sich auf Natriumvalproat.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
maximale Erhaltungsdosis Erwachsene					
Valproinsäure FMR <sup>11</sup>	600 mg / 900 mg	2 100 mg	3 x 600 mg + 1 x 300 mg	365,0	1 095 x 600 mg + 365 x 300 mg
<b>Abkürzungen:</b> FTA = Filmtabletten; FMR = Filmtabletten magensaftresistent; HKP = Hartkapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUE = Suspension zum Einnehmen; TAB = Tabletten					

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri- ebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cannabidiol LSE (100 mg/ml)	300 ml	3 598,70 €	2,00 €	0,00 €	3 596,70 €
Clobazam SUE (2 mg/ml)	150 ml	177,14 €	2,00 €	20,99 €	154,15 €
Clobazam FTA 10mg <sup>12</sup>	50 FTA	19,22 €	2,00 €	0,00 €	17,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Brivaracetam FTA 100 mg	168 FTA	265,22 €	2,00 €	14,06 €	249,16 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Brivaracetam LSE (10 mg/ml)	300 ml	101,99 €	2,00 €	5,02 €	94,97 €
Clobazam SUE (2 mg/ml)	150 ml	177,14 €	2,00 €	20,99 €	154,15 €
Clobazam FTA 10 mg <sup>12</sup>	50 FTA	19,22 €	2,00 €	0,00 €	17,22 €
Fenfluramin LSE (2,2 mg/ml)	120 ml	1 031,72 €	2,00 €	56,50 €	973,22 €
Fenfluramin LSE (2,2 mg/ml)	360 ml	3 025,37 €	2,00 €	169,49 €	2 853,88 €
Kaliumbromid TAB 850 mg	60 TAB	694,32 €	2,00 €	80,18 €	612,14 €
Levetiracetam LSE (100mg/ml)	150 ml	49,04 €	2,00 €	1,79 €	45,25 €
Levetiracetam FTA 1500 mg <sup>12</sup>	200 FTA	106,47 €	2,00 €	7,53 €	96,94 €
Stiripentol PSE 250 mg	60 PSE	294,51 €	2,00 €	15,68 €	276,83 €
Stiripentol PSE 500 mg	60 PSE	543,94 €	2,00 €	29,49 €	512,45 €
Stiripentol HKP 500 mg	60 HKP	543,94 €	2,00 €	29,49 €	512,45 €
Topiramate FTA 25 mg <sup>12</sup>	200 FTA	49,75 €	2,00 €	3,04 €	44,71 €
Topiramate FTA 200 mg <sup>12</sup>	200 FTA	267,83 €	2,00 €	20,29 €	245,54 €
Valproat natrium LSE (300 mg/ml) <sup>12</sup>	100 ml	23,10 €	2,00 €	0,93 €	20,17 €
Valproat natrium FMR 300 mg <sup>12</sup>	200 FMR	34,19 €	2,00 €	1,81 €	30,38 €
Valproat natrium FMR 600 mg <sup>12</sup>	200 FMR	50,09 €	2,00 €	3,07 €	45,02 €

**Abkürzungen:** FTA = Filmtabletten; FMR = Filmtabletten magensaftresistent; HKP = Hartkapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUE = Suspension zum Einnehmen; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

---

<sup>12</sup> Festbetrag

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei der Anwendung von Fenfluramin muss die Herzfunktion mittels Echokardiografie überwacht werden. Die Echokardiografie muss vor der Behandlung durchgeführt werden, um einen Ausgangszustand zu ermitteln. Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und anschließend jährlich erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Fenfluramin	Duplex-Echokardiographie (GOP 33022)	1	36,64 €	36,64 €

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformationen zu

- Cannabidiol (Epidyolex); Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Mai 2023
- Brivaracetam (Briviact); Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Stand: Februar 2023
- Cenobamat (Ontozry); Ontozry Tabletten; Stand: November 2023
- Vigabatrin (Kigabeq); Sabril 500 mg Filmtabletten, Sabril Beutel; Stand: Januar 2021

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da der G-BA im Beschluss über die Nutzenbewertung von Fenfluramin vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1) einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel festgestellt hat:

Fenfluramin (Fintempla)

### Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cannabidiol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cannabidiol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken