



Kein Zusatznutzen mehr von Cannabidiol

Was nun?

Der *Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)* setzt sich aus Mitgliedern der *Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV)*, der *Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung (KZBV)*, der *Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG)* und des *Spitzenverbandes der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Spitzenverband)* zusammen. Seine Aufgabe ist es unter anderem zu entscheiden, welche Leistungen von der GKV gezahlt werden. Die maßgeblichen Patientenorganisationen haben dabei ein Mitspracherecht, sind aber nicht stimmberechtigt.

Wird ein Medikament neu zugelassen, entscheidet zunächst der Hersteller über dessen Preis, der in der Regel zunächst für ein Jahr von den Krankenkassen erstattet wird. Der Hersteller muss jedoch anschließend durch die Einreichung geeigneter Unterlagen nachweisen, dass dieses Medikament gegenüber einer festgelegten Vergleichstherapie einen zusätzlichen Nutzen (Zusatznutzen) hat (§ 35a Abs. 1 SGB V). Erkennt der G-BA nach Prüfung der Unterlagen den Zusatznutzen nicht an, muss der erstattungsfähige Preis neu verhandelt werden. Bei diesen Verhandlungen orientieren sich die Krankenkassen in der Regel an den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei Medikamenten zur Behandlung seltener Erkrankungen („Orphan Drugs“) gilt der Nutzen als belegt, wenn das Medikament zugelassen ist **und** die jährlichen Therapiekosten einen Betrag von 30 Millionen Euro **nicht** übersteigen (§ 35a Abs. 1 SGB V). Es wird davon ausgegangen, dass die Medikamente aufgrund der Seltenheit der Erkrankung auch nur selten eingesetzt werden. Übersteigen

die jährlichen Therapiekosten jedoch den Betrag von 30 Millionen Euro, ist der Hersteller verpflichtet, den Zusatznutzen, wie oben beschrieben, nachzuweisen.

Zu den seltenen Erkrankungen zählen auch bestimmte Epilepsieformen, u.a. das Dravet-Syndrom, das Lennox-Gastaut-Syndrom und die Epilepsie bei tuberöser Sklerose. Bisher galt der Nutzen des Medikaments Epidyolex® mit dem Wirkstoff Cannabidiol für diese schwer verlaufenden und schwer behandelbaren Epilepsien als belegt. Da die jährlichen Therapiekosten die Grenze von 30 Millionen Euro jetzt überschritten haben, hatte der G-BA am 16. Mai 2024 darüber zu entscheiden, ob Epidyolex® im Vergleich zu anderen Medikamenten zur Behandlung der Anfälle einen Zusatznutzen hat. Der G-BA kam zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen **nicht** belegt ist. In der Epileptologie verliert damit erstmalig ein Medikament zur Behandlung seltener Erkrankungen, dessen Kosten bisher von den Krankenkassen übernommen wurden, seinen bisher angenommenen Nutzen.

Wie kam es dazu? Welche Auswirkungen hat das?

Das Konzept des „Zusatznutzens“ ist eine deutsche Besonderheit. Europaweit wird sonst bei Medikamenten, die von der *Europäische Zulassungsbehörde (EMA)* zugelassen sind, davon ausgegangen, dass der Nachweis für einen Nutzen im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt. In Deutschland können alle von der EMA zugelassenen Medikamente in Verkehr gebracht werden, also in Apotheken an Patienten verkauft werden. Dies gilt auch weiterhin für Epidyolex®.

Zentral für den praktischen Einsatz ist jedoch für die meisten Patienten die Frage der Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen. Diese erfolgt in Deutschland in der Regel zunächst nur für ein Jahr nach der Zulassung eines neuen Medikaments. In diesem Jahr muss der Hersteller dem *Institut für Qualitätssicherung im Gesundheitswesen (IQWiG)* gegenüber durch die Vorlage geeigneter Studien nachweisen, ob das neue Medikament einen Zusatznutzen hat. Geeignete Studien sind nach Ansicht des IQWiG Studien, die zeigen, dass das Medikament besser wirkt als die bislang vorhandenen Medikamente (Vergleichstherapie). Im Falle von Epidyolex® waren das zum Beispiel bei der Tuberösen Sklerose Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramate und Valproinsäure.

Weshalb findet das IQWiG bei keinem Anfallssuppressivum einen Zusatznutzen?

Bevor ein neues Medikament zugelassen wird, muss es seinen Nutzen nachweisen. In den vorgeschriebenen Zulassungsstudien bekommt in der Regel eine Gruppe den neuen Wirkstoff (Experimentalgruppe), die andere Gruppe (Kontrollgruppe) wird mit einer unwirksamen Substanz, einem Placebo, behandelt. Durch einen Vergleich beider Gruppen zeigt sich dann, ob das neue Medikament wirksam ist, also einen Nutzen hat.

Auf die Epilepsiebehandlung bezogen bedeutet das: Wird bei Patienten, bei denen frühere Behandlungen nicht erfolgreich waren, mit einem neuen Medikament



eine verbesserte Anfallskontrolle gegenüber einem Placebo erreicht, kann von dessen Nutzen ausgegangen werden. Deshalb sieht die *Deutsche Gesellschaft für Epileptologie* in diesen Fall einen Zusatznutzen als belegt an. Auch von den Patientenorganisationen wird in aller Regel ein entsprechender Nutzen neu verfügbarer Präparate gesehen, so auch beim Epidyolex®.

Bei den vom IQWiG verlangten Studien muss das neue Medikament jedoch mit einem bisher zugelassenen Wirkstoff und **nicht** mit einem Placebo verglichen werden. Diese Überlegenheit gegenüber einer anderen wirksamen Substanz gibt es allerdings bei keinem Medikament zur Behandlung der Anfälle (Anfallssuppressivum); das IQWiG geht dann von keinem gesicherten Zusatznutzen aus.

Welche Besonderheiten gibt es bei Cannabidiol?

Bei „Orphan drugs“ gilt ein Nutzen bereits dann als belegt, wenn es für die Behandlung einer bestimmten Erkrankung zugelassen ist. Für Cannabidiol liegen vier randomisierte Studien vor, die eine Überlegenheit gegenüber Placebo beim Dravet-Syndrom, beim Lennox-Gastaut-Syndrom und bei Epilepsie bei Tuberöser Sklerose zeigen. Auf Grundlage dieser Studien wurde Epidyolex® zur Behandlung dieser Epilepsieformen zugelassen und die Behandlungskosten von den Krankenkassen übernommen.

Ungeachtet der Zulassung zur Behandlung seltener Epilepsien stieg der Einsatz von Epidyolex® in den vergangenen Jahren so stark, dass die Schwelle der Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen von 30 Millionen Euro jährlich überschritten wurde und somit eine Überprüfung des Zusatznutzens erfolgte.

Mangels Studien, die eine Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten zeigen, stellte das IQWiG auch hier lakonisch fest „Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt“. Entsprechend erfolgt nun eine neue Verhandlung des erstattungsfähigen Preises.

Ist die Versorgung mit Cannabidiol weiterhin gewährleistet?

Aktuell kostet eine Behandlung mit Epidyolex® wesentlich mehr als mit üblichen Medikamenten zur Behandlung der Anfälle (Anfallssuppressiva). Bei erwachsenen Patienten mit Tuberöser Sklerose beispielsweise können Jahrestherapiekosten von bis zu 68.000 € entstehen. Bei der Neuverhandlung des erstattungsfähigen Preises wird sich an den Kosten der vom IQWiG festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie orientiert. Diese kosten – je nach Wirkstoff – zwischen weniger als 1% hiervon (etwa Valproat und Levetiracetam (301 € bzw. 353 €) und etwa der Hälfte (z.B. Stiripentol und Fenfluramin). Die Herstellerfirma geht davon aus, dass diese Verhandlungen sich in das Jahr 2025 hinziehen werden. Bis zum Abschluss der Verhandlungen wird Epidyolex® zunächst zum bisherigen Preis in den Apotheken verfügbar sein.

Kommt es bei den Verhandlungen zu einer Einigung, kann das von Vorteil für das Gesundheitssystem sein – es wird dann ein geringerer Preis für die Behandlung zu zahlen sein. Kommt es zu keiner Einigung, kann möglicherweise der Verkauf von Epidyolex® in Deutschland ausgesetzt werden; dies wäre sicher für viele hiervon bislang profitierende Patienten ein Problem. In diesem Fall wäre jedoch eine Herstellung von Cannabidiol-Lösungen bei entsprechender Kostenzusage auch durch die Apotheken möglich.

Warum führen die Herstellerfirmen nicht die vom IQWiG geforderten Studien durch?

Die Kriterien, die an Studien zum Nachweis des Zusatznutzens für ein Medikament gestellt werden (Vergleich des neuen Medikaments gegenüber einer Vergleichstherapie statt gegenüber Placebo) gelten außerhalb Deutschlands nicht – somit würden die Kosten einer zusätzlichen Studie nur für den deutschen Markt anfallen. In der Regel übersteigen diese zusätzlichen Kosten jedoch den zu erwartenden Gewinn – daher ist dies für Firmen in aller Regel nicht interessant. Ohne eine Einigung zwischen IQWiG, EMA und FDA auf gemeinsam anerkannte Studiendesigns ist hier auch zukünftig kein Fortschritt zu erwarten.

Bei seltenen Erkrankungen kommt hinzu, dass die für die geforderten Studien erforderlichen Patientenzahlen kaum erreichbar sind. So geht das IQWiG etwa beim Dravet-Syndrom von etwa 2.100 Patienten in Deutschland aus, von denen ein erheblicher Teil wahrscheinlich schon mit Cannabidiol behandelt wurde. Damit ist die Durchführung einer solchen Studie, bei Berücksichtigung der üblichen Bereitschaft zur Teilnahme und weiteren Einschränkungen der Patientenauswahl, schon aus statistischen Gründen praktisch unmöglich.

Was bedeutet dies praktisch?

Für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr wird die Versorgung mit dem Handelspräparat Epidyolex® weiterhin gewährleistet sein. Voraussichtlich 2025 wird sich dann entscheiden, ob es eine neue preisliche Einigung mit den gesetzlichen Krankenkassen geben wird, die die weitere Versorgung sicherstellt, oder ob Epidyolex® vom deutschen Markt verschwindet. In diesem Fall wäre jedoch eine Herstellung von Cannabidiol-Lösungen, bei entsprechender Kostenzusage, auch durch die Apotheken möglich. Die Herstellerfirma JAZZ-Pharma gibt sich zur Zeit optimistisch, dass eine Aufrechterhaltung der Versorgung Deutschlands auch vom G-BA gewünscht wird. Privat versicherte Patienten sind von dieser Frage nicht betroffen, sie werden sich über internationale Apotheken auch weiterhin mit Epidyolex® behandeln lassen können.

Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage
Universitätsklinikum Freiburg
Epilepsiezentrum
Breisacher Straße 64, 79106 Freiburg
www.uniklinik-freiburg.de/epilepsie