

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol als Zusatztherapie im Vergleich mit einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose ^b	<p>eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie^c unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen^d, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam^e, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam^e, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramamat, Valproinsäure^f, Vigabatrin^e, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon)^e, Tetracosactid (ACTH)^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Personen mit tuberöser Sklerose, die für eine Behandlung mit Cannabidiol infrage kommen, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt epilepsiechirurgische Maßnahmen nicht angezeigt sind. Die Durchführung diätischer Maßnahmen kann im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Das Krankheitsbild der tuberösen Sklerose umfasst typischerweise fokale bzw. sekundär generalisierte Anfälle, sowie infantile Spasmen. Als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen daher auch Arzneimittel in Betracht, die explizit zur Behandlung dieser Anfallstypen oder zur Epilepsie allgemein zugelassen sind, soweit keine Kontraindikationen für tuberöse Sklerose vorliegen. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Cannabidiol sehr allgemein gefasst ist und nicht explizit auf eine „Lastline“-Therapiesituation abzielt, wird davon ausgegangen, dass Antiepileptika zur Behandlung fokaler Anfälle, die in Leitlinien erst in der letzten Therapielinie empfohlen werden, wie Phenytoin und Phenobarbital, im vorliegenden Anwendungsgebiet nur im Einzelfall angewandt werden.</p> <p>e. Für die Behandlung infantiler Spasmen wird vor allem Vigabatrin, ggf. in Kombination mit Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon) oder Tetracosactid (ACTH) empfohlen. Zudem sind für infantile Spasmen die Benzodiazepine Clonazepam und Nitrazepam zugelassen, die ggf. bei unzureichendem Ansprechen auf die genannten Wirkstoffe eingesetzt werden.</p> <p>f. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>ACTH: adrenocortikotropes Hormon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings weicht er zum Teil bei der Benennung einzelner darunter anzuwendender Wirkstoffe ab. Der pU gibt

an, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose einen therapierefraktären Verlauf aufweist, der eine weitere patientenindividuelle Verbesserung mit den vorhandenen anfallssuppressiven Medikamenten nicht zulässt. Daher betrachtet der pU zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch placebokontrollierte Studien als adäquates Studiendesign. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Abweichend dazu hat der pU die placebokontrollierte RCT GWEP1521 identifiziert und schließt diese in seine Bewertung ein. Bei der Studie handelt es sich um 1 verblindete RCT zum Vergleich von Cannabidiol mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bisherigen anfallssuppressiven Basistherapie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 65 Jahren mit einer klinischen Diagnose der tuberösen Sklerose, deren Epilepsie durch die zum Studieneinschluss vorhandene anfallssuppressive Therapie nicht vollständig kontrolliert wurde. Diese Studie ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubte zu keinem Zeitpunkt eine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer anfallssuppressiven Basistherapie lediglich mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie verglichen wurde. Eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Cannabidiol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose ^b	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^c unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen ^d , der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam^e, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam^e, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure^f, Vigabatrin^e, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon)^e, Tetracosactid (ACTH)^e 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Personen mit tuberöser Sklerose, die für eine Behandlung mit Cannabidiol infrage kommen, zum aktuellen Behandlungszeitpunkt epilepsiechirurgische Maßnahmen nicht angezeigt sind. Die Durchführung diätischer Maßnahmen kann im Rahmen der Therapie der vorliegenden Erkrankung erwogen werden. Vor diesem Hintergrund sollte für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Möglichkeit bestehen, eine entsprechende Ernährungsberatung in Anspruch nehmen zu können bzw. eine bereits vor Studienbeginn begonnene Diät während der Studie fortzuführen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist darauf zu achten, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel). In der Regel kommen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Option einer Optimierung besteht. Eine alleinige Anpassung der Dosierung einer zuvor stabil angewandten unzureichenden antiepileptischen Therapie entspricht nicht regelhaft der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>d. Das Erkrankungsbild der tuberösen Sklerose umfasst typischerweise fokale bzw. sekundär generalisierte Anfälle, sowie infantile Spasmen. Als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen daher auch Arzneimittel in Betracht, die explizit zur Behandlung dieser Anfallstypen oder zur Epilepsie allgemein zugelassen sind, soweit keine Kontraindikationen für tuberöse Sklerose vorliegen. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Cannabidiol sehr allgemein gefasst ist und nicht explizit auf eine „Lastline“-Therapiesituation abzielt, wird davon ausgegangen, dass Antiepileptika zur Behandlung fokaler Anfälle, die in Leitlinien erst in der letzten Therapielinie empfohlen werden, wie Phenytoin und Phenobarbital, im vorliegenden Anwendungsgebiet nur im Einzelfall angewandt werden.</p> <p>e. Für die Behandlung infantiler Spasmen wird vor allem Vigabatrin, ggf. in Kombination mit Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon) oder Tetracosactid (ACTH) empfohlen. Zudem sind für infantile Spasmen die Benzodiazepine Clonazepam und Nitrazepam zugelassen, die ggf. bei unzureichendem Ansprechen auf die genannten Wirkstoffe eingesetzt werden.</p> <p>f. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>ACTH: adrenocortikotropes Hormon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2021 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cannabidiol festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.