

# Cannabidiol (tuberöse Sklerose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-121

Version: 1.0

Stand: 14.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1722

DOI: 10.60584/A23-121

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Cannabidiol (tuberöse Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

04.12.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-121

## **DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-121>

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (tuberöse Sklerose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-121>.

### **Schlagwörter**

Cannabidiol, Tuberöse Sklerose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Cannabidiol, Tuberos Sclerosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anne Hüning
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Merlin Bittlinger
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Ulrike Seay
- Carolin Weigel

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Cannabidiol ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Cannabidiol wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose (TSC) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. 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.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 zur Nutzenbewertung.



## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur .....	I.21
I Anhang A Suchstrategien.....	I.22
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.23

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol.....	I.6
Tabelle 3: Cannabidiol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol.....	I.11
Tabelle 5: Cannabidiol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.19

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **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 <sup>a</sup>
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose <sup>b</sup>	<p>eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie<sup>c</sup> unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen<sup>d</sup>, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam<sup>e</sup>, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam<sup>e</sup>, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramamat, Valproinsäure<sup>f</sup>, Vigabatrin<sup>e</sup>, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon)<sup>e</sup>, Tetracosactid (ACTH)<sup>e</sup></li> </ul>
<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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose <sup>b</sup>	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie <sup>c</sup> unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen <sup>d</sup> , der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam<sup>e</sup>, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam<sup>e</sup>, Oxcarbazepin, Perampnolol, Pregabalin, Topiramid, Valproinsäure<sup>f</sup>, Vigabatrin<sup>e</sup>, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon)<sup>e</sup>, Tetracosactid (ACTH)<sup>e</sup></li> </ul>	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 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>		



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.

## **I 2 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol als Zusatztherapie im Vergleich mit einer patientenindividuelle antiepileptische 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cannabidiol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose <sup>b</sup>	<p>eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie<sup>c</sup> unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen<sup>d</sup>, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam<sup>e</sup>, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam<sup>e</sup>, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramamat, Valproinsäure<sup>f</sup>, Vigabatrin<sup>e</sup>, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon)<sup>e</sup>, Tetracosactid (ACTH)<sup>e</sup></li> </ul>
<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. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine 12-wöchige Behandlungsdauer anführt. Dabei berücksichtigt der pU nicht, dass die Erhaltungstherapie laut Fachinformation von Cannabidiol frühestens 1 Woche nach Beginn der Behandlung begonnen werden kann. Diese Abweichung hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da keine relevante Studie identifiziert wurde (siehe das nachfolgende Kapitel I 3).

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cannabidiol (Stand zum 05.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Cannabidiol (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cannabidiol (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cannabidiol (letzte Suche am 06.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Cannabidiol (letzte Suche am 20.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Abweichend dazu hat der pU die RCT GWEP1521 [2] identifiziert und schließt diese in seine Bewertung ein. Nachfolgend wird die Studie GWEP1521 beschrieben und erläutert, warum diese sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet eignet.

#### **Studie GWEP1521**

Bei der Studie GWEP1521 handelt es sich um eine doppelblinde placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose im Alter von 1 bis 65 Jahren, deren Epilepsie durch die zum Studieneinschluss vorhandene anfallssuppressive Therapie nicht vollständig kontrolliert wurde. Insgesamt wurden 224 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und 2:2:1:1 einer Behandlung mit Cannabidiol 25 mg/kg/Tag, Cannabidiol 50 mg/kg/Tag oder einem jeweiligen Placeboäquivalent zugeteilt. Die Studie umfasste eine 4-wöchige Baselinephase, in der unter anderem die Anfallshäufigkeit der Patientinnen und Patienten erhoben wurde. Nur Patientinnen und Patienten, die in diesem Zeitraum mindestens 8 Anfälle aufwiesen, darunter mindestens 1 Anfall in der letzten Woche der Baselinephase, durften die 16-wöchige Behandlungsphase beginnen. Diese umfasste eine 9-tägige (für Cannabidiol 25 mg/kg/Tag) bzw. eine 29-tägige (für Cannabidiol 50 mg/kg/Tag) Titrationsphase zur Dosisescalation und eine anschließende Erhaltungsphase mit stabiler Dosierung von entweder Cannabidiol 25 mg/kg/Tag oder Cannabidiol 50 mg/kg/Tag in den Interventionsarmen bzw. Placeboäquivalent in den jeweiligen Vergleichsarmen. Die Gabe von Cannabidiol wich zum Teil von den Angaben der Fachinformation ab [3]. Eine Dosierung von Cannabidiol 50 mg/kg/Tag ist gemäß Zulassung nicht vorgesehen. Im Interventionsarm mit Cannabidiol 25 mg/kg/Tag der Studie erfolgte die

Titration auf die nächsthöhere Dosisstufe alle 2 Tage, gemäß Fachinformation sollte dies nur im wöchentlichen Rhythmus erfolgen. Zudem war in diesem Studienarm für alle Patientinnen und Patienten eine Erhaltungsdosis von 25 mg/kg/Tag vorgesehen. Gemäß Fachinformation sollte eine Dosissteigerung über 10 mg/kg/Tag hinaus bis zur empfohlenen Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag unter Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen. Im Anschluss an die Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten die Behandlung entweder in einer offenen Verlängerungsphase weiterführen, oder die Dosierung wurde über 10 Tage reduziert, und es schloss sich eine 4-wöchige Nachbeobachtung an.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der Häufigkeit von mit tuberöser Sklerose assoziierter Krampfanfälle.

#### *Anfallssuppressive Basistherapie*

Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss 1 oder mehrere Antiepileptika einnehmen, deren Dosis vor dem Screening für mindestens 4 Wochen stabil gehalten werden musste. Auch nicht medikamentöse Therapien wie Vagusnervstimulation oder ketogene Diät durften im gleichen Zeitraum vor dem Screening nicht angepasst werden. Während der gesamten Studiendauer musste die Dosis der vor Studieneinschluss bereits begonnenen anfallssuppressiven Medikamente stabil gehalten werden. Zudem durfte keine neue anfallssuppressive Therapie (Medikamente, ketogene Diät oder Vagusnervstimulation) begonnen werden. Die Einnahme von Notfallmedikamenten war zulässig. Die Patientinnen und Patienten sollten laut Einschlusskriterium der Studien in der Baselinephase von 28 Tagen trotz ihrer bisherigen anfallssuppressiven Therapie mindestens 8 konvulsive Krampfanfälle gehabt haben, darunter mindestens 1 Anfall in der letzten Woche der Baselinephase.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt**

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie unter Auswahl von verschiedenen Wirkstoffen festgelegt (siehe hierzu auch Tabelle 4). Dabei soll sich die Therapie anhand der Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen orientieren. In seinen Hinweisen gibt der G-BA unter anderem zudem an, dass die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, sofern noch die Option einer Optimierung besteht.

In der vom pU vorgelegten Studie wird Cannabidiol als Zusatztherapie zu einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie mit einer bestehenden anfallssuppressiven Therapie kombiniert mit Placebo verglichen. Die bestehenden anfallssuppressiven Therapien durften während der

Studiendauer nicht angepasst werden und es durften keine neue anfallssuppressive Therapie begonnen werden, obwohl gemäß Einschlusskriterien die Krampfanfälle in der Studienpopulation durch die bereits vorhandene anfallssuppressive Therapie nicht vollständig kontrolliert wurde. Insgesamt erfolgte somit zu keinem Zeitpunkt der Studie eine Optimierung der Therapie, eine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht gegeben.

Abweichend hierzu argumentiert der pU, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie GWEP1521 umgesetzt wurde, da es sich bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten um eine pharmakoresistente Population gehandelt habe und eine weitere Anpassung der bestehenden anfallssuppressiven Therapie nicht möglich gewesen sei. Hierzu erläutert der pU, dass die Patientinnen und Patienten im Median 4 vorherige und 3 begleitende anfallssuppressive Medikamente erhalten haben, welches den Wert von mindestens 2 fehlgeschlagenen Therapien überschreite, welcher laut Kwan 2010 als Schwellenwert für therapierefraktäre Patientinnen und Patienten angegeben werde [4]. Darüber hinaus geht der pU davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten keine erfolgsversprechende Option für einen Therapiewechsel bestand, da die vorherige anfallssuppressive Therapie bereits vor dem Screening für mindestens 4 Wochen stabil gehalten werden musste. In Modul 4 C macht der pU Angaben zu den häufigsten vorherigen und begleitenden anfallssuppressiven Medikamenten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Es fehlen jedoch Angaben dazu, warum bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Therapieoption mehr dargestellt haben. Aus den vorliegenden Angaben ergeben sich keine Hinweise, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht mehr für eine individuelle anfallssuppressive Zusatztherapie infrage gekommen wären bzw. keine Option der Optimierung mehr bestand.

Gemäß der S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter ist das Ziel einer Pharmakotherapie bei Epilepsien eine Anfallsfreiheit oder eine bestmögliche Anfallskontrolle und keine bzw. allenfalls minimale unerwünschte Wirkungen der eingesetzten Substanzen [5]. Die Leitlinie beschreibt ebenso, dass auch bei Pharmakoresistenz die Minimierung der Anfallsfrequenz bei bestmöglicher Verträglichkeit der Medikation das Ziel darstellt. In Einzelfällen sei bei Pharmakoresistenz sogar eine Anfallsfreiheit erreichbar. Auch wurde interdisziplinär national konsentiert, dass es bei der Vielzahl vorhandener anfallssuppressiver Medikamente nur wenige therapeutische Situationen gibt, in denen eine Optimierung der Therapie nicht infrage kommt [6].

## **Fazit**

Die vom pU vorgelegte placebokontrollierte Studie GWEP1521 ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das

Studiendesign erlaubt 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.



#### **I 4 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.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol als Zusatztherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Cannabidiol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose <sup>b</sup>	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie <sup>c</sup> unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen <sup>d</sup> , der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam<sup>e</sup>, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam<sup>e</sup>, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure<sup>f</sup>, Vigabatrin<sup>e</sup>, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon)<sup>e</sup>, Tetracosactid (ACTH)<sup>e</sup></li> </ul>	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 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology* 2021; 78(3): 285-292. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4607>.
3. Jazz Pharmaceuticals. Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
5. Holtkamp M, May T, Berkenfeld R et al. S2k-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter [online]. 2023. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l\\_S2k\\_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter\\_2023-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf).
6. Hamer HM, Holtkamp M, Kaiser T et al. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. *Seizure* 2020; 78: 53-56. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.03.004>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Cannabidiol**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
tuberous sclerosis[Condition] AND cannabidiol OR GWP42003[Other Terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(cannabidiol* OR GWP42003* OR GWP-42003* OR (GWP 42003*)) AND (tuberous* OR bourneville*)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(cannabidiol OR GWP42003 OR GWP-42003 OR GWP 42003) AND (tuberous sclerosis OR bourneville syndrome OR bourneville-pringle disease)

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Dosierung und Art der Anwendung**

*Die Behandlung mit Epidyolex sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.*

#### Dosierung

##### *Bei LGS und DS*

*Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) erhöht werden bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag).*

*Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/Tag bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sollte unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen.*

##### *Bei TSC*

*Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt 2,5 mg/kg, die zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) eine Woche lang eingenommen werden. Nach einer Woche sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden und das klinische Ansprechen sowie die Verträglichkeit bewertet werden. Basierend auf dem jeweiligen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag) weiter erhöht werden.*

##### *Absetzen*

*Wenn Cannabidiol abgesetzt werden muss, sollte die Dosis um ca. 10 % pro Tag über 10 Tage schrittweise verringert werden. Eine langsamere oder schnellere Titration kann nach Ermessen des behandelnden Arztes klinisch erforderlich sein.*

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

*Die klinischen Studien zu Cannabidiol zur Behandlung von LGS, DS und TSC umfassten keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von über 55 Jahren, so dass nicht festgestellt werden konnte, ob diese Patienten anders als jüngere Patienten ansprechen.*

*Im Allgemeinen sollte bei der Dosiswahl für einen älteren Patienten in Anbetracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln vorsichtig vorgegangen werden, üblicherweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnend.*

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

*Cannabidiol kann Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob Cannabidiol dialysierbar ist.*

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

*Cannabidiol erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A). Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis (siehe Module 3A–3C) empfohlen.*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren (DS, LGS) bzw. im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren (TSC) ist bisher noch nicht erwiesen.*

### Art der Anwendung

#### *Zum Einnehmen*

*Nahrung, einschließlich ketogene Ernährung, kann zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen. Deshalb sollte die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen. Bei einer Einnahme mit Nahrungsaufnahme sollte, wenn möglich, eine ähnliche Zusammensetzung der Nahrung beachtet werden.*

*Die orale Einnahme wird empfohlen; falls erforderlich ist die enterale Anwendung über nasogastrale und gastrostomische Sonden akzeptabel.*



### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*

*Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen.*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hepatozelluläre Schädigung

*Cannabidiol kann dosisbezogene Erhöhungen der Lebertransaminasen verursachen. Wenn es zu erhöhten Transaminasewerten kommt, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Valproat, oder eine Dosisanpassung von Clobazam in Betracht gezogen werden.*

#### Überwachung

*Bevor die Behandlung mit Cannabidiol eingeleitet wird, müssen die Serumtransaminasewerte und die Gesamtbilirubinwerte ermittelt werden. Zu Beginn der Behandlung soll eine regelmäßige Überwachung der Serumtransaminasen und Gesamtbilirubinwerte nach 1, 3 und 6 Monaten stattfinden. Bei Patienten mit bekannten Erhöhungen der Serumtransaminasen zum Ausgangszeitpunkt sowie Patienten, die Valproat einnehmen, sollten 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate und 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und danach in regelmäßigen Intervallen oder entsprechend der klinischen Notwendigkeit die Serumtransaminasewerte sowie die Gesamtbilirubinwerte untersucht werden. Bei Änderungen der Cannabidiol-Dosis von mehr als 10 mg/kg/Tag oder bei Änderungen der Arzneimittel (Dosisänderungen oder -addition), von denen bekannt ist, dass sie Auswirkungen auf die Leber haben, sollte dieser Überwachungsplan wieder aufgenommen werden.*

#### Somnolenz und Sedierung

*Cannabidiol kann Schläfrigkeit und Sedierung verursachen, die häufiger zu Beginn der Behandlung auftreten und bei fortgesetzter Behandlung nachlassen können.*

#### Erhöhte Anfallshäufigkeit

*Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter der Behandlung mit Cannabidiol zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Anfallshäufigkeit kommen, was möglicherweise eine Dosisanpassung von Cannabidiol und/oder den gleichzeitig angewendeten Antiepileptika oder ein Absetzen von Cannabidiol erforderlich macht, falls das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist.*

### Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Cannabidiol nicht aus.

### Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust bzw. einer verminderten Gewichtszunahme führen. Anhaltender Gewichtsverlust/fehlende Gewichtszunahme sollte regelmäßig überprüft werden, um die Fortsetzung der Behandlung mit Cannabidiol zu bewerten.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren

Starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und dessen Metabolite senken. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

#### UGT-Inhibitoren

Cannabidiol ist ein Substrat für die Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um bekannte UGT-Inhibitoren handelt, ist Vorsicht geboten. Eine Dosisverringern von Cannabidiol und/oder des Inhibitors kann erforderlich sein.

#### Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat, Stiripentol und Everolimus bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht (siehe Module 3A–3C für weitere Information). Eine Wechselwirkung mit Phenytoin und Lamotrigin kann basierend auf in-vitro-Daten nicht ausgeschlossen werden.

#### Potenzielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

##### *CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 und UGT2B7-Substrate*

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Cannabidiol ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2C19, UGT1A9 und UGT2B7 ist, und prognostizieren Wechselwirkungen mit CYP2B6-Substraten, UGT1A9, CYP2C8 und CYP2C9-Substraten.

Aufgrund der potenziellen Hemmung der Enzymaktivität sollte eine Dosisverringern der Substrate als klinisch angemessen betrachtet werden, wenn bei gleichzeitiger Anwendung

*von Cannabidiol Nebenwirkungen auftreten. Da sowohl die Induktion als auch die Hemmung der Enzymaktivität möglich sind, sollte die Dosisanpassung der CYP1A2- und CYP2B6-Substrate in Betracht gezogen werden, soweit es klinisch angemessen ist.*

#### *Empfindliche P-gp-Substrate bei oraler Anwendung*

*Die Exposition anderer oral verabreichter empfindlicher P-gp-Substrate (z. B. Sirolimus, Tacrolimus, Digoxin) kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol erhöhen. Sowohl eine therapeutische Arzneimittelüberwachung als auch eine Dosisreduktion anderer P-gp-Substrate sollten in Betracht gezogen werden, wenn diese oral und gleichzeitig mit Cannabidiol angewendet werden sollen.*

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und toxikologische Veränderungen bei laktierenden Tieren, wenn die Mutter mit Cannabidiol behandelt wurde, gezeigt.*

*Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cannabidiol während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus eindeutig.*

*Da Cannabidiol stark an Proteine gebunden ist und wahrscheinlich ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, soll das Stillen während der Behandlung vorsichtshalber unterbrochen werden.*

#### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*Cannabidiol hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Somnolenz und Sedierung verursachen kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichende Erfahrung gesammelt haben, so dass sie abschätzen können, ob dadurch ihre entsprechenden Fähigkeiten beeinträchtigt werden.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.18</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch therapeutisch chemisch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 9 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision)
ICD-9-CM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 9, Clinical Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, klinische Modifikation)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TOSCA	TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)**

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die tuberöse Sklerose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cannabidiol [1]. Demnach wird Cannabidiol als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) 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.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass die Behandlung von Krampfanfällen in Verbindung mit der tuberösen Sklerose aufgrund der auftretenden Therapieresistenz eine große klinische Herausforderung darstellt, welche eine individualisierte anfallssuppressive Therapie erfordert. Hierzu erläutert er, dass trotz verfügbarer anfallssuppressiver Therapien viele Patientinnen und Patienten aufgrund der auftretenden Therapieresistenz weiterhin an einer hohen Anfallslast leiden. Eine vollständige Anfallsfreiheit sei nur in sehr seltenen Fällen erreichbar. Als wichtige Therapieziele nennt er die Reduktion der Anfallsfrequenz und Anfallsdauer, die Maximierung der Lebensqualität sowie die Limitierung der Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personen- bzw. Patientenzahl)
1	Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland am 31.12.2022	–	82 804 879
2	Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose	1,05 bis 5,38 pro 100 000	870–4455 <sup>a</sup>
3	Patientinnen und Patienten mit Epilepsie	70,1–76,6 <sup>b</sup>	667–3123
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	86,9	579–2713

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU  
 b. Die 70,1 % wird auf die Obergrenze aus Schritt 2 übertragen, während die 76,6 % auf die Untergrenze in Schritt 2 übertragen wird.  
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland am 31.12.2022

Der pU beschreibt, dass er als Ausgangsbasis seiner Berechnung die Bevölkerung ab einem Alter von 2 Jahren in Deutschland zugrunde legt. Dafür zieht er die nach Altersjahren differenzierte Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt heran [2]. Dieser Quelle zufolge beträgt am 31.12.2022 die Anzahl der ≥ 2-Jährigen in Deutschland 82 804 879 Personen.

### Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose

Für die Angabe zur Prävalenz der tuberösen Sklerose verweist der pU auf die von ihm durchgeführte Literaturrecherche im Rahmen des letzten Verfahrens zu Cannabidiol im vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 [3]. Er gibt an, dass er aufbauend auf dieser Recherche die Fachliteratur für den Zeitraum von 2021 bis 2023 erneut durchsucht hat und identifiziert 4 weitere Publikationen [4-7] mit epidemiologischen Angaben zur tuberösen Sklerose.

Aus den identifizierten Publikationen bildet der pU letztlich eine Spanne für die Prävalenz der tuberösen Sklerose von 1,05 bis 5,38 pro 100 000 Personen, die er bereits in dem vorangegangenen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 zugrunde gelegt hat [3].

Die Untergrenze entnimmt der pU aus der populationsbasierten Studie von Hong et al. (2009) [8], aus der die Autoren eine Prävalenzrate von 1/95 136 (entsprechend rund 1,05/100 000) Fällen für die tuberöse Sklerose in Taiwan ermittelten. Demnach wurden zwischen den Jahren 2004 und 2006 aus der Datenbank der nationalen taiwanesischen Krankenversicherung insgesamt 208 Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode 759.5 (tuberöse Sklerose) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter

Gesundheitsprobleme, 9. Revision (ICD-9) identifiziert. Anschließend wurden sie zum Zwecke der Vollständigkeitsprüfung mit Falldaten der taiwanesischen Gesellschaft für tuberöse Sklerose adjustiert.

Als Obergrenze legt der pU die geschätzte Prävalenzrate der tuberösen Sklerose in der registerbasierten Studie von Welin et al. (2017) [9] für Schweden zugrunde. In dieser Studie wurden zwischen den Jahren 2004 und 2013 aus dem nationalen schwedischen Patientenregister 551 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Q85.1 (tuberöse Sklerose) gemäß der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) identifiziert. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Schwedens zum Ende des Jahres 2013 schätzten die Autoren für die tuberöse Sklerose eine Prävalenzrate von 5,38 klinisch relevante Fälle pro 100 000 Personen.

Wird diese Spanne auf die in Schritt 1 ermittelte Bevölkerungszahl ab 2 Jahren übertragen, so ergeben sich basierend auf den Angaben des pU 870 bis 4455 Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit tuberöser Sklerose in Deutschland.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Epilepsie**

Der pU schränkt die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf diejenigen mit einer zusätzlichen Epilepsie-Diagnose ein, um diejenigen Patientinnen und Patienten abzubilden, die gemäß Fachinformation [1] für eine Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose infrage kommen. Hierfür legt er eine Anteilsspanne von 70,1 % bis 76,6 % zugrunde.

Für die Untergrenze der Spanne greift er erneut auf die schwedische Publikation von Welin et al. (2017) [9] aus Schritt 2 zurück. Von den aus Schritt 2 identifizierten Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose wurden Betroffene, die folgende Aufgreifkriterien erfüllten, mit Epilepsie identifiziert:

- mindestens 1 ambulante oder stationäre Epilepsie-Diagnose mit dem Code G40.\* (Epilepsie) oder G41.\* (Status epilepticus) gemäß ICD-10 oder
- eine Behandlung, welche mit einer Epilepsie zusammenhängt (Vagusnerv-Stimulation, ketogene Diät oder Epilepsiechirurgie) oder
- die Verordnung eines Antiepileptikums definiert über den Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Code N03A\* (Antiepileptika)

Von den 551 Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose wiesen schließlich 386 Patientinnen und Patienten (70,1 %) eine Epilepsie auf.

Da aus der Studie von Hong et al. (2009) [8] keine Angaben zu erkrankten Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose und einer Epilepsie vorliegen, greift der pU für die

Obergrenze auf eine weitere populationsbasierte Studie aus Taiwan von Peng et al. (2021) [6] zurück. Hierbei wurden Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 1997 bis 2010 über die nationale taiwanesischen Krankenversicherung identifiziert, sofern bei ihnen die Diagnose einer tuberösen Sklerose über ein „Catastrophic Illness Certificate (CIC)“ dokumentiert wurde. Über das Zertifikat seien erkrankte Patientinnen und Patienten von der Zuzahlung befreit, wenn die Diagnose der tuberösen Sklerose durch 2 unabhängige Ärztinnen und Ärzte gestellt wurde. Über den oben genannten Zeitraum wurden 471 Patientinnen und Patienten identifiziert, wovon bei 361 (76,6 %) eine Epilepsie vorlag. Eine Epilepsie wurde in der Studie über den Diagnosecode 345.x (Epilepsy and recurrent seizures) gemäß internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, klinische Modifikation (ICD-9-CM) [10] identifiziert, wenn diese von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten in mehr als 3 ambulanten Abrechnungen für einen einzelnen Patienten erfasst wurde.

Wird die Untergrenze von 70,1 % aus Schweden auf die Obergrenze in Schritt 2, die sich ebenfalls auf die schwedische Population bezieht und die Obergrenze von 76,6 % aus Taiwan auf die aus der taiwanesischen Bevölkerung gewonnenen Untergrenze in Schritt 2 übertragen, so ergeben sich 667 bis 3123 Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose und einer Epilepsie.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Im letzten Schritt berechnet der pU, unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 86,9 % [2,11], eine Spanne von 579 bis 2713 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch grundsätzlich nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte der Herleitung erläutert.

#### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose***

In der vom pU herangezogenen Publikation von Hong et al. (2009) [8], die der pU für die Untergrenze heranzieht, wurden in der Fallzählung auch Kinder unter 2 Jahren berücksichtigt. Dies führt zu einer Unsicherheit, da jene in einem Alter von < 2 Jahren nicht Bestandteil der Zielpopulation sind. Zudem ist fraglich, ob die Prävalenzangabe, die aus einer taiwanesischen Population gewonnen wurde, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Einer Routinedatenanalyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) [12], welche bereits im letzten Verfahren zu Cannabidiol im vorliegenden Anwendungsgebiet abgebildet wurde, lässt sich eine höhere Prävalenzangabe für Deutschland entnehmen. Im Rahmen dieser Analyse wurden GKV-Versicherte zwischen 2008 bis 2011

erfasst, die innerhalb 1 Jahres in mindestens 2 Quartalen eine als gesichert gekennzeichnete Diagnose über den ICD-10-Code Q85.1 erhalten haben [12]. Für diesen Zeitraum wurde eine durchschnittliche jährliche Prävalenz von 3,4 pro 100 000 Personen bestimmt, welche über der vom pU zugrunde gelegten taiwanesischen Prävalenz liegt, trotz des Umstandes, dass in der Analyse für Deutschland nur ambulante Fälle berücksichtigt wurden. Unter Berücksichtigung dieser höheren Prävalenzangaben ist insgesamt davon auszugehen, dass die Angabe des pU zur Untergrenze für Deutschland potenziell unterschätzt ist.

Auch der schwedischen Studie von Welin et al. (2017) [9], die für die Obergrenze herangezogen wird, lässt sich entnehmen, dass 25,6 % der beobachteten Patientinnen und Patienten ein Alter von 0 bis 2 Jahren aufwiesen. Ein Teil dieser Betroffenen, jene in einem Alter von < 2 Jahren, sind nicht Bestandteil der Zielpopulation und können zu einer Überschätzung des Anteilswertes führen. Auf der anderen Seite weisen die Autoren darauf hin, dass die Prävalenz auch höher liegen kann, da asymptomatische Fälle und Patientinnen und Patienten mit leichter oder erfolgreich kontrollierter Krankheit möglicherweise nicht im nationalen schwedischen Patientenregister erfasst wurden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Routinedatenanalyse auf Basis der Publikation von Strzelczyk et al. (2021) [7], in der die Autorengruppe basierend auf deutschen Krankenkassendaten der Vilva-Datenbank eine Prävalenz in Höhe von 7,9 pro 100 000 Personen ermittelten. Die Autoren erklärten ihre höhere Prävalenzschätzung damit, dass Abweichungen aus der vermehrten genetischen Testung in Deutschland herrühren könnten, sodass ebenfalls mehr asymptomatische oder mildere Formen der tuberösen Sklerose erkannt werden könnten. Insgesamt ist die Angabe zu der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet.

### ***Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Epilepsie***

Analog zu Schritt 2 ist darauf hinzuweisen, dass im Anteilswert zum Vorliegen einer Epilepsie in der schwedischen Studie von Welin et al. (2017) [9] für die Untergrenze und in der taiwanesischen Studie von Peng et al. (2021 [6]) für die Obergrenze Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren eingeschlossen wurden, was zu einer Unschärfe führt.

In der Studie von Welin et al. (2017) [9] wurden unter anderem Patientinnen und Patienten mit Epilepsie über das Aufgreifkriterium einer epilepsiechirurgischen Maßnahme erfasst. Basierend auf den Angaben des G-BA kommen allerdings nur diejenigen Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Cannabidiol infrage, bei denen zum aktuellen Behandlungszeitpunkt epilepsiechirurgische Maßnahmen nicht angezeigt sind. Demnach ist unklar, ob ein Teil der aufgegriffenen Patientinnen und Patienten aus der Studie nicht für eine Behandlung mit Cannabidiol infrage kommen wegen einer kurz vorher erfolgten bzw. laufenden epilepsiechirurgischen Maßnahme.

Aus der Literatur lassen sich auch höhere Anteilswerte für das Vorliegen einer mit tuberöser Sklerose assoziierten Epilepsie [13,14] entnehmen. In einer Publikation von Marques et al. (2019) [14], in welchem die Daten aus dem TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness(TOSCA)-Register analysiert wurden, wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (n = 2211) mit einer tuberösen Sklerose assoziierten Epilepsie einen Anteil von 85 % (n = 1879) auf. Das TOSCA-Register ist ein multizentrisches internationales Krankheitsregister, in das Patientinnen und Patienten jeden Alters aus 31 Ländern ab August 2012 eingeschlossen wurden, bei denen in den vergangenen 12 Monaten eine tuberöse Sklerose neu diagnostiziert oder bei denen ein Arztbesuch aufgrund einer tuberösen Sklerose dokumentiert wurde. Es ist allerdings auch hier darauf hinzuweisen, dass Kinder unter 2 Jahren in das Register eingeschlossen wurden. Unter Berücksichtigung dieser weiteren Angaben zum Vorliegen einer Epilepsie ist die vom pU zugrunde gelegte Spanne mit Unsicherheit behaftet.

Anzumerken ist, dass in der Studie von Strzelczyk et al. (2021) [7] mit 29 % ein niedrigerer Anteilswert für das Vorliegen einer Epilepsie ermittelt wurde. Dies ist, wie der pU ebenfalls darstellt, darauf zurückzuführen, dass zum einen mehr asymptomatische oder mildere Formen der tuberösen Sklerose eingeschlossen worden sind. Zum anderen wiesen rund 73 % der Patientinnen und Patienten ein Alter ab 20 Jahren auf. Dies kann zu einem verringerten Anteilswert geführt haben, da die Epilepsie im Kindesalter häufiger aufzutreten scheint als im Erwachsenenalter [13].

### **Einordnung in frühere Verfahren und Gesamtbewertung**

Der pU wendet weitgehend sein bisheriges Vorgehen (literaturbasierter Ansatz) in dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Cannabidiol für das Anwendungsgebiet Krampfanfälle im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose aus dem Jahr 2021 an [3]. Die nun im Vergleich zum letzten Dossier (524 bis 2681 [3]) etwas höheren (579 bis 2713) Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation sind maßgeblich auf die folgenden Unterschiede zurückzuführen:

- aktuellere Daten (für das Jahr 2022) als damals (für das Jahr 2019 [3]) in Schritt 1
- eine Spanne von 70,1 % bis 76,6 % statt damals einem Wert von 69,8 % in Schritt 3

Der im damaligen Verfahren angesetzte Anteilswert von 69,8 % für Patientinnen und Patienten mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit tuberöser Sklerose wurde einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Deutschland entnommen und liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die aktuell vom pU zugrunde gelegte Spanne. Dieser Anteilswert von 69,8 % geht allerdings mit einer Unsicherheit einher, da in der Studie ausschließlich Betroffene bis zu einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen wurden, sodass ein nicht der Zielpopulation zuordenbarer Anteil der Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren im Anteilswert enthalten sein kann und Erwachsene hingegen nicht berücksichtigt sind [3, 15].

Im vorliegenden Verfahren sowie im vorherigen Verfahren zu Cannabidiol liegen methodische Unsicherheiten (siehe oben sowie frühere Bewertung zu Cannabidiol [15]) vor. Insgesamt ist die Untergrenze aufgrund einer zu geringen Prävalenzrate für die Untergrenze (siehe Schritt 2) potenziell unterschätzt. Die Obergrenze hingegen ist mit Unsicherheit behaftet.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU beschreibt, dass eine genaue Aussage über die Entwicklung der Prävalenz der tuberösen Sklerose schwer zu treffen sei. Ausgehend von der von ihm angenommenen Prävalenzspanne multipliziert er den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie (siehe Schritt 2 und Schritt 3 der Berechnung in Abschnitt II 1.3.1) und der Variante G2-L2-W1 (Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [16]. Hieraus berechnet der pU eine annähernd konstante Prävalenz der  $\geq 2$ -Jährigen mit tuberöser Sklerose in den Jahren 2023 bis 2028.

Der pU nimmt in seine Überlegungen zusätzlich die Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf der tuberösen Sklerose mit auf. Über den ICD-10-Code Q85.1 (tuberöse Sklerose) identifiziert er Angaben aus dem Datenbrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zu den hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit Haupt- oder Nebendiagnose in den Jahren 2019 bis 2022 in Deutschland [17-24]. Trotz einer Abnahme der Fälle zwischen 2019 bis 2022, die der pU unter anderem durch den Ausbruch der COVID-19 Pandemie erklärt, liegen laut ihm keine Hinweise auf mögliche Faktoren vor, die die Prävalenz des tuberösen Sklerose künftig beeinflussen könnten.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Cannabidiol	Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose	579–2713	Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze unterschätzt. Dies liegt in einer zu geringen Prävalenzrate für die Untergrenze begründet. Die Obergrenze hingegen ist mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Cannabidiol die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von
  - Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampnolol, Pregabalin, Topiramid, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH)

Der pU macht Angaben zu den Jahrestherapiekosten der Zusatztherapie mit Cannabidiol. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beschreibt er, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies begründet er damit, dass die Behandlung mit anfallssuppressiven Medikamenten patientenindividuell unterschiedlich sei, da die behandelnden Ärztinnen und Ärzte auf patientenindividueller Basis die Auswahl, Anzahl sowie Dosierung der begleitenden anfallssuppressiven Medikamente bestimmen und somit eine pauschale Aussage über deren Anwendung nicht möglich sei. Aus diesem Grund kann in der vorliegenden Bewertung keine Kommentierung zu den Kosten der vom G-BA aufgelisteten Wirkstoffe erfolgen.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Cannabidiol von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

### II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zur Dosierung von Cannabidiol entspricht den Angaben in der Fachinformation [1]. Demnach wird Cannabidiol in der Erhaltungsdosierung von 2-mal täglich 5 mg/kg Körpergewicht (10 mg/kg/Tag) bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von 2-mal täglich 12,5 mg/kg Körpergewicht (25 mg/kg/Tag) verabreicht (siehe Fußnote in der Tabelle 3-12 in Modul 3 C zum Jahresverbrauch).



Der Verbrauch von Cannabidiol richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Der pU legt für seine Berechnungen auf Grundlage der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [25]

- als Untergrenze das durchschnittliche Gewicht 2-Jähriger (14,1 kg) und
- als Obergrenze das durchschnittliche Gewicht Erwachsener (77,0 kg) zugrunde.

Hierbei versucht der pU in seiner Verbrauchsermittlung die Skalierbarkeit über die Applikationsspritzen zu berücksichtigen (geringstmögliche Dosierungsschritte in ml bei Cannabidiol [0,05 ml-Schritte]).

Es ergibt sich die folgende Bewertung der Verbrauchsermittlung des pU:

Bei Cannabidiol sollte die berechnete Dosis gemäß der Fachinformation [1] auf den nächsten Teilstrich der Applikationsspritze aufgerundet werden. Unter Berücksichtigung der 2-mal täglichen Gabe entsteht so ein geringfügig höherer täglicher Verbrauch als vom pU angenommen. Zusätzlich liegt gemäß der aktuelleren Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 das durchschnittliche Gewicht Erwachsener inzwischen bei 77,7 kg [26], was sich auf die Obergrenze des Cannabidiol-Verbrauchs auswirkt. Zusammengefasst ist so eigenen Berechnungen zufolge von einem Verbrauch von gerundet 5,48 bis 71,12 Durchstechflaschen pro Jahr auszugehen (Angabe des pU: 5,11 bis 70,45 Durchstechflaschen).

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cannabidiol geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2023 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus der Fachinformation ergeben, sind nachvollziehbar [1]. Er berücksichtigt Kosten für die Kontrolle der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubins.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Cannabidiol eine Untergrenze der Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 5883,33 € bestehend aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Untergrenze bezieht sich hierbei auf die Erhaltungsdosis und das durchschnittliche Gewicht eines 2-jährigen Kindes. Die Obergrenze beträgt 81 067,58 €, gemäß einer eigenen Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU zu den maximalen Arzneimittelkosten (siehe Fußnote in der Tabelle 3-17 des Dossiers zu den

Jahrestherapiekosten) zuzüglich der von ihm ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Obergrenze basiert auf der Maximaldosis und dem Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten von Cannabidiol sind unterschätzt, sofern man je Gabe hinsichtlich der Dosierung von einer Aufrundung bis zum nächsten Teilstrich der Applikationsspritze ausgeht und außerdem für die Obergrenze die aktuelleren Mikrozensusdaten zum Körpergewicht Erwachsener heranzieht (siehe Abschnitt II 2.2).

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Cannabidiol	Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose	5880,33–81 064,58	3,00	0	5883,33–81 067,58 <sup>b</sup>	Die Arzneimittelkosten von Cannabidiol sind unterschätzt, sofern man je Gabe die Dosis gemäß den Vorgaben in der Fachinformation [1] aufrundet und für die Obergrenze aktuellere Mikrozensusdaten heranzieht. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
patientenindividuelle adjuvante Therapie <sup>c, d, e</sup>	Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose	patientenindividuell unterschiedlich				Der pU beschreibt zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Aus diesem Grund entfällt die Kommentierung zu den einzelnen Wirkstoffen.
<p>a. Angaben des pU. Sofern Kostenspannen ausgewiesen wurden, bezieht sich die Untergrenze auf Kinder im Alter von 2 Jahren mit der Erhaltungsdosis und dem Durchschnittsgewicht eines 2-jährigen Kindes und die Obergrenze auf Erwachsene mit der Höchstdosis und dem Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen.</p> <p>b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>c. unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramal, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoide (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH)</p> <p>d. 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>e. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>ACTH: adrenocortikotropes Hormon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU stellt die Kontraindikationen der Fachinformation von Cannabidiol [1] dar. Ihm zufolge ist aufgrund dieser keine Änderung des Versorgungsanteils zu erwarten. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass ihm keine Informationen zu Patientenpräferenzen sowie zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen. Er macht Angaben zu Therapieabbrüchen, die im Rahmen der klinischen Studie aufgetreten sind, erwartet jedoch, dass sich hieraus keine Änderungen des Versorgungsanteils von Cannabidiol ergeben.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Jazz Pharmaceuticals. Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2023 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1702986454086#abreadcrumb>.
3. GW Pharma (International). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cannabidiol (Epidyolex) - Modul 3C [online]. 2021 [Zugriff: 19.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4748/2021\\_05\\_14\\_Modul3C\\_Epidyolex.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4748/2021_05_14_Modul3C_Epidyolex.pdf).
4. Chu WC, Chiang LL, Chan DC et al. Prevalence, mortality and healthcare economic burden of tuberous sclerosis in Hong Kong: a population-based retrospective cohort study (1995-2018). *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 264. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01517-2>.
5. Fagnani F, Laurendeau C, de Zelicourt M et al. Epidemiology and disease burden of tuberous sclerosis complex in France: A population-based study based on national health insurance data. *Epilepsia Open* 2022; 7(4): 633-644. <https://doi.org/10.1002/epi4.12636>.
6. Peng JH, Tu HP, Hong CH. A population-based study to estimate survival and standardized mortality of tuberous sclerosis complex (TSC) in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 335. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01974-3>.
7. Strzelczyk A, Rosenow F, Zöllner JP et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with tuberous sclerosis complex: A population-based study on German health insurance data. *Seizure* 2021; 91: 287-295. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.027>.
8. Hong CH, Darling TN, Lee C-H. Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex in Taiwan: A National Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 2009; 33(4): 335-341. <https://doi.org/10.1159/000254569>.
9. Welin KO, Carlqvist P, Svensson A et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2017; 53: 4-9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.10.005>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) [online]. 2021 [Zugriff: 23.12.2023]. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>.

11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022 [Zugriff: 21.06.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
12. Schulz M, Wandrey M, Schulz M et al. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011 [online]. 2015. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert?tab=6&uid=63&cHash=8d6967ef833dd0875ed7e88550e09e91>.
13. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5>.
14. Marques R, Belousova E, Benedik MP et al. Treatment Patterns and Use of Resources in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: Insights From the TOSCA Registry. Front Neurol 2019; 10(1144): 1-18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01144>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cannabidiol (Krampfanfälle bei tuberöser Sklerose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-17\\_cannabidiol\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-17_cannabidiol_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
16. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2022 [Zugriff: 21.06.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1687356063174&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
17. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Nebendiagnose Q85.1 [online]. [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
18. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023; Hauptdiagnose Q85.1 [online]. [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
19. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Nebendiagnose Q85.1 [online]. [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

20. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022; Hauptdiagnose Q85.1 [online]. [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

21. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Nebendiagnose Q85.1 [online]. [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

22. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021; Hauptdiagnose Q85.1 [online]. [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

23. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Nebendiagnose Q85.1 [online]. [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

24. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Hauptdiagnose Q85.1 [online]. [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.

25. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2018 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=69704914&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=69704914&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=).

26. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.