



IQWiG-Berichte – Nr. 1178

**Cannabidiol  
(Krampfanfälle bei tuberöser  
Sklerose) –**

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: G21-17  
Version: 1.0  
Stand: 12.08.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Cannabidiol (Krampfanfälle bei tuberöser Sklerose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

14.06.2021

## **Interne Auftragsnummer**

G21-17

## **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**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

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

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

- Reza Fathollah-Nejad
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren
- Carolin Weigel

**Schlagwörter:** Cannabidiol, Tuberöse Sklerose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Cannabidiol, Tuberos Sclerosis, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>11</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	11
3.2.2 Verbrauch .....	11
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
3.2.6 Versorgungsanteile .....	12
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>13</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>13</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>13</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>14</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>16</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung) .....	5

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch therapeutisch chemisch
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
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-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M2Q	mindestens 2 Quartale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TSC	tuberöse Sklerose
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

## 1 Hintergrund

Cannabidiol ist ein Arzneimittel zur Behandlung der tuberösen Sklerose (TSC). Cannabidiol ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden



## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

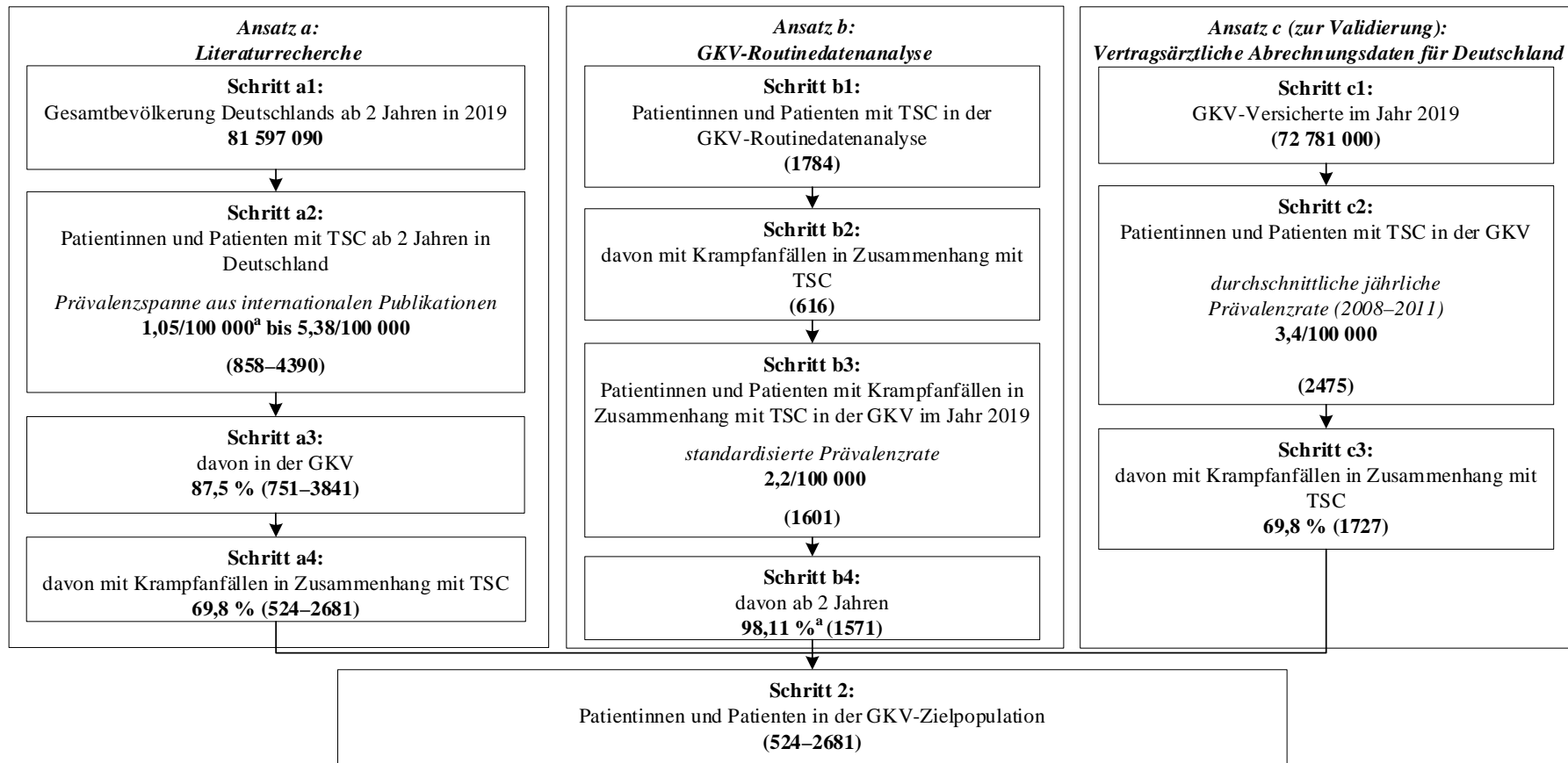
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die TSC stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cannabidiol [2]. Demnach wird Cannabidiol bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC angewendet.

##### **3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten und verfolgt dabei 3 Ansätze (a, b und c), die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

a: eigene Berechnung

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TSC: tuberöse Sklerose

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

## **Ansatz a: Literaturrecherche**

### ***Schritt a1: Gesamtbevölkerung Deutschlands ab 2 Jahren im Jahr 2019***

Der pU ermittelt zunächst eine Anzahl von 81 597 090 Personen als Gesamtbevölkerung Deutschlands ab 2 Jahren im Jahr 2019 [3].

### ***Schritt a2: Patientinnen und Patienten mit TSC ab 2 Jahren in Deutschland***

Gemäß den Angaben des pU erfolgte zur Identifizierung von epidemiologischen Untersuchungen mit Aussagekraft für die deutsche Bevölkerung eine systematische Literaturrecherche. Er identifiziert dabei mehrere Publikationen, von welchen er schließlich 15 Quellen [4-19] einschließt. Über eine zusätzlich durchgeführte Handsuche identifiziert und schließt er 3 weitere Publikationen [20,21] ein.

Als Untergrenze verwendet der pU die in der populationsbasierten Studie von Hong et al. (2009) [22] für Taiwan ermittelte Prävalenzrate der TSC von 1/95 136 (entsprechend rund 1,05/100 000) Fällen. Darin wurden zwischen den Jahren 2004 und 2006 aus der Datenbank der nationalen taiwanesischen Krankenversicherung Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode 759.5 (TSC) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision (ICD-9) ermittelt. Anschließend wurden sie zum Zwecke der Vollständigkeitsprüfung mit Falldaten der taiwanesischen Gesellschaft für TSC adjustiert.

Als Obergrenze verwendet der pU die in der registerbasierten Studie von Welin et al. (2017) [8] für Schweden geschätzte Prävalenzrate der TSC. In dieser Studie wurden zwischen den Jahren 2004 und 2013 aus dem nationalen schwedischen Patientenregister 551 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Q85.1 (TSC) 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 TSC eine Prävalenzrate von 5,38/100 000 klinisch relevanten Fällen.

Der pU setzt diese Spanne auf die in Schritt a1 ermittelte Bevölkerungszahl ab 2 Jahren an und schätzt somit eine Prävalenz von 858 bis 4390 Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit TSC in Deutschland.

### ***Schritt a3: Berücksichtigung des GKV-Anteils***

Auf Basis eines GKV-Anteils von 87,5 % [3,23] ermittelt der pU eine Anzahl von 751 bis 3841 Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit TSC in der GKV.

### ***Schritt a4: Patientinnen und Patienten aus Schritt a3 mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC***

Da die Zielpopulation von Cannabidiol gemäß Fachinformation [2] die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC umfasst, bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krampfanfällen. Hierzu zieht er die aus der Literaturrecherche

identifizierte Publikation von Ebrahimi-Fakhari et al. [21] heran. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie aus Deutschland wurden zwischen den Jahren 2015 und 2017 Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 18 Jahren mit einer sicheren oder möglichen klinischen und / oder genetischen Neudiagnose der TSC nach den definierten Diagnosekriterien gemäß der Internationalen TSC-Konsensuskonferenz [19] ermittelt. Die Datenerhebung erfolgte mittels monatlich versendeter Fragebogen an alle pädiatrischen, sozial-pädiatrischen und TSC-Zentren in Deutschland. Für 60 der 86 (= 69,8 %) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose TSC wurden zum Diagnosezeitpunkt Krampfanfälle berichtet.

Der pU wendet den Anteil von 69,8 % auf die in Schritt a3 ermittelte Patientenzahl an und ermittelt so insgesamt mit Ansatz a eine Anzahl von 524 bis 2681 (Mittelwert: 1603) Patientinnen und Patienten.

### **Ansatz b: GKV-Routinedatenanalyse**

Um möglichst spezifisch und repräsentativ die Datenlage für Deutschland abzubilden, verwendet der pU für diesen Ansatz eine GKV-Routinedatenanalyse mit Daten von rund 3 Millionen Versicherten aus den Jahren 2007 bis 2016.

#### ***Schritt b1: Patientinnen und Patienten mit TSC in der GKV-Routinedatenanalyse***

Der pU gibt an, dass er der GKV-Routinedatenanalyse eine Anzahl von 1784 Patientinnen und Patienten mit TSC entnimmt, die anhand folgender Aufgreifkriterien identifiziert wurden:

- mindestens 1 gesicherte ambulante Diagnose oder
- mindestens 1 stationäre Haupt- und Nebendiagnose

mit dem Code Q85.1 gemäß ICD-10.

#### ***Schritt b2: Patientinnen und Patienten aus Schritt b1 mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC***

Da die Zielpopulation von Cannabidiol gemäß Fachinformation [2] die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC umfasst, wurde laut pU in einem weiteren Schritt die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf diejenigen mit einer Epilepsie-Diagnose eingegrenzt. Hierzu zieht er ebenfalls die Daten aus der GKV-Routinedatenanalyse heran. Von den aus Schritt b1 identifizierten Patientinnen und Patienten mit TSC wurden Betroffene, die folgende Aufgreifkriterien erfüllten, identifiziert:

- mindestens 1 ambulante oder stationäre Epilepsie-Diagnose mit dem Code G40.- (Epilepsie) oder G41.- (Status epilepticus) gemäß ICD-10 oder
- Verordnung von mindestens 1 der folgenden Antiepileptika definiert über den Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Code:
  - Antiepileptika (N03A \*)
  - Dibro-Be mono 850 mg (N03AX31)

- Stiripentol (N03AX17)
- Valproat (N03AG01)
- Clobazam (N05BA09)
- Carbamazepin (N03AF01)
- Oxcarbazepin (N03AF02)
- Eslicarbazepin (N03AF04)
- Phenytoin (N03AB02)
- Lacosamid (N03AX18)
- Rufinamid (N03AF03)
- Lamotrigin (N03AX09)
- Felbamat (N03AX10)

Gemäß Angaben des pU erfüllten 616 Patientinnen und Patienten mit TSC diese Kriterien. Dies entspricht einem Anteil von 34,5 % an der Patientenzahl aus Schritt b1.

Da laut pU in der Analyse keine Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Jahren identifiziert wurden, sei keine weitere gemäß Zielpopulation der Fachinformation nötige Anpassung auf Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren notwendig.

### ***Schritt b3: Patientinnen und Patienten mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC in der GKV***

Der pU gibt an, dass eine Standardisierung durch eine alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung auf die gesamte GKV-Versichertenpopulation gemäß KM6-Statistik erfolgt sei und nennt eine standardisierte Prävalenzrate für das Jahr 2016 von 2,2/100 000 für Patientinnen und Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC. Durch die Anwendung dieser Prävalenzrate auf die GKV-Versichertenpopulation des Jahres 2019 (n = 72 781 000) [3] berechnet der pU eine Anzahl von 1601 Patientinnen und Patienten mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC in der GKV.

### ***Schritt b4: Patientinnen und Patienten aus Schritt b3 ab 2 Jahren***

Zur Ermittlung des Anteils der Betroffenen ab 2 Jahren legt der pU den Bevölkerungsstand Deutschlands nach Altersjahren zum Stichtag 31.12.2019 zugrunde (81 597 709 Personen im Alter ab 2 Jahren/83 166 711 Personen aller Altersgruppen = 98,11 %) [3]. Der pU berechnet so mit Ansatz b eine Anzahl von 1571 Patientinnen und Patienten.

### ***Ansatz c: Vertragsärztliche Abrechnungsdaten für Deutschland***

#### ***Schritt c1: Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2019***

Der pU gibt für das Jahr 2019 eine Anzahl von 72 781 000 Versicherte in der GKV an. Dies entspricht den Angaben zu den Kennzahlen der GKV des Bundesgesundheitsministeriums [3].

### ***Schritt c2: Patientinnen und Patienten mit TSC in der GKV***

Zur Bestimmung der Prävalenz der TSC in der GKV zieht der pU eine Publikation zur Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten, vertragsärztlichen Versorgung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) von Schulz et al. [24] heran. Unter anderem wurden darin auf Basis ambulanter, vertragsärztlicher Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V GKV-Versicherte mit mindestens 1 Arztkontakt und dem Diagnosecode Q85.1 (Tuberöse [Hirn-]Sklerose) gemäß ICD-10 im Zeitraum 2008 bis 2011 identifiziert. Zur Diagnosesicherung wurde das M2Q(mindestens 2 Quartale)-Kriterium herangezogen. Für die weitere Berechnung zieht der pU die dort angegebene durchschnittliche jährliche Prävalenzrate der Jahre 2008 bis 2011 mit 3,4/100 000 Fällen heran.

Bezogen auf die in Schritt c1 ermittelte GKV-Versichertenpopulation, berechnet der pU so eine Prävalenz von 2475 Patientinnen und Patienten mit TSC in der GKV.

### ***Schritt c3: Patientinnen und Patienten aus Schritt b1 mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC***

Der pU zieht den bereits in Schritt a4 verwendeten Anteil von 69,8 % der Patientinnen und Patienten mit Krampfanfällen von allen Betroffenen mit der Diagnose der TSC aus der Publikation von Ebrahimi-Fakhari et al. (2018) [21] heran und ermittelt so eine Anzahl von 1727 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

## **Schritt 2: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU verwendet das Ergebnis des Ansatzes a (Literaturrecherche) mit einer Spanne von 524 bis 2681 Patientinnen und Patienten als Schätzer für die GKV-Zielpopulation. Er weist dabei darauf hin, dass der Mittelwert der Patientenzahlen, der sich aus dem literaturbasierten Ansatz a ergeben hat (n = 1603), weitgehend mit der ermittelten Prävalenz aus Ansatz b (n = 1571) übereinstimmt.

Das Ergebnis aus Ansatz c (Vertragsärztliche Abrechnungsdaten für Deutschland) (n = 1727) dient laut pU aufgrund nur 1 verwendeten Literaturquelle und der zugrunde liegenden älteren Daten lediglich als Validierung der Prävalenzschätzungen aus den beiden Ansätzen a und b.

## **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation, die auf dem literaturbasierten Ansatz a basiert, ist in der Untergrenze potenziell unterschätzt und in der Obergrenze überschätzt. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

### ***Zu Ansatz a: Literaturrecherche***

#### ***Zu Schritt a2: Patientinnen und Patienten mit TSC ab 2 Jahren in Deutschland***

Die Übertragbarkeit der in diesem Schritt als Untergrenze verwendeten Prävalenzangabe aus der Studie Hong et al. (2009) [22] aus Taiwan (1,05/100 000 Fälle) auf den deutschen



Versorgungskontext ist fraglich. Zudem kann die als Obergrenze verwendete Prävalenzangabe aus der Studie von Welin et al. (2017) [8] aus Schweden (5,38/100 000) überschätzt sein, da aus der Publikation hervorgeht, 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.

***Zu Schritt a4: Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC in der GKV***

Der in diesem Schritt verwendete Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC aus der prospektiven Beobachtungsstudie von Ebrahimi-Fakhari et al. [21] (69,8 %) bezieht sich ausschließlich auf Betroffene bis zu einem Alter von 18 Jahren. Neben dem nicht der Zielpopulation zuordenbaren Anteil der Patientinnen und Patienten unter 2 Jahren führt die Nichtberücksichtigung des Anteils der Betroffenen mit Krampfanfällen über 18 Jahren zur Unsicherheit hinsichtlich der Verwendung dieses Anteils in diesem Schritt.

***Zu Ansatz b: GKV-Routinedatenanalyse***

Die als Ergebnis ermittelte Patientenzahl aus Ansatz b (n = 1571) ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt im Wesentlichen daran, dass sich das Vorgehen des pU anhand der Darstellung in Modul 3 A nicht vollständig nachvollziehen lässt. Beispielsweise ist die vom pU in Schritt b3 zur Ermittlung der standardisierten Prävalenzrate vorgenommene alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung auf die gesamte GKV-Versichertenpopulation rechnerisch nicht nachvollziehbar.

***Zu Ansatz c: Vertragsärztliche Abrechnungsdaten für Deutschland***

Die als Ergebnis ermittelte Patientenzahl (n = 1727) in diesem Ansatz kann tendenziell unterschätzt sein, da in dieser Betrachtung – wie vom pU auch selbst erwähnt – ausschließlich ambulante Fälle berücksichtigt werden.

Zudem besteht Unsicherheit aufgrund des in Schritt c3 verwendeten Anteils von Patientinnen und Patienten mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC aus der prospektiven Beobachtungsstudie von Ebrahimi-Fakhari et al. [21] (69,8 %) (siehe dazu auch Bewertung zu Schritt a4).

***Zu Schritt 2 (Festlegung der GKV-Zielpopulation) Gesamtbewertung***

Die vom pU als GKV-Zielpopulation verwendete Spanne aus Ansatz a (Literaturrecherche) (524 bis 2681 Patientinnen und Patienten) ist in der Untergrenze potenziell unterschätzt und in der Obergrenze überschätzt, insbesondere im Hinblick auf das Ergebnis aus Ansatz b (1571 Patientinnen und Patienten), einer Routinedatenanalyse aus dem GKV-Versorgungskontext, trotz der fehlenden Nachvollziehbarkeit in Teilen der Herleitung.

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

Der pU weist darauf hin, dass keine spezifischen Ursachen bekannt sind, weshalb eine Veränderung der Inzidenz in Europa erfolgen sollte, da die meisten Fälle von TSC bei autosomal-dominanter Vererbung sporadisch auftreten. Für die Prävalenz zentraler Krankheitssymptome wie der Epilepsie spielen die Bevölkerungsentwicklung sowie die Mortalität der Patientinnen und Patienten entsprechend eine bedeutende Rolle. Gemäß der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (Variante: G2, L2, W1) des Statistischen Bundesamtes [25] sei für den Zeitraum bis zum Jahr 2025 kaum eine Änderung aus der Bevölkerungszahl oder des Anteils von Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen zu erwarten. Eine verlässliche Aussage zur Entwicklung der Mortalität von Patientinnen und Patienten mit TSC im Zeitverlauf lässt sich nach Angaben des pU nicht treffen, auch wenn eine erhöhte Mortalität in der Literatur belegt sei [26,27].

Zudem ließe sich zwar vor allem durch die erhöhte Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Erkrankung sowie umfangreicherer Pränataldiagnostik bei jedoch gleichzeitiger erhöhter Abortrate insgesamt eine leichte Zunahme der Diagnosestellungen der TSC vermuten. Diese Faktoren können laut pU jedoch nicht verlässlich quantifiziert werden.

### **3.2 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.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU geht für Cannabidiol von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation [2] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cannabidiol entsprechen den Dosierungsangaben in der Fachinformation [2]. Demnach wird Cannabidiol von einer Erhaltungsdosierung von 2-mal täglich 5 mg/kg Körpergewicht bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von 2-mal täglich 12,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs legt der pU als Untergrenze das durchschnittliche Gewicht für Kinder im Alter von 2 Jahren (14,1 kg) gemäß Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [28] und als Obergrenze jenes von Erwachsenen (77,0 kg) gemäß Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes [29] zugrunde. Hieraus ergibt sich eine Dosisspanne von 141 mg bis 1925 mg pro Tag. Der pU berechnet in der Untergrenze einen Verbrauch von 5,15 Flaschen und in der Obergrenze einen Verbrauch von 70,26 Flaschen Cannabidiol pro Jahr.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cannabidiol geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind, da keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder Verordnungen sonstiger Leistungen zwischen Cannabidiol und den zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen. Demgegenüber ist festzuhalten, dass es sich bei Cannabidiol um eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt und somit die laut Fachinformation notwendigen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cannabidiol [2], wie die Kontrollen der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubins, zu berücksichtigen sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU berechnet für Cannabidiol Jahrestherapiekosten in Höhe von 6461,29 € bis 88 149,60 €. Diese beinhalten nur die Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen gemäß Fachinformation von Cannabidiol [2] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass mit der Zeit ein zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten ist, der sich aber nicht wissenschaftlich fundiert quantifizieren lässt.

Der pU nennt die in Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Cannabidiol genannten Kontraindikationen. Er weist darauf hin, dass hierdurch insgesamt keine Änderungen des Versorgungsanteils für Cannabidiol zu erwarten sind.

Der pU geht auf Grundlage der Zulassungsstudie davon aus, dass unter Cannabidiol nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils wegen Therapieabbrüchen erfolgen würden. Reale Versorgungsdaten hierzu lägen jedoch noch nicht vor.

Laut pU wird Cannabidiol überwiegend ambulant eingesetzt, jedoch werde auch ein nicht unerheblicher Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Schwere des Krankheitsbilds stationär versorgt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Cannabidiol	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit tuberöser Sklerose	524–2681	Die vom pU als GKV-Zielpopulation verwendete Spanne aus Ansatz a (Literaturrecherche) ist in der Untergrenze potenziell unterschätzt und in der Obergrenze überschätzt, insbesondere in Hinblick auf das Ergebnis aus Ansatz b (1571 Patientinnen und Patienten), einer Routinedatenanalyse aus dem GKV-Versorgungskontext, trotz der fehlenden Nachvollziehbarkeit in Teilen der Herleitung.

a. Angabe des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

**4.4 Kosten der Therapie für die GKV**

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Cannabidiol	Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit tuberöser Sklerose	6461,29– 88 149,60	0	0	6461,29– 88 149,60	Die Jahrestherapiekosten sind trotz nicht berücksichtigter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. G. W. Pharma. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Epidyolex [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf).
3. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2020 - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/GKV/KF2\\_020Bund\\_Maerz\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf).
4. Riikonen R. Decreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasm morbidity. Dev Med Child Neurol 1995; 37(3): 232-238. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1995.tb11997.x>.
5. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. Brain Dev 2001; 23(7): 539-541. [https://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00263-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00263-7).
6. Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16(6): 582-586. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.05.004>.
7. Primec ZR, Kopac S, Neubauer D. Epidemiologic features of infantile spasms in Slovenia. Epilepsia 2002; 43(2): 183-187. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26201.x>.
8. 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 2017; 53: 4-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.10.005>.
9. Amin S, Kingswood JC, Bolton PF et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. QJM 2019; 112(3): 171-182. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcy215>.
10. Hunt A. Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. J Intellect Disabil Res 1993; 37 ( Pt 1): 41-51. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2788.1993.tb00868.x>.
11. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. Psychol Med 2003; 33(2): 335-344. <https://dx.doi.org/10.1017/s0033291702007092>.

12. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38(2): 146-155.  
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1996.tb12086.x>.
13. Kassiri J, Snyder TJ, Bhargava R et al. Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2011; 44(5): 328-332.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.001>.
14. Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G et al. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics* 2017; 140(6). <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-4040>.
15. Wilson TA, Rodgers S, Tanweer O et al. Tuberous Sclerosis Health Care Utilization Based on the National Inpatient Sample Database: A Review of 5655 Hospitalizations. *World Neurosurg* 2016; 91: 97-105. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.03.043>.
16. Ohno K, Takeshita K, Arima M. Frequency of tuberous sclerosis in San-in district (Japan) and birth weight of patients with tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1981; 3(1): 57-64.  
[https://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604\(81\)80007-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604(81)80007-1).
17. Hong CH, Tu HP, Lin JR et al. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). *Br J Dermatol* 2016; 174(6): 1282-1289. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.14415>.
18. Hallett L, Foster T, Liu Z et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(8): 1571-1583. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.586687>.
19. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 255-265.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002>.
20. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One* 2013; 8(5): e63910. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063910>.
21. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 117. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0870-y>.
22. Hong CH, Darling TN, Lee CH. Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study. *Neuroepidemiology* 2009; 33(4): 335-341.  
<https://dx.doi.org/10.1159/000254569>.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre - Stichtag 31.12.2018 [online]. 2020 [Zugriff: 12.02.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411-0005>.



24. Schulz M, Wandrey M, Hering R et al. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011 [online]. 2015 [Zugriff: 22.03.2021]. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=63>.
25. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvoraus-berechnung für Deutschland; Variante 1: Moderate Entwicklung bei niedrigem Wanderungssaldo (G2L2W1) [online]. 2021 [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
26. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT et al. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(8): 792-796. [https://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)61196-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61196-3).
27. Zollner JP, Franz DN, Hertzberg C et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 23. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1258-3>.
28. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=46530958&p\\_sprache=D&p\\_helplp=0&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=46530958&p_sprache=D&p_helplp=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060; Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2015 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile).