

Forschungskonzept für systematische Begleitforschung zur Wirksamkeit von Cannabisarzneimittel

Abschlussbericht

Auftraggeber:	Bundesamt für Gesundheit (BAG), Bern Adrian Gschwend 3003 Bern +41 58 462 58 00 / +41 79 664 03 93 adrian.gschwend@bag.admin.ch
Gesamtleitung:	Matthias Egger MD MSc FFPH DMT&H Professor for Epidemiology and Public Health Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM) University of Bern Mittelstrasse 43 3012 Bern +41 31 631 35 01 / +41 79 239 97 17 matthias.egger@ispm.unibe.ch
Projektleitung	Lukas Fenner Prof., MD MSc DTMP&H FAMH Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM) University of Bern Mittelstrasse 43 3012 Bern +41 31 631 35 05 lukas.fenner@ispm.unibe.ch
Dossier Nr. / Aktenzeichen	18.012157 /// 204.0001-1771/1
Aufgaben-Nr. / Org. Einheit	60103 / BetmG Betreuung und Vollzug

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	2
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EXECUTIVE SUMMARY	5
2 AUSGANGSLAGE	7
3 SYSTEMATISCHER VERGLEICH DEUTSCHLAND UND DÄNEMARK	8
3.1 Übersicht	8
3.2 Deutschland	8
3.2.1 Grundlage	8
3.2.2 Verschreibung und Indikation	8
3.2.3 Arzneimittelvergütung	9
3.2.4 Forschungsmodell	9
3.3 Dänemark	11
3.3.1 Grundlange	11
3.3.2 Verschreibung und Indikation	11
3.3.3 Arzneimittelvergütung	11
3.3.4 Forschungsmodell	11
3.4 Vergleich	13
3.4.1 Evidenzgewinn	13
3.4.2 Umsetzbarkeit	14
4 FORSCHUNGSMODELLE IN ANDEREN LÄNDERN	15
3.1 Beispiele	15
5 STAKEHOLDERANALYSE	17
5.1 Rückmeldungen Begleitgruppe	17
6 OPTIONEN FÜR DIE SCHWEIZ	18
6.1 Option 1: Minimale Datenerfassung ohne Meldepflicht	19
6.1.1 Erfasste Daten	19
6.1.2 Methodik und Beteiligte	20
6.1.3 Evidenzgewinn und Bewertung	20
6.2 Option 2: Option 1 mit Meldepflicht zur Erfassung der Nebenwirkungen	21
6.2.1 Erfasste Daten, Methodik und Beteiligte	21
6.2.2 Evidenzgewinn und Bewertung	21
6.3 Option 3: Minimale Datenerhebung mit Meldepflicht	21
6.3.1 Erfasste Daten	22
6.3.2 Methodik und Beteiligte	22
6.3.3 Evidenzgewinn und Bewertung	22
6.4 Option 4: Erweiterte Meldepflicht mit Follow-up	22
6.4.1 Erfasste Daten	23
6.4.2 Methodik und Beteiligte	23
6.4.3 Evidenzgewinn und Bewertung	23
6.5 Aktuelle Datenerhebung und Optionen für zukünftig Datenerhebung	23
6.6 Option 5: Spezifische Forschung	25
6.6.1 Nationales Forschungsprogramm (NFP)	25
6.6.2 Investigator Initiated Clinical Trial (IICT)	25

6.6.3	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)	26
6.6.4	Qualitative Studien	26
6.6.5	Citizen Science	26
7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	27
8	REFERENZEN	29
9	APPENDIX	1
9.1	Cannabispräparate	1
9.2	Präsentation 21.2.19	1

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>BAG</i>	<i>Bundesamt für Gesundheit</i>
<i>BfArM</i>	<i>Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (Deutschland)</i>
<i>CBD</i>	<i>Cannabidiol</i>
<i>ICD</i>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
<i>IICT</i>	<i>Investigator Initiated Clinical Trial</i>
<i>ISPM</i>	<i>Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern</i>
<i>MS</i>	<i>Multiple Sklerose</i>
<i>NFP</i>	<i>Nationales Forschungsprogramm</i>
<i>PRO</i>	<i>Patient-Reported Outcomes</i>
<i>RCT</i>	<i>Randomisierte-kontrollierte Studie</i>
<i>SACM</i>	<i>Schweizer Arbeitsgruppe für Cannabinoide in der Medizin</i>
<i>SGB</i>	<i>Sozialgesetzbuch</i>
<i>SNF</i>	<i>Schweizerischer Nationalfonds</i>
<i>THC</i>	<i>Tetrahydrocannabinol</i>

1 EXECUTIVE SUMMARY

Cannabis enthält mehr als 100 Phytocannabinoide, unter anderem auch das (berauschende) Tetrahydrocannabinol (THC) und das (nicht-berauschende) Cannabidiol (CBD). Cannabis mit einem Gehalt von mindestens 1% THC untersteht, ebenso wie synthetisches THC, dem Schweizerischen Betäubungsmittelgesetz. Für die beschränkte medizinische Anwendung kann THC sowie Cannabis mit über 1% THC in Form von flüssigen Zubereitungen in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Patienten benötigen dazu eine Ausnahmegewilligung des Bundesamts für Gesundheit (BAG), welche der zuständige Arzt vorgängig bei der Behörde beantragen muss. Eine Ausnahme bildet Sativex®, zugelassen zur Behandlung von Spastik bei Multipler Sklerose. Die Nachfrage an THC- und CBD-haltigen Cannabispräparaten hat in den letzten Jahren in der Schweiz kontinuierlich zugenommen.

Im Rahmen der Umsetzung der Motion Kessler («Cannabis für Schwerkranke»; 14.4164) hat der Bundesrat am 4. Juli 2018 beschlossen, den Zugang zu Cannabis als Arzneimittel zu erleichtern. Die Gesetzesrevision soll auch die rechtlichen Voraussetzungen für eine systematische Datenerhebung schaffen, welche eine evidenz-basierte Begleitung des neu regulierten Cannabisarzneimittelgebrauchs ermöglicht. Das BAG hat dem Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) der Universität Bern den Auftrag erteilt, eine vergleichende Analyse und wissenschaftliche Bewertung der bestehenden internationalen Forschungsmodelle zu medizinischem Cannabis, sowie ein Forschungskonzept für die Schweiz zu erstellen. Das Konzept soll verschiedene Optionen aufzeigen, wie - in Erwägung von bereits bestehenden Forschungsmodellen - in der Schweiz Daten zum Gebrauch von medizinischem Cannabis erfasst werden könnten.

Im Bericht werden die bestehenden Forschungsmodelle in Deutschland sowie in Dänemark verglichen und evaluiert, wobei der Fokus auf die Beurteilung des Evidenzgewinnes und der Umsetzbarkeit gelegt wird. Zusätzlich werden Forschungsmodelle in weiteren Ländern beleuchtet, die einen erleichterten Zugang zu Cannabispräparaten im medizinischen Bereich gewährleisten, wie beispielsweise Australien, Israel, Kanada und Irland. Aufbauend auf Erfahrungen mit den bestehenden Forschungsmodellen werden verschiedene Optionen aufgezeigt, wie in der Schweiz Daten zum medizinischen Cannabisgebrauch erfasst werden könnten (Abbildung). Die Optionen reichen von Option 1 „minimale Datenerhebung ohne Meldepflicht“ (Gesundheitsüberwachung mittels Querschnittsdaten), über Optionen 4 „erweiterte Meldepflicht mit Follow-up“ (Beobachtungsstudie) bis zu Option 5 „spezifische Forschung“, was einer hypothesengetriebenen Forschung entspricht. Jede Option wird anhand folgender Kriterien beurteilt: Erfasste Daten (Patient, Cannabispräparat, Arzt); Methodik und Beteiligte (Ärzte, Patienten, Apotheken, andere); Evidenzgewinn und Bewertung (Wirksamkeit, Nebenwirkung, Aufwand für die Ärzte). Jedes Modell hat Vor- und Nachteile in Bezug auf die bewerteten Kriterien. Bei der Wahl eines Modells soll dessen Machbarkeit, Ressourcen und Evidenzgewinn und ihre Gewichtung berücksichtigt werden. Wenn z.B. Evidenz zur Wirksamkeit oder zu Patientenerfahrungen gewonnen werden möchte, bietet sich Option 5 für gezielte Forschung an. Möchte man hingegen ein Modell, welches gut umsetzbar und kostengünstig ist, sollte die Option 1 „minimale Datenerhebung ohne Meldepflicht“ gewählt werden. Auch eine Kombination von zwei Optionen kann in Betracht gezogen werden. Beispielsweise kann Option 3 „minimale Datenerhebung mit Meldepflicht“ mit Option 5 „Forschung“ kombiniert werden, um hypothesengetriebene Forschung zu generieren.

Abbildung: Fünf Optionen für die Datenerhebung in die Schweiz zur Erfassung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Cannabisarzneimitteln.

Abbildung: Fünf Optionen für die Datenerhebung zur Erfassung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Cannabisarzneimitteln in der Schweiz.



Eine Meldepflicht bei Verordnung von Cannabispräparaten wird empfohlen. Cannabis-präparate sind keine zugelassenen Medikamente und werden, mit der Ausnahme von Sativex[®], nicht durch Swissmedic eingehend geprüft und zugelassen. Bezüglich Sicherheit und Nebenwirkungen sowie Wirksamkeit von Cannabispräparaten sind nur wenige Daten vorhanden. Mittels Meldepflicht könnte erfasst werden, wie häufig und für welche Indikationen Cannabispräparate verschrieben werden, die Daten würden systematisch und vollständig erfasst werden und könnten sinnvoll ausgewertet werden. Ohne Meldepflicht wären die erfassten Daten verzerrt, da die Datenerhebung auf Freiwilligkeit beruht. Ein Meldeobligatorium ermöglicht es dem Bund zudem, die Nebenwirkungen zu erfassen, falls zum Beispiel gewisse Nebenwirkungen generell gehäuft, oder vermehrt unter einem bestimmten Präparat auftreten. Der zusätzliche ärztliche Aufwand wäre vertretbar, da die bisherige Praxis der Ausnahmebewilligung wegfallen würde. Aus Public Health Sicht wäre es problematisch, ein ungeprüftes Medikament ohne gleichzeitige Überwachung einzuführen. Zusätzlich könnte mit einem Meldeobligatorium auch ein potentieller Missbrauch der Anwendung von Cannabispräparaten besser erfassen werden. Aus der Sicht der Forschung braucht es zudem eine Standardisierung der Cannabispräparate bezüglich THC- und CBD Gehalt, damit Fragen zur Wirksamkeit sowie Nebenwirkungen und Wechselwirkungen beantwortet werden können. Schliesslich sind Indikations- und Behandlungsrichtlinien, in Anlehnung an bereits bestehende Leitlinien aus Dänemark und Australien wünschenswert, um eine sichere, evidenz-basierte Verschreibung dieser Präparate zu fördern.

2 AUSGANGSLAGE

Seit 2008 können Patienten in der Schweiz mit einer BAG-Ausnahmebewilligung mit synthetisch hergestelltem THC (genannt Dronabinol) behandelt werden. Die Verwendung des aus der Hanfpflanze isolierten THCs war unter den damals gültigen rechtlichen Bedingungen nicht erlaubt. Im Jahr 2011 wurde das Betäubungsmittelgesetz revidiert und die Verwendung von natürlichem, aus Cannabis isoliertem THC (>1%) zur beschränkten medizinischen Anwendung möglich. Die Nachfrage an THC- und CBD-haltigen Cannabispräparaten hat in den letzten Jahren in der Schweiz kontinuierlich zugenommen (**Appendix: 8.1**). Publierte Daten zu THC-haltigen Präparaten finden sich in der Publikation von Kilcher et al. (2017) [1], welche die Anzahl vom BAG ausgestellter Ausnahmebewilligungen in den Jahren 2013 und 2014 analysierte. Während im Jahr 2013 rund 542 Ausnahmebewilligungen vom BAG ausgestellt wurden, so waren es im Jahr 2014 bereits 825.

Im Rahmen der Umsetzung der Motion Kessler («Cannabis für Schwerkranke»; 14.4164) [2] hat der Bundesrat am 4. Juli 2018 beschlossen, den Zugang zu Cannabis als Arzneimittel zu erleichtern. Das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) wurde beauftragt, dem Bundesrat bis im Juli 2019 eine Vernehmlassungsvorlage zu unterbreiten. Die Gesetzesrevision soll auch die rechtlichen Voraussetzungen für eine systematische Datenerhebung schaffen, welche eine evidenzbasierte Begleitung des neu regulierten Cannabisarzneimittelgebrauchs ermöglicht. Deshalb hat das BAG dem Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) der Universität Bern den Auftrag erteilt, eine vergleichende Analyse und wissenschaftliche Bewertung der bestehenden internationalen Forschungsmodelle zur medizinischen Anwendung von Cannabis zu erstellen. Dieses Forschungskonzept soll für das BAG die Grundlage und Entscheidungshilfe bilden eine auf die Schweiz angepasste, systematische Begleitforschung bzw. begleitende Datenerhebung vorzuschlagen.

Im Zuge dieser Auftragsarbeit fand am 21. Februar 2019 ein Workshop statt mit dem Ziel, die bestehenden, internationalen Forschungsmodelle zur medizinischen Verwendung von Cannabis zu diskutieren (**Appendix: 8.2**). Im Kapitel 2 und 3 wird der Workshop kurz zusammengefasst. An diesem Workshop wurde beschlossen, dass das Forschungskonzept verschiedene Optionen beinhalten sollte, die aufzeigen sollen wie man, in Erwägung von bereits bestehenden Forschungsmodellen, in der Schweiz Daten zum Gebrauch von medizinischem Cannabis generieren könnte.

3 SYSTEMATISCHER VERGLEICH DEUTSCHLAND UND DÄNEMARK

3.1 Übersicht

Wir haben eine umfangreiche online Literaturrecherche für das Forschungsmodell in Deutschland und in Dänemark durchgeführt. Weiter haben wir Telefongespräche mit der BfARM in Bonn, der dänischen Arzneimittelagentur in Kopenhagen und Cannabisdenmark geführt. Anschliessend haben wir diese beiden Forschungsmodelle bezüglich Evidenzgewinn und der Umsetzbarkeit verglichen.

Tabelle 1: Kurze Übersicht über wichtige Aspekte der Forschungsmodelle in Deutschland und Dänemark

	Deutschland	Dänemark
Einführung	März 2017 [6]	1. Januar 2018 [7]
Dauer	5 Jahre Begleiterhebung	4 Jahre
Rechtliche Grundlage	Erweiterter Zugang	Ausnahmebewilligung, seit 1.1.2018 Pilotprojekt
Forschungsmodell	60 monatige, nicht-interventionelle Begleiterhebung	Ad hoc Forschung
Meldepflicht (THC/CBD)	THC: Pflicht zur Begleiterhebung, falls über gesetzliche Krankenversicherung vergütet CBD: keine Meldepflicht	Keine Meldepflicht
Zielgruppe	Alle Altersgruppen, jedoch 'last-line therapy'	Erwachsene (≥18 Jahre), 'last-line therapy'
Richtlinie zur Behandlung	Nein	Ja [8]
Kosten	BfArM rechnete anfänglich mit Kosten von 850'000 Euro für die Begleiterhebung	Die Forschungsprojekte wurden mit 1'500'000 CHF vom Staat subventioniert

3.2 Deutschland

3.2.1 Grundlage

Mit der Gesetzesänderung im März 2017, welche die Verschreibung von medizinischem Cannabis mittels Betäubungsmittelrezept erleichtert, wurde eine 5 Jahre dauernde Begleiterhebung gestartet (**Appendix: 8.2, Folien 21-41**).

3.2.2 Verschreibung und Indikation

Cannabispräparate können vom Arzt über ein Betäubungsmittelrezept verschrieben werden [9]. Zur Verschreibung von Betäubungsmitteln (hierzu zählen auch Cannabisextrakte und –blüten, Dronabinol und Nabilon, (**Appendix: 8.1**)) mittels Betäubungsmittelrezept sind grundsätzlich

alle Personen berechtigt, die zur Ausübung des ärztlichen Berufs befugt sind. Bezüglich Indikationen hat das BfArM bewusst auf spezifische Empfehlungen verzichtet [10]. Es liegt im Ermessen des Arztes, wann und wie Cannabispräparate verschrieben werden.

3.2.3 Arzneimittelvergütung

Falls die gesetzliche Krankenkasse die Kostengutsprache gutheisst, wird die Therapie von der Kasse übernommen. Gemäss § 31 Abs. 6 SGB V haben Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung Anspruch auf Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität und auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon, wenn:

1. eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung
 - a) nicht zur Verfügung steht oder
 - b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann,
2. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht

Welche Erkrankungen als „schwerwiegende Erkrankung“ zu bewerten sind, wird weder im Gesetzestext noch in der Gesetzesbegründung näher ausgeführt. Das Gesetz legt zudem fest, dass die Krankenkasse eine Genehmigung „nur in begründeten Ausnahmefällen“ ablehnen darf (§ 31 Abs. 6 Satz 2 SGB V). (Verordnet die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt die Leistung nach Satz 1 im Rahmen der Versorgung nach § 37b, ist über den Antrag auf Genehmigung nach Satz 2 abweichend von § 13 Absatz 3a Satz 1 innerhalb von drei Tagen nach Arbeitseingang zu entscheiden.)

3.2.4 Forschungsmodell

In Deutschland wurde mit der in Kraft getretenen Änderung des Gesetzes zur Verschreibung von Cannabispräparaten eine fünf Jahre dauernde, nicht-interventionelle Begleiterhebung eingeführt. Sobald eine von der gesetzlichen Krankenkasse genehmigte Therapie mit Cannabispräparaten erfolgt, ist die Teilnahme an der Begleiterhebung verpflichtend. Die für die Begleiterhebung erforderlichen Daten werden in anonymisierter Form über ein Online Portal erfasst. Die betroffenen Patientinnen und Patienten werden über die Durchführung informiert, hierzu stellt das BfArM ein Informationsschreiben zur Verfügung, welches den Patienten abgegeben werden muss. Die Therapie selbst kann nach der üblichen ärztlichen Praxis begonnen werden, die Erhebung der Daten erfolgt erstmals nach einem Jahr während der Therapie mit einem Cannabispräparat oder nach Beendigung der Therapie, wenn dieser Zeitpunkt vor Ablauf eines Jahres liegt.

Tabelle 2: Erfasste Variablen für die Begleiterhebung in Deutschland [11].¹

1. Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten.
 2. Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.
 3. Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.
 4. Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismässige Nebenwirkungen, Kontraindikation.
 5. Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.
 6. Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.
 7. Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.
 8. Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.
 9. Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.
 10. Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.
 11. Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.
 12. Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.
 13. Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.
 14. Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten
-

¹ SGB, Sozialgesetzbuch; ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

3.3 Dänemark

3.3.1 Grundlange

Bereits vor der Einführung des Pilotprojektes gab es in Dänemark drei Möglichkeiten Cannabispräparate mittels einer Genehmigung zu verordnen (**Appendix: 8.2, Folien 42-58**). Mit dem Pilotprojekt gibt es für die Ärzte nun eine vierte Möglichkeit. Im Pilotprojekt können Cannabispräparate, welche zuvor illegal waren, wie beispielweise Cannabisblüten, aufgenommen und verordnet werden. Es können aber auch die anderen, nicht zugelassenen Cannabispräparate im Pilotprojekt aufgenommen und verordnet werden. Alle Cannabispräparate im Pilotprojekt müssen der dänischen Arzneimittelagentur gemeldet werden. Die Cannabispräparate sind kontrolliert und standardisiert in Bezug auf den THC- und CBD-Gehalt [12].

3.3.2 Verschreibung und Indikation

Die Cannabispräparate, die im Pilotprojekt zugelassen sind, können an alle Patienten, die mit medizinischem Cannabis behandelt werden, verordnet werden und nicht nur an Patienten, die an den Studien teilnehmen. Jede Ärztin / jeder Arzt kann Cannabispräparate verordnen. Für Ärzte gibt es eine Richtlinie für die Behandlung von Patienten mit medizinischem Cannabis [8].

Wie in Deutschland sollen Cannabispräparate auch in Dänemark als «last-line therapy» eingesetzt werden. Die dänische Arzneimittelagentur hat zusätzlich eine Indikationsempfehlung herausgegeben, die auf der vorhanden wissenschaftlichen Evidenz basiert (**Appendix: 8.2, Folien 42-58**). Sie weisen auch darauf hin, dass Cannabispräparate auch bei anderen Indikationen, die nicht in der Empfehlung aufgelistet sind, verschrieben werden können, falls dies indiziert ist. Dies geschieht immer im Rahmen einer «last-line therapy».

3.3.3 Arzneimittelvergütung

Seit dem 1. Januar 2019 werden die Cannabispräparate im Pilotprojekt rückerstattet. Bei palliativen Patienten werden die gesamten Kosten rückerstattet, bei allen anderen 50% der Kosten oder bis zu einem Betrag vom 10'000 dänischer Kronen (ca.1'500 CHF) [12].

3.3.4 Forschungsmodell

Das Pilotprojekt beinhaltet gezielte ad hoc Forschung und die Nebenwirkungen der Cannabispräparate im Pilotprojekt werden systematisch in einem e-Form erfasst (**Abbildung 1**). Ärzte sind verpflichtet, die Nebenwirkungen zu melden, während die Meldung für andere Gesundheitsberufe, Patienten und deren Angehörige freiwillig ist [12].

Abbildung 1: E-Form zum Erfassen von Nebenwirkungen

Angiv bivirkningen/bivirkningerne *

Angiv venligst kun én bivirkning pr. felt. Der kan åbnes flere felter ved at klikke på "+Tilføj bivirkning" nedenfor. Hvis alle bivirkninger har samme start/stopdato kan de dog angives i samme felt. Der kan kun angives 150 tegn (inklusive mellemrum) i hvert felt. Der kan evt. skrives mere i feltet "Er der noget, du ønsker at tilføje?"

Hvornår startede bivirkningen?

Dag Måned År

Datoen må gerne være skønnet. Du kan nøjes med at angive måned og år, eller kun år

Er bivirkningen stoppet? *

Ja

Nej

Er aftagende

Er [du/personen] blevet behandlet for bivirkningerne?

Ja

Nej

Har [du/personen] været indlagt på hospitalet på grund af bivirkningerne?

Ja

Nej

Er [du/personen] blevet undersøgt, fået taget blodprøver eller lignende på grund af bivirkningerne?

Ja

Nej

Die gezielten Forschungsprojekte werden von zwei Fonds (je 5 Millionen dänische Kronen (DDK) - umgerechnet je ca. 750'000 Schweizer Franken) staatlich subventioniert (**Tabelle 3**). Es gibt zwei Forschungsschwerpunkte:

1. Forschungsschwerpunkt (Fonds 1): Gebrauch und Wirkung von medizinischem Cannabis. Um die Fragestellungen dieses Forschungsschwerpunktes zu beantworten werden RCT Studien durchgeführt.
2. Forschungsschwerpunkt (Fonds 2): Behandlung von Patienten mit medizinischem Cannabis basierend auf Registerdaten und Patientenbefragungen. Um die Fragestellungen dieses Forschungsschwerpunktes zu beantworten werden Registerstudien, Fall-Kontroll-Studien und Interviews durchgeführt.

Tabelle 3: Aktuelle Studien, die von den zwei Fonds staatlich subventioniert werden. Gemäss unseren Annahmen stellen dies Vollfinanzierungen dar.

Studienleiter und Affiliation	Studiendesign	Studienpopulation	Fragestellung / Outcomes	Subventionierung in DDK, Fonds
Søren Sindrup; Universitätsspital Odense	RCT	Patienten mit neuropathischen Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> Klinisch signifikante Schmerzlinderung bei neuropathischen Schmerzen 	1'197'000 Fonds 1
Kristina Bacher Svendsen; Universitätsspital Aarhus	Multi-center RCT (12 MS Kliniken, 2 Zentren für Rückenmarkverletzungen)	Patienten mit MS, Patienten mit Rückenmarkverletzungen	<ul style="list-style-type: none"> Auswirkung von medizinischem Cannabis auf neuropathische Schmerzen bzw. Spastik Auswirkung auf die Lebensqualität, kognitive Funktionen, Stress, Schlaf, sowie Nebenwirkungen 	3'803'000 Fonds 1

Carsten Hjorthøj; Psychiatrisches Zentrum Kopenhagen	Registerstudie	Patienten aus der Registerdatenbank	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit auf verschiedene Indikationen und Nebenwirkungen studieren 	1'688.'206 Fonds 2
Gitte Handberg; Smertecenter Syd Odense Universitätsspital	Fall-Kontroll- Studie (mit / ohne medizinischem Cannabis behandelt)	Patienten vom Schmerzzentrum vom Odense Universitätsspital	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit und Behandlung auf Schmerzen, Schlaf usw. studieren 	900'000 Fonds 2
Jens Søndergaard; Universität von Süddänemark	Qualitative Studie (Interview) und Extraktion von Registerdaten	Patienten aus der Registerdatenbank	<ul style="list-style-type: none"> Erfahrung der Patienten bezüglich der Wirksamkeit von medizinischem Cannabis studieren 	2'441'794 Fonds 2

3.4 Vergleich

3.4.1 Evidenzgewinn

Im Folgenden werden kurz die beiden Forschungsmodelle Deutschland und Dänemark in tabellarischer Form verglichen. Der Evidenzgewinn auf den verschiedenen Ebenen, Patientenpopulation, Anwendungsbereiche, Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen wird gegenübergestellt.

Tabelle 4: Gewonnene Informationen aus dem Forschungsmodell in Deutschland und in Dänemark.

	Deutschland	Dänemark
Art der Patienten (Patientenpopulation)	Wird mit Begleiterhebung erfasst. Es kommt zu einer Datenverzerrung, da die Begleiterhebung nur für Patienten verpflichtend ist, bei denen die gesetzliche Krankenkasse die Kosten übernimmt	* Wird nicht im Pilotprojekt erfasst, doch diese Daten sind vorhanden, da bei der Verschreibung für jeden Patienten eine Meldung bei der dänischen Arzneimittelagentur erfolgen muss.
Anwendungsbereich	Wird mit Begleiterhebung erfasst. Es kommt zu einer Datenverzerrung, da die Begleiterhebung nur für Patienten verpflichtend ist, bei denen die gesetzliche Krankenkasse die Kosten übernimmt	* Wird nicht im Pilotprojekt erfasst, doch diese Daten sind vorhanden, da bei der Verschreibung für jeden Patienten eine Meldung bei der dänischen Arzneimittelagentur erfolgen muss.
Wirksamkeit	Können grundsätzlich nicht in der Begleiterhebung erfasst werden, doch in der Begleiterhebung gibt es eine Frage zur Lebensqualität und Auswirkung der Therapie auf den Krankheitsverlauf. Diese Variablen können etwas über die Wirksamkeit aussagen.	Aufgrund der RCT Studien können Aussagen zur Wirksamkeit gemacht werden.

Sicherheit	Nebenwirkungen werden im Rahmen der Begleiterhebung erfasst	Werden mit der e-Form systematisch erfasst und ständig aktualisiert
Nebenwirkungen	Werden erfasst.	Werden mit der e-Form systematisch erfasst
Patient oriented outcome	** Werden nicht durch Patienten selber berichtet, sondern erfasst durch den behandelnden Arzt im Rahmen der Begleiterhebung	Werden durch Patienteninterviews erfasst
Zielsetzung und Forschungsfrage	Begleiterhebung, Erkenntnisgewinn über Wirkung von Cannabis	Verschiedene spezifische Schwerpunkte

3.4.2 Umsetzbarkeit

Tabelle 5: Umsetzbarkeit des Forschungsmodells in Deutschland und in Dänemark.

	Deutschland	Dänemark
Partizipation Ärzte	Ärzte sind beteiligt an der Erfassung der Daten der Begleiterhebung.	Ärzte sind bei der Rekrutierung, Intervention und Datenanalyse der einzelnen Studien beteiligt. Zusätzlich sind sie über die Meldepflicht auch an der Erhebung der Surveillance beteiligt.
Partizipation Patienten	Patienten sind bei der Datensammlung nicht beteiligt.	Es werden Interviews durchgeführt und Patienten können Nebenwirkungen melden.
Aufwand Ärzte	Es besteht eine Pflicht zur Teilnahme an der Begleiterhebung, falls die Kosten von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen werden sollen.	Meldepflicht innerhalb und ausserhalb des Pilotprojekts bei Verschreibung (Rezept wird auch immer an die dänische Arzneimittelbehörde geschickt, welche die Bewilligung ausstellen).
Bestehende Kooperation mit anderen Ländern	Keine spezifische Kooperation hinsichtlich Cannabispräparaten.	Keine spezifische Kooperation hinsichtlich Cannabispräparaten.

4 FORSCHUNGSMODELLE IN ANDEREN LÄNDERN

Wir haben eine Onlinerecherche zu den internationalen Forschungsmodellen zur Verwendung von medizinischen Cannabispräparaten durchgeführt. Zusätzlich zu Deutschland und Dänemark haben wir sechs Länder ausgewählt, in denen medizinisches Cannabis entweder in den jeweiligen nationalen Gesetzgebungen verankert ist, von staatlicher Seite initiiert wurde oder von der öffentlichen Hand mitgetragen wird. Die fünf Länder wurden anhand folgender Kriterien beurteilt: Gesetzliche Grundlagen und zugelassene Produkte, Verordnung, Indikationen und Daten und Forschungsmodelle. Wir gehen in diesem Bericht kurz auf das Forschungsmodell ein, Informationen zu den anderen Beurteilungskriterien werden im **Appendix: 8.2, Folien 4-20** besprochen.

3.1 Beispiele

Australien

In Australien existiert kein nationales Forschungsmodell, doch die einzelnen Bundesstaaten haben zum Teil klar definierte Modelle und RCTs, welche gefördert werden. Zum Beispiel existiert in New South Wales ein „Centre for Medicinal Cannabis Research and Innovation“, durch welches die Regierung des Bundesstaats drei RCTs finanziert. Mehrere Millionen australische Dollars werden hier investiert [3]. Die nationale Regierung arbeitet eng mit den Bundesstaaten zusammen und es besteht auch eine Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Bundesstaaten.

Israel

Israel hat eine eigene „Medical Cannabis Unit“, die „Israeli Medical Cannabis Agency (IMCA)“, welche dem Gesundheitsministerium untergeordnet ist. IMCA implementiert die Gesetzgebung und erteilt Lizenzen zum Anbau, Verkauf sowie Verschreibungslizenzen für Ärzte, evaluiert regelmässig die Indikationen und spricht Forschungsgelder. Forschung und Innovation bezüglich medizinischer Anwendung von Cannabis werden zum Teil staatlich durch das Gesundheitsministerium finanziert. Die Forschung findet an rund 50 Laboratorien und an den Universitäten in Israel statt.

Kanada

Die „Canadian Institutes of Health Research“ finanzieren seit Jahren Forschungsprojekte im Bereich von medizinischem Cannabis und seit Kurzem aufgrund der Legalisierung von Cannabis auch im Bereich des nicht-medizinischen Cannabisgebrauches.

An der Tagung der Schweizer Arbeitsgruppe für Cannabinoide in der Medizin (SACM) im Januar 2019 wurde unter anderem das „Quebec Cannabis Register“ vorgestellt. Bei diesem Register handelt es sich um eine prospektive Datensammlung von Patienten über 18 Jahren, die mit Cannabisblüten behandelt werden. Es soll Wissen zu den potenziellen Risiken und zum Nutzen dieser Behandlung generiert werden. Es wird ein Baseline und ein Follow-up Fragebogen ausgefüllt.

Zugang zu den bereits erhobenen Daten finden sich im Internet unter <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/research-data.html>

Tschechische Republik

In der Tschechische Republik gibt es kein nationales Forschungsmodell, doch an einzelnen Universitäten wird Forschung betrieben [4].

Uruguay

In Uruguay gibt es kein nationales Forschungsmodell und im Moment gibt es praktisch keine Forschung, da die finanziellen Mittel fehlen.

Irland

Da Irland im Rahmen der Präsentation und des Workshops nicht besprochen wurde, führen wir das Forschungsmodell ausführlicher auf: Im Rahmen der Überarbeitung der „policy on cannabis for medical purposes“ wurde in 2017 vom Ministerium für Gesundheit ein Scientific Review publiziert. Im Anschluss wurden verschiedenen Working Groups zusammengestellt, Stakeholder-meetings gehalten und eine „Clinical Guidance on Cannabis for Medical Use“ erstellt sowie ein „Access Programme“ ins Leben gerufen. Das Access Programm ist noch nicht operationalisiert und es braucht gemäss Ministerium noch mehr Zeit, bis Lösungen für alle Aspekte gefunden werden. Cannabis ist nach wie vor eine illegale Substanz, die unter die „Misuse of Drugs Regulations 2017“ fällt, mit der Ausnahme von Sativex, welches ein zugelassenes Medikament in Irland ist. Ein Arzt kann beim Gesundheitsministerium eine Lizenz erwerben, um den Patienten Cannabispräparate zu verschreiben. Zurzeit gibt es gemäss Zeitungsberichten 16 Patienten, die mit Cannabispräparaten behandelt werden. Ein Importeur für Cannabispräparate sei im März 2019 gefunden worden.

GreenLight Medicine, ein Produzent und Entwickler von Cannabispräparaten, hat Forschungsprojekte und Entwicklungsprogramme an 4 Universitäten in Irland und Grossbritannien am Laufen. Die Forschung wird gemäss Zeitungsberichten und Informationen von GreenLight Medicine zum grössten Teil von privaten Investoren und GreenLight Medicine bezahlt. Die bisherigen Forschungsinvestitionen, einschliesslich der Mitfinanzierungsbeiträge, belaufen sich auf 3.26 Mio. EUR. Es besteht eine Zusammenarbeit zwischen GreenLight Medicine und einem von der Science Foundation Ireland geförderten Forschungszentrum.

5 STAKEHOLDERANALYSE

Wir haben die wesentlichen Stakeholder wie folgt aufgelistet:

- Ärzte (Neurologen, Psychiater, Anästhesisten, Neuropädiater, Hausärzte, Infektiologen, Schmerztherapeuten etc.)
- Schweizerischer Apothekerverband (www.pharmasuisse.org)
- Patienten und Angehörige, Patientenorganisationen / Selbsthilfegruppe
- Vereine: z.B. MedCan, Medical Cannabis Verein Schweiz (<https://www.medcan.ch/>);
- MS-Gesellschaft, CP-Gesellschaft, Parkinson Gesellschaft, Rheumaliga Schweiz
- Schweizer Arbeitsgruppe für Cannabinoide in der Medizin (<https://www.stcm.ch/>)
- Apotheken: z.B. Apotheke Dr. Lanz AG, Langenthal (<https://www.apotheke-lanz.ch/>)
- BAG
- Hersteller / Produzenten von Cannabispräparaten: zur Zeit im CBD Bereich tätig in der Schweiz (z.B. <https://swiss-cannabis.com/>)
- Importeure von Cannabispräparaten: z.B. Handelskammer Schweiz-Israel (<https://canninvest.ch/>)
- Swissmedic
- Forschungsinstitutionen (Universitäten und Spitäler), SNF
- Spitäler: z.B. Schmerzzentrum Kantonsspital St. Gallen (<https://www.kssg.ch/schmerzzentrum/>); Palliativmedizin (<https://www.palliative-ostschweiz.ch>; <http://www.palliativecare.usz.ch>)
- Brenneisen Consulting

5.1 Rückmeldungen Begleitgruppe

Am 7. Juni 2019 wurde das Forschungskonzept im Rahmen des fachlichen und politischen Anlasses „Zukunft der medizinischen Anwendung von Cannabis / Cannabinoiden in der Schweiz – offene Diskussion“ im BAG, Campus Liebefeld der Begleitgruppe vorgestellt. Hier fassen wir die Fragen und Rückmeldungen kurz zusammen.

Meldepflicht:

- Wieso braucht es eine Meldepflicht für eine Substanz die problemlos konsumiert werden kann?

Rückmeldungen zu den vorgeschlagenen Forschungsmodellen und alternative Vorschläge:

- Ein zusätzlicher Vorschlag aus dem Publikum war, dass auch eine Kohorten Studie durchgeführt werden könnte, dies wäre dann eine spezifische Studie mit fakultativer Partizipation entsprechend Option 4 (siehe Seite 20), jedoch ohne Meldepflicht.
- Falls die Datenerfassung wie in Deutschland an die Rückvergütung durch die Krankenkasse gebunden ist, würde dies zu einer Verzerrung führen, da lediglich die Patienten erfasst werden die eine Rückvergütung erhalten.
- Cannabis aus dem Schwarzmarkt wird nicht erfasst in den vorgeschlagenen Forschungsmodellen.
- Die Hürde zur Teilnahme an der Forschung müsste relativ niedrig gehalten werden, damit die Verzerrungsfaktoren weniger wichtig werden. Dies bedeute, dass die Datenerfassung qualitativ hoch sein soll, aber die Hürde zur Teilnahme niedrig.

- Als Praktiker wünscht sich ein Teilnehmer, dass es für Ärzte einfacher sein soll, seine Patienten und deren Daten zu erfassen. Eine Infrastruktur schweizweit könnte als Basis für Datenerfassung zur Verfügung gestellt werden. Die Person wünscht sich auch eine Plattform als Austausch unter den praktizierenden Ärzten. Ärzte würden ihre individuellen Erfahrungen teilen, welche dann auch systematisch ausgewertet werden könnten (Idee N=1 Studien).
- Zur Wirksamkeit brauche es mehr Daten, man könnte nicht ein Medikament auf den Markt bringen ohne Daten.
- Die Evidenz sei nur in RCTs generierbar, nicht wenn man einfach die Hürde zur Behandlung senkt.

Zugang zu medizinischem Cannabis in der Schweiz:

- Die Hürden zum Zugang zu medizinischem Cannabis seien zurzeit zu hoch, vor allem der administrative Aufwand für die BAG Ausnahmegenehmigungen sei gross. Durch die Anpassung des Gesetzes wird die Verschreibung einfacher, was sehr begrüsst wird.

Kostenübernahme und Vergütung durch die Krankenkasse:

- Eine Rückmeldung aus dem Publikum war, dass zurzeit die kleinste Hürde die Bewilligung sei, die grösste Hürde hingegen sei die Kostenübernahme durch die Krankenkasse, daher könnten es sich nicht alle Patienten eine Therapie mit Cannabispräparaten leisten.

6 OPTIONEN FÜR DIE SCHWEIZ

Wir werden nun 5 verschiedene Optionen vorstellen, wie in der Schweiz Daten zum Gebrauch von medizinischen Cannabispräparaten, der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen erfasst werden könnten. Jedes Modell wird anhand folgender Kriterien beurteilt:

- Erfasste Daten: Patient, Cannabispräparat, Arzt
- Methodik und Beteiligte: Ärzte, Patienten, Apotheken, andere
- Evidenzgewinn und Bewertung: Wirksamkeit, Nebenwirkung, Aufwand für die Ärzte

Machbarkeit bezüglich Finanzierung und Akzeptanz bei den Stakeholdern konnte leider nicht umfassend evaluiert werden.

Die verschiedenen Modelle können auch miteinander kombiniert werden. Die **Abbildung 2** zeigt fünf verschiedenen Optionen zur Erfassung von Daten bezüglich Cannabispräparaten und Therapien in der Schweiz auf. Die Optionen sind gegliedert nach Grad des Evidenzgewinns und der Machbarkeit. Bei Option 1 bis Option 3 handelt sich um eine Querschnitts-Surveillance, Option 4 ist ein longitudinales-Monitoring, währendem es sich bei Option 5 um eine hypothesengetriebene Forschung mittels RCTs handelt. Je höher die Option in der Pyramide steht, desto stärker ist die Evidenz. Die Machbarkeit hingegen nimmt mit zunehmender Evidenz ab, da die Projektkosten höher ausfallen könnten. Die pyramidale Darstellung ist an die Evidenzpyramide der evidenzbasierten Medizin angelehnt.

Abbildung 2: Fünf Optionen für die Datenerhebung in die Schweiz



6.1 Option 1: Minimale Datenerfassung ohne Meldepflicht

Die minimale Datenerfassung ohne Meldepflicht bedeutet, dass eine Datenerfassung seitens des Arztes nicht verpflichtend ist und auf Freiwilligkeit basiert. Es werden minimale Daten über den Patienten, das verordnete Cannabispräparat, den Arzt und die Nebenwirkungen erfasst. Die Daten decken sich grösstenteils mit den bereits erhobenen Variablen im Rahmen der Ausnahmegewilligung des BAGs. Nebenwirkungen werden gemäss Pharmacovigilance von der Swissmedic erfasst. Es gibt kein spezifisches Portal für die Erfassung der Nebenwirkungen zu Cannabispräparaten.

Das Design entspricht in groben Zügen einer freiwilligen, fortlaufenden Querschnittsstudie.

6.1.1 Erfasste Daten

Die untenstehenden Variablen sind aus unserer Sicht wichtig, um später Aussagen zum Anwendungsbereich, zur Verschreibungshäufigkeit verschiedener Präparate und zu den Patientencharakteristika zu machen. An der SACM - Tagung vom 19.02.2019 haben wir mit verschiedenen Forschern, unter anderem mit Herrn Dr. Mark Ware (Kanada) gesprochen. Seine Empfehlung war, dass eine Harmonisierung der Variablen notwendig ist, um später die Daten der Schweiz mit anderen Ländern vergleichen zu können. Das bedeutet, dass es von Vorteil

wäre, die Definition und den Umfang der gesammelten Daten international abzusprechen und zu harmonisieren. Herr Dr. Mark Ware ist dabei, eine internationale Zusammenarbeit aufzubauen und würde sich über eine Teilnahme der Schweiz freuen. Wir schlagen eine Kontaktaufnahme von offizieller Seite (BAG) vor.

Patienten: Geburtsdatum, Geschlecht, Haupt- und Nebendiagnosen nach ICD10, Indikation für die Behandlung, Angaben zu vorherigen Therapien und Begleitmedikation, palliative oder kurative Therapie, Therapieversuch (Arzt, Patienten, Angehörige etc.), Kostengutsprache beantragt, Kostenträger (IV, Krankenkasse, privat), Vorliegen einer Ausnahmebewilligung (**Tabelle 6**).

Cannabispräparat: Verschreibungsdatum, Cannabispräparat mit Angabe THC/CBD Gehalt, Dosierung, Anwendungsform, geplante Therapiedauer (**Tabelle 6**).

Ärzte: FMH Titel/Fachrichtung (**Tabelle 6**).

6.1.2 Methodik und Beteiligte

Ärzte: Onlinefragebogen auf freiwilliger Basis

Patienten: Keine Datenerhebung

Apotheken: Keine Datenerhebung

6.1.3 Evidenzgewinn und Bewertung

Aussagen über häufige Anwendungsformen und Indikationen können gemacht werden. Die Aussagekraft ist jedoch beschränkt, da die Teilnahme auf Freiwilligkeit basiert und nicht repräsentativ ist. Beschränkt können auch Aussagen bezüglich Patientenpopulation und Fachrichtung des Arztes gemacht werden. Es besteht keine Übersicht über schweizweite Anwendungsbereiche und die Patientenpopulation.

Wirksamkeit: Keine Aussagen zur Wirksamkeit können mit diesem Forschungsmodell gemacht werden.

Nebenwirkungen: Nebenwirkungen werden gemäss Pharmacovigilance der Swissmedic erfasst. Nur schwerwiegende, bisher unbekannte unerwünschte Nebenwirkungen müssen gemeldet werden. Dies beinhaltet Wirkungen, die tödlich verlaufen, lebensbedrohlich sind, zu einer Hospitalisation oder deren Verlängerung führen, schwere oder bleibende Schäden verursachen oder sonst als medizinisch wichtig zu beurteilen sind. Das Heilmittelgesetz sieht eine Meldepflicht für alle Fachleute vor, die zur Abgabe, Anwendung oder Verschreibung von Arzneimitteln berechtigt sind. Für Sativex sind in einem Zeitraum seit 2013 (Zulassungsdatum Sativex: 22.11.2013) 9 Meldungen bei der Swissmedic eingegangen. Für andere Cannabispräparate sind seit 2006 34 Meldungen bei der Swissmedic eingegangen.

Aufwand für die Ärzte: Mit diesem Modell wird der Aufwand seitens der Ärzte reduziert im Vergleich zur heutigen Ausnahmebewilligung des BAGs. Die Teilnahme ist freiwillig und die erhobenen Daten sind bezüglich Definition und Umfang vergleichbar mit der heutigen Ausnahmebewilligung. Die Teilnahme bedeutet jedoch einen Mehraufwand für den Arzt im Vergleich zu nicht-teilnehmenden Ärzten. Die Datenerhebung ist somit nicht systematisch, diese Selektion kann zu einer systematischen Verzerrung der Daten führen (Bias).

6.2 Option 2: Option 1 mit Meldepflicht zur Erfassung der Nebenwirkungen

Diese Option entspricht der minimalen Datenerfassung ohne Meldepflicht. Es wird zusätzlich eine Plattform erstellt zur Erfassung der Nebenwirkungen bei Cannabispräparaten, welche unabhängig der Pharmacovigilance der Swissmedic läuft. Dieses ist vergleichbar mit dem Portal zur Erfassung der Nebenwirkungen in Dänemark. Für die Schweiz würde das bedeuten, dass alle Nebenwirkungen gemeldet werden. Es sieht eine Meldepflicht für alle Fachleute vor, die zur Abgabe, Anwendung oder Verschreibung von Arzneimitteln berechtigt sind. Den Konsumenten und den Angehörigen steht es frei, die Nebenwirkungen zu melden.

Diese Erweiterung der minimalen Datenerfassung ohne Meldepflicht würde dazu beitragen, systematisch Daten zu den Nebenwirkungen bei der Anwendung von Cannabispräparaten zu erfassen. Aufgrund der freiwilligen Teilnahme in der minimalen Datenerhebung, kann es, wie bei Option 1, zu Verzerrungen in den Daten kommen.

6.2.1 Erfasste Daten, Methodik und Beteiligte

Gleich wie bei 5.1.1 und 5.1.2

6.2.2 Evidenzgewinn und Bewertung

Aussagen über häufige Anwendungsformen und Indikationen können gemacht werden. Beschränkt können auch Aussagen bezüglich Patientenpopulation und Fachrichtung des Arztes gemacht werden. Die minimale freiwillige Datenerhebung kann zu einer Verzerrung der Daten führen. Nur die Nebenwirkungen werden systematisch und vollständig erfasst.

Wirksamkeit: Keine Aussagen zur Wirksamkeit mit diesem Forschungsmodell.

Nebenwirkungen: Es werden alle Nebenwirkungen systematisch mit dem Portal erfasst. Ärzte sind verpflichtet, Nebenwirkungen zu melden, für Konsumenten und Angehörige ist es freiwillig.

Aufwand für die Ärzte: Mit diesem Modell, wird der Aufwand seitens der Ärzte reduziert im Vergleich zur heutigen Ausnahmegewilligung. Die Teilnahme ist freiwillig, mit Ausnahme der Meldung der Nebenwirkungen.

6.3 Option 3: Minimale Datenerhebung mit Meldepflicht

Die minimale Datenerfassung mit Meldepflicht bedeutet, dass eine Datenerfassung seitens des Arztes verpflichtend ist. Die erhobenen Daten entsprechen der minimalen Datenerfassung ohne Meldepflicht, mit dem Unterschied, dass Daten systematisch und vollständig erfasst werden. Der behandelnde Arzt muss den Patienten informieren, dass Patientendaten aufgrund der Meldepflicht erhoben werden. Ist der Patient nicht einverstanden, kann die Behandlung mit Cannabispräparaten abgelehnt werden. Die Daten werden verschlüsselt erfasst.

Patientendaten werden einmalig erfasst und können zum Verschreibungsdatum oder wie in Deutschland nach 12-monatiger Therapie erfasst werden. Es müsste auch definiert werden, ob die Meldepflicht langfristig angelegt oder wie in Deutschland auf fünf Jahre befristet werden soll. Der Zeitpunkt der Datenerfassung nach 12 Monaten erlaubt es Therapieabschlüsse oder – abbrüche zu erfassen.

Das Design entspricht in groben Zügen einer systematischen, fortlaufenden Querschnittsstudie.

6.3.1 Erfasste Daten

Es werden die gleichen Daten erfasst wie bei der minimalen Datenerfassung ohne Meldepflicht. Mit dem Unterschied, dass eine Teilnahme der Ärzte verpflichtend ist. Falls der Zeitpunkt der Datenerfassung nach 12 Monaten gewählt wird, werden auch Therapieabschlüsse oder – abbrüche erfasst.

6.3.2 Methodik und Beteiligte

Ärzte: Onlinefragebogen und Datenerfassung ist obligatorisch. Jeder Patient wird in der Datenbank durch den Arzt erfasst.

Patienten: Keine Datenerhebung

Apotheken: Keine Datenerhebung

Nebenwirkungen: Die Nebenwirkungen werden gleich erfasst wie bei der minimalen Datenerfassung ohne Meldepflicht. Optional könnte hier ein Online Portal erstellt werden, wie bei Option 2 „Minimale Datenerhebung ohne Meldepflicht, mit Erfassung der Nebenwirkungen“.

6.3.3 Evidenzgewinn und Bewertung

Aussagen über die Patientenpopulation, Anwendungsformen, Indikationen und die Fachrichtung des Arztes können gemacht werden, da die Datenerhebung systematisch und vollständig ist. Ein Überblick über die Anwendungsformen und systematische Aussagen zur Anwendung in der Schweiz können gemacht werden. Eine Zu- oder Abnahme der Verschreibungen kann beobachtet werden und eine Beschreibung der Veränderungen in Indikationen sowie Patientenpopulationen ist möglich.

Wirkung: Mit diesem Forschungsmodell kann keine Aussage zur Wirksamkeit gemacht werden.

Nebenwirkungen: Siehe 5.1.3 (Abhängig von Option 2 eines separaten Portals zur Erfassung von Nebenwirkungen).

Aufwand für die Ärzte: Mit diesem Modell ist der Aufwand seitens Ärzte ähnlich im Vergleich zur heutigen Ausnahmegewilligung des BAGs bezüglich Datenumfang. Der Ablauf wird vereinfacht, da kein Zwischen- oder Schlussbericht erwartet wird. Die Datenerfassung erfolgt elektronisch über ein Portal. Die Teilnahme ist verpflichtend und die erhobenen Daten sind vom Umfang her vergleichbar mit der heutigen Ausnahmegewilligung.

6.4 Option 4: Erweiterte Meldepflicht mit Follow-up

Die erweiterte Datenerfassung mit Meldepflicht bedeutet, dass die Datenerfassung zu mehreren Zeitpunkten stattfindet und seitens des Arztes verpflichtend ist. Die erhobenen Daten werden im Vergleich zur minimalen Datenerfassung mit Meldepflicht mit Variablen erweitert, um Therapieveränderungen über die Zeit erfassen zu können. Da die Meldepflicht beibehalten wird, ist die Datenerhebung systematisch und vollständig. Mit der Meldepflicht muss der behandelnde Arzt den Patienten informieren, dass Patientendaten erhoben werden.

Das Design entspricht einer longitudinalen Studie (longitudinales-Monitoring).

6.4.1 Erfasste Daten

Es werden die gleichen Daten erfasst, wie bei der minimalen Datenerfassung ohne Meldepflicht, doch es werden noch zusätzliche Variablen über den Therapieverlauf erfasst wie:

Patienten: Therapieabbruch, Nebenwirkungen, Symptomveränderungen (Spastik, Schmerz, Erbrechen, Übelkeit, Gewicht, Epilepsieanfälle etc.), Behandlungsveränderungen (andere Medikamente, Therapien), subjektive Veränderungen (Zufriedenheit, Konzentration, Entspannung, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität etc., **Tabelle 6**), Gründe für Therapieabbruch.

Cannabispräparat: Dosierungsänderungen, Änderung des Cannabispräparates (falls ja, Gründe: **Tabelle 6**).

Ärzte: Keine zusätzlichen Variablen.

6.4.2 Methodik und Beteiligte

Ärzte: Onlinefragebogen ist obligatorisch, Teilnahme an der kontinuierlichen Datenerfassung auch.

Patienten: Keine Datenerhebung

Apotheken: Keine Datenerhebung

Nebenwirkungen: Die Nebenwirkungen werden innerhalb des Follow-up erfasst.

6.4.3 Evidenzgewinn und Bewertung

Aussagen über die Patientenpopulation, Anwendungsformen, Indikationen und die Fachrichtung des Arztes können gemacht werden. Da die Datenerhebung zu mehreren Zeitpunkten stattfindet, können Aussagen über den Therapieverlauf (subjektiv und objektiv), auftretende Nebenwirkungen und Dosierungsänderungen und Änderungen des Cannabispräparates gemacht werden. Mit der Meldepflicht ist die Datenerhebung systematisch und vollständig.

Wirksamkeit: Durch das Erfassen des Therapieverlaufs kann eine indirekte Aussage zur Wirksamkeit mit diesem Forschungsmodell gemacht werden, jedoch nicht mit der gleichen Aussagekraft einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT).

Nebenwirkungen: Wird im Follow-up erfasst.

Aufwand für die Ärzte: Mit diesem Modell würde der Aufwand seitens der Ärzte im Vergleich zur heutigen Ausnahmegewilligung etwas grösser werden. Die Teilnahme ist verpflichtend.

6.5 Aktuelle Datenerhebung und Optionen für zukünftig Datenerhebung

In der Schweiz müssen Ärzte zurzeit noch ein Gesuch um eine Ausnahmegewilligung beim BAG einreichen, wodurch bereits heute Daten aus den Gesuchen für eine Ausnahmegewilligung vorhanden sind. Die Publikation von Kilcher et al. (2017) [1] hat die

Anzahl vom BAG ausgestellter Ausnahmegewilligungen in den Jahren 2013 und 2014 analysiert. Die Studie konnte aufzeigen für welche Diagnosen und Symptome medizinisches Cannabis verordnet wurde, wer die Kosten übernahm und was die Fachrichtung des behandelnden Arztes war. Die **Tabelle 6** zeigt die derzeitige Datenerhebung mit Ausnahmegewilligung durch das BAG, im Vergleich zur Option 1 (minimale Datenerfassung ohne Meldepflicht) und Option 4 (erweiterte Datenerfassung mit Follow-up).

Tabelle 6: Variablen der Datenerhebung mit der BAG-Ausnahmegewilligung, mit der minimalen Datenerhebung und mit der erweiterten Datenerhebung. Die Optionen 2 und 3 sind nicht aufgeführt, da die gleichen Variablen erfasst werden wie bei Option 1. Option 5 ist nicht aufgeführt, da gezielte Forschungsfragen beantwortet werden sollen und dafür studienspezifische Daten erhoben werden.

	Aktuelles Modell	Option 1	Option 4
	BAG-Ausnahmegewilligung	Minimale Datenerhebung	Erweiterte Datenerhebung mit Follow-up
<i>Angaben zur Patientin oder zum Patienten</i>	Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Adresse	Geschlecht, Geburtsdatum	Gleich wie minimale Datenerhebung
<i>Medizinische Informationen</i>	Diagnose, Indikation für die Behandlung, Begründung für die gewünschte Behandlung	Haupt- und Nebendiagnosen nach ICD10, Indikation für die Behandlung, Angaben zu vorherigen Therapien und Begleitmedikation, Palliative oder Kurative Therapie, Therapieversuch (Arzt, Patient, Angehörige etc.), hatte der Patient bereits eine Ausnahmegewilligung	Gleich wie minimale Datenerhebung, zusätzlich Nebenwirkungen, Symptomveränderungen (Spastik, Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Gewicht, Epilepsieanfälle etc.), Behandlungsveränderungen (andere Medikamente, Therapien), subjektive Veränderungen (Zufriedenheit, Konzentration, Entspannung, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität etc.)
<i>Medikation / Arzneimittel</i>	Verabreichungsform, Blütensorte, Tropfen, Dosierung und Behandlungsdauer	Verschreibungsdatum, Cannabispräparat mit Angabe THC/CBD Gehalt in mg, Dosierung, Anwendungsform, geplante Therapiedauer	Gleich wie minimale Datenerhebung, zusätzlich Dosierungsänderungen, Änderung des Cannabispräparats (falls ja, Gründe), Therapieabschluss und -abbruch, Grund für Therapieabbruch
<i>Bezugsquelle</i>	Apotheke, mögliche Übernahme der Behandlungskosten durch eine Krankenversicherung	Kostengutsprache beantragt, Kostenträger (IV, Krankenkasse, privat)	Gleich wie minimale Datenerhebung

Arzt	FMH Titel/Fachrichtung	FMH Titel/Fachrichtung	Gleich wie minimale Datenerhebung
Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten	ja	ja	ja

6.6 Option 5: Spezifische Forschung

6.6.1 Nationales Forschungsprogramm (NFP)

In den nationalen Forschungsprogrammen (NFP) werden Forschungsprojekte durchgeführt, die einen Beitrag zur Lösung wichtiger Gegenwartsprobleme leisten. Bundesämter, Forschungsinstitute, Forschungsgruppen oder einzelne Personen schlagen dem Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI) die Thematik und mögliche Schwerpunkte eines NFP vor. Der Bundesrat wählt die Themen definitiv aus und überträgt diese dem SNF zur Bearbeitung im Rahmen eines NFP. NFP haben eine inter- und transdisziplinäre Ausrichtung und der Wissenstransfer und die Kommunikation der Resultate haben einen hohen Stellenwert. NFPs dauern vier bis fünf Jahre und verfügen über 10 bis 20 Millionen Franken zur Finanzierung der Forschungsmodule. Zum Beispiel wurde im Rahmen des NFP 74 «Gesundheitsversorgung» in zwei Ausschreibungen insgesamt 34 Projekte von unterschiedlicher Dauer und Kosten finanziert. Im NFP 74 werden Fragestellungen auf verschiedenen Ebenen beforscht: auf politischer Ebene, Managementebene, Interaktionsebene und individueller Ebene. Zusätzlich sind die Projekte aufgeteilt in: stationäre und ambulante Versorgung sowie die Versorgung zu Hause. Im Rahmen eines NFP kann Forschung somit auf verschiedenen Ebenen in verschiedenen Modulen stattfinden kann. Ein NFP im medizinischen Cannabis könnte zum Beispiel folgende Module beinhalten:

- Wirksamkeit von medizinischem Cannabis bei verschiedenen Indikationen mittels RCTs prüfen
- Gesellschaftliche Auswirkungen des medizinischen Cannabisgebrauches studieren
- Sicherheit und Nebenwirkungen von Cannabispräparaten studieren
- Pharmakologische Aspekte, inklusive Sicherheit und Nebenwirkungen von Cannabis studieren
- Juristische und psychosoziale Aspekte erforschen

Der Evidenzgewinn des jeweiligen Studiendesigns wird in den folgenden Kapiteln noch zusätzlich beleuchtet.

6.6.2 Investigator Initiated Clinical Trial (IICT)

Der Schweizerische Nationalfonds unterstützt klinische Studien mit dem IICT Programm.

Die IICT richtet sich an Forschende, welche eine industrieunabhängige Prüfer-initiierte klinische Studie durchführen möchten. Es werden Studien unterstützt, welche einen dokumentierten und ungedeckten medizinischen Bedarf ansprechen und von Bedeutung für die Patienten sind. Die

Studien dürfen nicht im Fokus der Industrie stehen. Die meisten IICT Studien dauern 3-5 Jahre und kosten ca. 1.5-3.5 Millionen CHF (jährlich zwischen 110'000 – 500'000 CHF).

Folgende Studien sind vom IICT-Programm ausgeschlossen:

- Nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien
- Pilot-Studien und „Proof of Concept“ – Studien
- Studien ausschliesslich mit Sicherheitsendpunkt
- Physiologische, pathophysiologische Studien und Technologieentwicklungen ohne prospektive Zuordnung zu einer gesundheitsbezogenen Intervention
- Studien an gesunden Probanden

6.6.3 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

RCT Studien stellen das geeignete Studiendesign dar, um bei eindeutiger Fragestellung die Wirksamkeit zu erforschen. Im Rahme der Cannabisforschung würde dies bedeuten, dass man zum Beispiel spezifische RCTs zu gewissen Indikationen fördert. In der evidenzbasierten Medizin gilt dieses Studiendesign als beste Grundlage zum empirischen Nachweis der Wirksamkeit. In Dänemark werden gezielte Studien zur Wirksamkeit von medizinischem Cannabis im Rahmen der Therapie bei Multiple Sklerose durchgeführt. In der Schweiz könnten RCTs zu anderen, noch wenig erforschten, Indikationen oder Patientengruppen (z.B. Kinder mit Epilepsie) geplant werden.

6.6.4 Qualitative Studien

Qualitative und quantitative Forschungsansätze können sich gegenseitig ergänzen. Als Zusatz zur Generierung von quantitativen Daten können auch Fragestellungen beleuchtet werden, die sich mittels qualitativer Studien beantworten lassen. Mit qualitativen Forschungsansätzen könnten die zugrundeliegenden Gründe und Motivationen studiert werden. Die subjektive Wahrnehmung und Meinungsbildung könnte auf ärztlicher Seite, als auch aus der Sicht des Patienten und deren Angehörigen, erforscht werden. Dies gibt Einsicht in kontextuelle Verständnisswelten und liefert Informationen in mehrstufigen Perspektiven. Spezifisch von Interesse wären zum Beispiel die von Patienten berichteten Ergebnisse (PROs, «Patient-Reported Outcomes») während oder nach der Therapie mit Cannabispräparaten. Konkret könnten zum Beispiel Nebenwirkungen wie Benommenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und psychologische Nebenwirkungen erforscht werden. Durch Selbstberichte und offene Interviews könnten auch die Gedanken und Meinungen der Patienten und Ärzte erfasst werden.

In der Schweiz könnten Studien gefördert werden, die mittels qualitativer Methoden wie unstrukturierten oder teilstrukturierten Interviews, Tiefeninterviews und Fragebögen in einer Stichprobe oder in einer Fokusgruppe die subjektiven Erfahrungen evaluieren. Es könnten Interviews mit Patienten, deren Angehörigen und Ärzten durchgeführt werden

6.6.5 Citizen Science

Mit diesem Forschungsmodell wird die Partizipation von Patienten und Angehörigen gefördert. Es werden Daten gesammelt zum Befinden des Patienten, der Anwendung von Cannabispräparaten, der Wirkung des Präparates auf die Krankheit und Nebenwirkungen. Es könnte Daten liefern bezüglich patientenorientierten Endpunkten (PROs). Im Rahmen eines

citizen science Projekts werden Daten von interessierten Patienten und Angehörigen gesammelt, unter der Führung von Wissenschaftlern.

Die Idee ist, dass Patienten und Angehörige, zum Beispiel mittels einer Smartphone App, in regelmässigen Abständen die Symptome und Nebenwirkungen sowie Daten zu Cannabispräparaten (Dosierung, Anwendungsform, Zeitpunkt der Einnahme) erfassen. So kann über längere Zeit verfolgt werden, welche Nebenwirkungen häufig auftreten, welche Symptome sich subjektiv durch Cannabispräparate vermindern oder verstärken. Ein Symptomverlauf für einzelne Patienten kann erfasst und analysiert werden.

Zum Beispiel könnten folgende Daten erfasst werden:

- Demographische Informationen zum Patienten wie Alter, Geschlecht
- Krankheit, welche zur Behandlung mit einem Cannabispräparat führte
- Anwendungsform und Dosierung des Arzneimittels
- Subjektive Auswirkung des Arzneimittels auf die Symptome; zum Beispiel könnte hier bezüglich Schmerzen täglich oder wöchentlich die Schmerzskala abgefragt werden
- Subjektive Auswirkung der Cannabistherapie auf die Psyche; zum Beispiel könnte hier täglich oder wöchentlich die Befindlichkeit abgefragt werden

7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Wahl eines Modelles zur Begleitung des Gebrauches von medizinischem Cannabis: In Erwägung der Erfahrung und verschiedenen Forschungsmodellen aus anderen Ländern haben wir verschiedene Optionen aufgezeigt, wie in der Schweiz Daten zum medizinischen Cannabisgebrauch, der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen erfasst werden könnten (**Abbildung 2**). Jedes Modell hat Vor- und Nachteile in Bezug auf erfasste Daten, Methodik, Evidenzgewinn und Bewertung. Die Wahl eines Modells soll Machbarkeit, Ressourcen und Evidenzgewinn und ihre Gewichtung berücksichtigen. Wenn z.B. Evidenz zur Wirksamkeit oder zu Patientenerfahrungen gewonnen werden soll, bietet sich die Option 5 für gezielte Forschung an. Möchte man hingegen ein Modell, welches gut umsetzbar und kostengünstig ist, sollte die Option 1 „minimale Datenerhebung ohne Meldepflicht“ gewählt werden. Auch eine Kombination von zwei Optionen kann in Betracht gezogen werden. Beispielsweise, kann Option 3 „minimale Datenerhebung mit Meldepflicht“ mit Option 5 „Forschung“ kombiniert werden, um hypothesengetriebene Forschung zu generieren. Dies könnte das Hybridmodell darstellen.
2. Aus unserer Sicht ist eine Meldepflicht notwendig, wenn Cannabispräparate verordnet werden sollen. Mit der Meldepflicht kann erfasst werden, wie häufig und für welche Indikationen Cannabispräparate verschrieben werden. Das BAG hat somit einen Überblick über die Patientenpopulation, die Indikationen sowie die Anwendungsformen. Mit der Meldepflicht werden Daten systematisch und vollständig erfasst und können sinnvoll ausgewertet werden. Wenn keine Meldepflicht besteht, sind die erfassten Daten verzerrt, da die Datenerhebung auf Freiwilligkeit beruht.

Cannabispräparate sind keine zugelassenen Medikamente im üblichen Rahmen (sie wurden nicht durch Swissmedic eingehend geprüft und zugelassen, mit der Ausnahme Sativex®). Bezüglich Sicherheit und Nebenwirkungen sowie Wirksamkeit sind nur wenige

Daten vorhanden. Ein Meldeobligatorium ermöglicht es dem Bund, die Nebenwirkungen im Überblick zu behalten und einzugreifen, falls zu Beispiel vermehrt Nebenwirkungen unter einem bestimmten Präparat auftauchen. Aus Public Health Sicht wäre es problematisch, ein ungeprüftes Medikament ohne Überwachung anzuwenden. Zusätzlich könnte man mit einem Meldeobligatorium auch den potentiellen Missbrauch der Anwendung von Cannabispräparaten besser erfassen.

Mit dem erleichterten Zugang zu Cannabispräparaten durch die Anpassung des Betäubungsmittelgesetzes können wir mit einem Anstieg der Verschreibungen von Cannabispräparaten rechnen. Dieser Verschreibungsanstieg konnte bereits in Deutschland beobachtet werden. Mit dem Meldeobligatorium kann dieser Verschreibungsanstieg studiert. Weiter werden die Patientenpopulationen und Indikationen erfasst, sodass Indikationen und Veränderungen im Vergleich zu den BAG-Ausnahmebewilligung, oder Trends über die Zeit studiert werden können..

3. Weiter finden wir es wichtig, die Definition und den Umfang der gesammelten Daten international abzusprechen und zu harmonisieren. Mit der Harmonisierung der erfassten Daten können später die Daten der Schweiz mit anderen die Länder vergleichen werden.
4. Aus Sicht der Forschung braucht es die Standardisierung der Cannabispräparate auf den THC- und CBD Gehalt in mg, damit Forschungsfragen zur Wirksamkeit beantwortet werden können. Weiter sind Indikations- und Behandlungsrichtlinien für Ärzte notwendig, damit sich diese sicher fühlen beim Verordnen von Cannabispräparaten. Diese Richtlinien könnten sich an diejenigen von Dänemark oder Australien anlehnen.

8 REFERENZEN

1. Kilcher G, Zwahlen M, Ritter C, Fenner L, Egger M. Medical use of cannabis in Switzerland: analysis of approved exceptional licences. *Swiss Med Wkly.* 2017;147: w14463. doi:10.4414/smw.2017.14463
2. Bundesrat. Cannabis für Schwerkranke Bericht des Bundesrates in Erfüllung der Motion 14.4164, Kessler. 2018;
3. NSW Government. Centre for Medical Cannabis Research and Innovation [Internet]. [cited 14 Mar 2019]. Available: <https://www.medicinalcannabis.nsw.gov.au/>
4. Murphy S, Keenan E. The European Cannabis Report. 2018.
5. Cannabis for Medical Use - A Scientific Review. Ireland Health Products Regulatory Authority (HPRA) 2017. Available from: <http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2017/02/HPRA-Report-FINAL.pdf>. 2017; Available: <http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2017/02/HPRA-Report-FINAL.pdf>
6. Bundesgesetzblatt. Verordnung über die Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des fünften Buches Sozialgesetzbuch (Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung CanBV). 2017 p. 520, Teil I Nr. 14.
7. Ministerium. Lov om forsøgsordning med medicinsk cannabis. 2017. doi:10.5771/9783845292885-30
8. Brun NC, Colding-Jørgensen E. Vejledning om lægers behandling af patienter med medicinsk cannabis omfattet af forsøgsordningen. 2017.
9. Bundesamt für Justiz. Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung - BtMVV).
10. Kirsten M-V, Franjo G. Medizinisches Cannabis: Die wichtigsten Änderungen. *Deutsches Ärzteblatt.* 2017: 352–356.
11. Cremer-Schaeffer P, Sudhop T, BroichBroich K. Begleiterhebung zu Medizinischem Cannabis: Grundlage für die klinische Forschung. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114: A677–A679.
12. Lægemedelstyrelsen. Medicinsk cannabis [Internet]. [cited 10 Jan 2019]. Available: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/sideeffects/side-effects->

9 APPENDIX

9.1 Cannabispräparate

Präparat	Wirkstoffkonzentration in %, Basis	THC : CBD	Gehalt THC mg / ml	Antrag BAG	Kostengutsprache KK
Sativex® Spray	THC 2.7%, CBD 2.5% sowie weitere Phytocannabinoide und Terpenole aus Cannabisextrakt	1:1	27	Indikation Spastik bei MS: Nein, Betm-Rp. Andere Indikation: Ja	Vertrauensarzt
Dronabinol-Lösung 2.5%	THC 2.5% Partialsynthese aus CBD oder Volsynthese aus Bestandteilen von Zitrusfrüchten	-	25	Ja	Vertrauensarzt
Cannabistinktur normiert	THC 1.1%, CBD 2.2% sowie weitere Phytocannabinoide und Terpenole aus Cannabisextrakt	1:2	10	Ja	Vertrauensarzt
Cannabisöl normiert	THC 1.1%, CBD 2.1% sowie weitere Phytocannabinoide und Terpenole aus Cannabisextrakt	1:2	10	Ja	Vertrauensarzt
Sativaöl 1%	THC 1%, CBD max. 0.3%, sowie weitere Phytocannabinoide und Terpenole aus Cannabisextrakt	1:0.3	10	Ja	Vertrauensarzt
Cannabisblüten	Standardisierte THC- und CBD-Gehalte (differenziert je nach Sorte), jedoch viele weitere nicht standardisierte Cannabinoide, die die Gesamtwirkung beeinflussen	-	-	Ja	Vertrauensarzt
Canemes	Nabilon, eine synthetisch hergestellte Substanz aus der Gruppe der Cannabinoide	-	-	Nicht zugelassen in der Schweiz	-

9.2 Präsentation 21.2.19



Medizinal-Cannabis Workshop Vergleich von Forschungsmodellen



Institut für Sozial und Präventivmedizin, Universität Bern
21.2.2019, ISPM



Ziel des Workshops

BAG Auftrag

- Ziel: Vergleichende Analyse und Bewertung der bestehenden, internationalen Forschungsmodelle zur medizinischen Verwendung von Cannabis
- Recherche der Forschungsmodelle
 - Schwerpunkt Deutschland und Dänemark
 - Falls möglich Forschungsmodelle verschiedener Länder beleuchten
- Vergleich der Forschungsmodelle
 - Deutschland und Dänemark
- Bewertung der Forschungsmodelle anhand folgender Kriterien
 - Evidenzgewinn
 - Umsetzbarkeit
- Präsentation des Vergleichs



Methodik

- Kick-off meeting 18. Dezember 2018
- Schweizer Arbeitsgruppe für Cannabinoide in der Medizin (SACM) Tagung vom 19.1.2019; Gespräche geführt mit:
 - Dr. Mark A. Ware (Kanada)
 - M.D. Thomas Zabransky (Tschechische Republik)
 - Prof. Trevor Jones (Grossbritannien)
 - Dr. Raquel Peyraube (Uruguay)
- Systematische Literaturrecherche für Deutschland und Dänemark
- Telefongespräch mit der BfARM, der dänische Arzneimittelagentur und Cannabisdenmark (12.2.19; 14.2.19)
 - Anne-Mette Hoberg, Anne-Marie Andersen und Erik Østergaard

Übersicht Weltweit

- **Medicinal cannabis regulated**
Argentina, Australia, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Croatia, Czech Republic, Finland, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Jamaica, Macedonia, Mexico, the Netherlands, New Zealand, Peru, the Philippines, Poland, Puerto Rico, Romania, Spain, Switzerland, United Kingdom, United States, Uruguay
- **Pilot projects on medical cannabis**
Denmark, Finland
- **Nabilonol (Dronabinol) authorized**
Austria, Belgium, Brazil, Denmark, Finland, Hungary, Ireland, Iceland, Italy, Kuwait, Luxembourg, Luxembourg, Malta, New Zealand, Norway, Portugal, Slovakia, Spain, Sweden, United Arab Emirates, United Kingdom



Source: Aguilera et al. MJOD, 2018.

Übersicht Weltweit

Country	Cannabinoid-based medicines authorized	Herbal cannabis authorized	Magistral preparations authorized
Australia	Nabiximols	No	No
Austria	Nabiximols, Nabilone, Dronabinol	No	Yes
Canada	Nabiximols, Nabilone, Dronabinol	Yes	Yes
Croatia	Nabilone, Dronabinol	No	Yes
Czech Republic	Nabiximols	No	Yes
Denmark	Nabiximols	No	Yes
Finland	Nabiximols	Partially	No
Germany	Nabiximols, Nabilone	Yes	Yes
Greece	No	No	No
Hungary	No	No	No
Iceland	Nabiximols	No	No
Ireland	Nabiximols	Partially	No
Israel	Nabiximols	Yes	No
Italy	Nabiximols	No	Yes
Luxembourg	Nabiximols	No	No
Malta	Nabiximols	No	Yes
Netherlands	Nabiximols, Dronabinol	Yes	Yes
Norway	Nabiximols	No	Yes
Poland	Nabiximols	No	Yes
Portugal	Nabiximols	No	No
Spain	Nabiximols	No	No
Sweden	Nabiximols	No	No
Switzerland	Nabiximols (Dronabinol permission)	No	Yes
United Kingdom	Nabiximols, Nabilone	No	No
Uruguay	Nabiximols, Dronabinol (permission)	Yes	Yes

Beispiele

Australien, Israel, Kanada, Tschechische Republik und Uruguay

- Gesetzliche Grundlagen und zugelassene Produkte
- Verordnung
- Indikationen
- Daten und Forschungsmodelle

Beispiele

Australien - Grundlagen

- Registrierte Produkte: Sativex®
- Andere medizinische Cannabis Produkte sind nicht erhältlich als registrierte Medikamente sondern nur durch das 'Special Access Scheme (SAS)' oder als 'Authorised Prescriber (AP)' mit der Therapeutic Goods Administration (TGA), muss bei der lokalen und nationalen Regierung eingereicht werden
- Indikationen: 'last-line therapy'
- Kann nur durch einen registrierten Arzt verschrieben werden, Patienten können nicht individuell einen Antrag stellen
- Im July 2018 Einführung eines online systems welches die SAS erleichtert, seither Anstieg der Verordnungen

Beispiele

Australien - Indikationen

Medicinal cannabis - guidance documents

Over the past few years, a number of Australians have expressed interest in the use of cannabis for medicinal purposes. There have only been a limited number of well-designed clinical studies on medicinal cannabis and so it is hard for some doctors to find quality evidence to support decisions to prescribe medicinal cannabis.

The Commonwealth Department of Health, in conjunction with state and territory governments, has helped coordinate the development new clinical guidance documents for prescribers of medicinal cannabis products for treating chemotherapy-induced nausea and vomiting, epilepsy, multiple sclerosis, chronic non-cancer pain and palliative care, as well as an overview document.

The guidances are based on the work of a team from the Universities of New South Wales, Sydney and Queensland, under the co-ordination of the National Drug and Alcohol Research Centre, who reviewed the clinical evidence for the use of medicinal cannabis that had been published in refereed medical journals since 1980.

In this work, the researchers conducted a systematic 'review of reviews' of previously published systematic reviews, and synthesised the findings of the individual studies as well as the conclusions of the reviews.

Beispiele

Australien – Daten und Forschungsmodell

- Variablen über SAS: Diagnose, Indikation, klinische Begründung, vorherige Behandlung und schwere der Erkrankung, Informationen über geplantes Monitoring der Nebenwirkungen und adverse events
- Falls sich Ärzt*innen als AP registrieren, müssen sie halbjährlich die Anzahl Patienten melden
- Forschungsmodell: in jedem Staat anders, Zusammenarbeit zwischen Staaten und nationaler Regierung, Empfehlung der nationalen Regierung ist 'Prescribing doctors should also collect data based on first-hand patient experience...'
- Beispiel: New South Wales (NSW) stellt Finanzierung zur Verfügung für Cannabis Forschung, zur Zeit 3 Clinical Trials

Beispiele

Australien – NSW



Beispiele

Israel – Grundlagen

- Israeli Agency on Medical Cannabis (IMCA), eine Einheit des Gesundheitsministeriums implementiert die Gesetzgebung (Lizenzen und Forschung)
- Seit April 2018 verkaufen Apotheken medizinisches Cannabis
- Nur 'government-approved specialist medical practitioners' dürfen Cannabis verordnen, Arzt reicht für jeden Patienten einen Antrag ein
- Indikationen: 11 verschiedene Krankheiten (Schmerz und Übelkeit bei Krebs, Epilepsie bei Kindern und Erwachsenen, AIDS / HIV, entzündliche Darmerkrankungen, palliative care, MS, Colitis, PTSD, Parkinson, chronische Schmerzen, Tourette); nur als 'last-line therapy'
- Indikationen werden regelmässig durch das IMCA evaluiert

Beispiele

Israel – Daten und Forschungsmodell

- Kein Forschungsmodell mit nationalen Daten, aber über 50 Laboratorien an verschiedenen Universitäten betreiben Forschung im Bereich medizinisches Cannabis
- Regierung finanziert einen Teil der Cannabisforschung an Universitäten
- Genaue Daten bezüglich Anzahl von Patienten und Indikationen sind nicht erhältlich auf nationaler Ebene

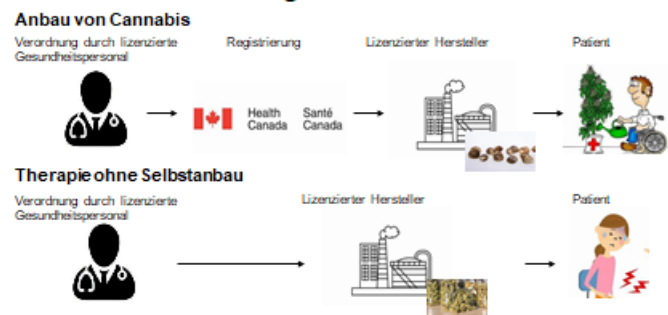
Beispiele

Kanada – Grundlagen und Verordnung

- **Gesetzliche Regulierungen:** Seit 1999 ist getrocknetes Cannabis für medizinischen Gebrauch legal
- Nur für Patienten, die bereits in Behandlung sind
- **Verordnung:** lizenziertes Gesundheitspersonal (Ärzte, Pflegefachfrauen/-männer), elektronisch oder auf Papier
- Rezept muss folgende Informationen beinhalten:
 - Lizenzinformationen der verordnenden Person
 - Namen und Geburtsdatum des Patienten
 - Dauer des Gebrauchs (max. 1 Jahr)
 - Tägliche Menge an getrocknetem Cannabis in Gramm

Beispiele

Kanada – Verordnung



Beispiele

Kanada – Daten und Forschungsmodell

- Staatlich finanziert durch 'Canadian Institutes of Health Research (CIHR)'
 - **Januar 2018:** Ausschreibung um 14 Projekte zu unterstützen (1.4mio USD)
 - **Ziel:** Die Auswirkungen der Legalisierung von nicht medizinischem Cannabis aufs:
 - Autofahren
 - Schwangerschaft und Gesundheit des Kindes
 - Psychische Gesundheit von Jugendlichen
 - Gesundheit und Sicherheit am Arbeitsplatz zu studieren.

Source: <http://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/drugs-health-products/understanding-new-access-to-cannabis-for-medical-purposes-regulation.html>
http://www.canada.ca/en/health-research/news/2016/01/government_of_canada_invests_in_new_cannabis_research.html

Beispiele

Kanada – Daten und Forschungsmodell

- Juli 2018 Ausschreibung Projekte, die im 2017 von 45 Experten "Cannabis Research in Urgent Priority Areas" definiert wurden, mit 3 mio USD zu unterstützen. Die Forschungsgebiete sind
 - Neuroentwicklung
 - Prävention, Schadensminderung und Behandlung von problematischem Cannabiskonsum
 - Produktsicherheit
 - Determinanten für Gesundheit und 'key population'
 - Psychische Gesundheit
 - Cannabis und anderer Drogen-/Substanzgebrauch
 - Cannabis und Schmerzbehandlung

Source: <http://www.cbr-insc.gc.ca/50932.html>; <http://www.cbr-insc.gc.ca/51008.html>; <http://www.cbr-insc.gc.ca/51009.html>

Beispiele



Kanada: The Quebec cannabis registry: A Database on the Use of Dried Cannabis for Medical Purposes Established for Research Purposes

Ziel: Wissen über getrocknetes medizinisches Cannabis zu generieren in Bezug auf potenzielle Risiken und den Nutzen.

Studienpopulation: 3000 Patienten (>18Jahre) über eine Zeitspanne von 10 Jahren (Mai 2015 – Mai 2025).

Rekrutierung: Ärzte in Quebec, die getrocknetes Cannabis verordnen

Intervention: Baseline Fragebogen; Follow-up Fragebogen

Data management: REDCap (Research Electronic Data Capture)

Source: <http://www.cbr-insc.gc.ca/50932.html>; <http://www.cbr-insc.gc.ca/51008.html>; <http://www.cbr-insc.gc.ca/51009.html>

Beispiele

Tschechische Republik – Grundlagen I

- Medizinal-Cannabis wurde im August 2013 legalisiert
- Fachärzte können Cannabispräparate verordnen (keine Allgemeinärzte)
- Cannabispräparate können für folgende Indikationen verschrieben werden:
 - Chronische Schmerzen
 - Spastik
 - Übelkeit
 - Tourette Syndrom
 - Dermatomyositis
 - Psoriasis
 - Schleimhautläsionen

Source: The European Cannabis Report 2016; Aguilera et al. MJOD, 2016

Beispiele

Tschechische Republik – Grundlagen II

- Begrenzte Verordnungsmenge von 30g pro Monat Trockensubstanz
 - THC Gehalt: 0,3-21%
 - CBD Gehalt: 0,1-19%
- Bis jetzt nur 155 Patienten mit medizinischem Cannabis behandelt. Gründe:
 - Nur elektronische Verordnung zulässig
 - Langwieriger bürokratischer Prozess
 - Werden nicht von der Krankenkasse übernommen
- Illegal: Unter 18 jährige mit Medizinal-Cannabis zu behandeln
- Gibt kein nationales Forschungsmodell

Source: The European Cannabis Report 2016; Aguilera et al. MJOD, 2016

Beispiele

Uruguay – Grundlagen

- Medizinal-Cannabis wurde im Januar 2014 legalisiert
- Sativex oder Marinol: Verschreibungspflichtig, Erlaubnis des Gesundheitsministeriums, da die Produkte aus dem Ausland importiert werden
- Ärztliche Verordnung
- Rezept muss folgende Informationen beinhalten:
 - Dosierung (g oder ml)
 - Art des Cannabispräparates
 - Verabreichungsform
- Begrenzte Verordnungsmenge von 40g pro Monat Trockensubstanz
 - THC Gehalt: $\text{THC} \leq 9\%$
 - CBD Gehalt: $\text{CBD} \geq 3\%$
- Gibt kein nationales Forschungsmodell

Spezifisch - Modell Deutschland

Grundlagen und Zielgruppe

Einführung	März 2017
Dauer	5 Jahre Begleitforschung
Rechtliche Grundlage	Erweiterter Zugang
Forschungsmodell	60 monatige Begleiterhebung
Meldepflicht (THC/CBD)	THC: Pflicht zur Begleiterhebung falls über gesetzliche Krankenversicherung bezahlt CBD: keine Meldepflicht
Zielgruppe	Alle, jedoch 'last-line therapy'

Modell Deutschland

Grundlage

Seit Inkrafttreten des Gesetzes dürfen Ärzte auf Betäubungsmittel (BtM) – Rezept Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen Cannabis verordnen, wenn eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung

- a) nicht zur Verfügung steht oder
- b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann

Modell Deutschland

Verordnung und Produkte

- Ärztinnen und Ärzte jeder Fachrichtung können Cannabisblüten und Extrakte aus Cannabis mittels BtM-Rezept verordnen, keine besondere Qualifikation erforderlich
- BtM Rezept:
 - Sorte
 - Darreichungsform
 - Menge in Gramm, Milliliter und falls zutreffend Stückzahl
 - Einzel – und Tagesgabe

§ 8 BtMVV Betäubungsmittelrezept

(1) *Betäubungsmittel für Patienten, den Pro Formblatt (Betäubungsmittelrezept) verschreiben anderer Arzneimittel nur verschrieben erfolgt. *Die Teile I und II der Verschreibung

§ 9 BtMVV Angaben auf dem Betäubur

Modell Deutschland

Verordnung und Produkte

Modell Deutschland

Verordnung und Produkte



Modell Deutschland

Produkte

- Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes®
- Rezeptur Arzneimittel: Dronabinol und Nabinol
- Getrocknete Blüten, Extrakte
- Innerhalb von 30 Tagen bis zu zwei Betäubungsmittel unter Einhaltung der jeweiligen festgesetzten Höchstmengen verordnen:
 - Für Cannabisblüten beträgt die Höchstmenge 100 g
 - Für Cannabisextrakt (bezogen auf den THC Gehalt) 1 000 mg
 - Für Verordnungen von Dronabinol gilt die Höchstverordnungsmenge von 500 mg

Modell Deutschland

Produkte - Cannabisblüte

- Ausschließlich aus dem Ausland (Niederlande, Kanada) importierte Cannabissorten verordnet
- Alle derzeit verfügbaren Sorten sind auf den Gehalt der Cannabinoide THC und CBD standardisiert, enthalten darüber hinaus aber in geringer Konzentration eine große Zahl weiterer (nicht ausgewiesener) Cannabiswirkstoffe und Terpene
- Anbau in Deutschland von Cannabisagentur gefördert, erste Ernte 2020 erwartet



Modell Deutschland

Produkte – Cannabissorten Beispiele

Sorte	Gehalt THC (%)	Gehalt CBD (%)
Bedrocan	23.5	0.1
Bedrobinol	15.3	0.1
Bedica, granuliert	16.5	0.1
Bedica, granuliert	6.7	8.7
Bedrolite granuliert	0.4	8.1
Bakerstreet (Indica)	18.4	0.5
Penelope (Hybrid)	9.5	6.9
Argyle (Indica)	5.1	5.4

Modell Deutschland

Produkte – Cannabissorten Beispiele

Sorte	Gehalt THC (%)	Gehalt CBD (%)
Bedrocan	23.5	0.1
Bedrobinol	15.3	0.1

Wo bekomme ich Informationen über die verfügbaren Sorten?

Das BfArM geht davon aus, dass entsprechende Anbieter die verfügbaren Sorten den Fachkreisen bekannt machen werden.

Bedrolite granuliert	0.4	8.1
Bakerstreet (Indica)	18.4	0.5
Penelope (Hybrid)	9.5	6.9
Argyle (Indica)	5.1	5.4

Modell Deutschland

Indikationen

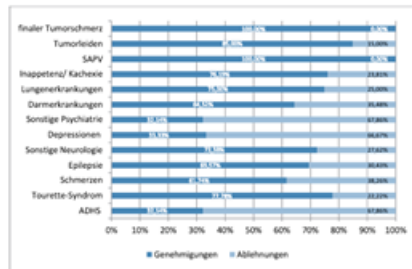
- Aktuell für keine Indikation eine Zulassung; es wurde bewusst darauf verzichtet, einzelne Indikationen aufzuführen
- BfArM gibt keine Informationen oder Empfehlungen zur therapeutischen Anwendung von Cannabisarzneimitteln



Modell Deutschland

Indikationen - Beispiel

- Anträge auf Erstattung bei der Techniker Krankenkasse (TK)



Modell Deutschland

Begleiterhebung

- Datenumfang und Verfahren zur Begleiterhebung werden durch Rechtsverordnung vom 23.03.2017 geregelt.

**Verordnung
über die Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung - CanBüV)
vom 23. März 2017**

Auf Grund des § 31 Absatz 6 Satz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung -, der durch Artikel 4 Nummer 2 des Gesetzes vom 6. März 2017 (BGBl. I S. 423) eingefügt worden ist, verordnet das Bundesministerium für Gesundheit:

**§ 1
Datenumfang**

Die Begleiterhebung umfasst folgende Daten:

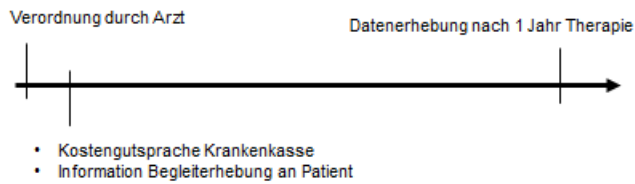
1. Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten,
2. Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch begründet, sowie alle weiteren Diagnosen gemäß
3. gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben,
4. Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten,
5. Angabe parallel verrichteter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien,
6. Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomenlauf,
7. Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch auftraten,
8. gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben,
9. Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten.

Modell Deutschland

Begleiterhebung

- Dauer der Erhebung: bis März 2023
- Sobald eine von der gesetzlichen Krankenkasse genehmigte Therapie mit Cannabisarzneimitteln erfolgt, ist die Teilnahme an der Begleiterhebung verpflichtend.
- Die Regelung betrifft die Fertigarzneimittel Sativex[®] und Canemes[®] bei Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen, die Wirkstoffe Dronabinol und Nabilon sowie Cannabisblüten und Cannabisextrakte
- Die Regelung betrifft ausschließlich Patientinnen und Patienten, die in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind

Modell Deutschland Begleiterhebung



Modell Deutschland Begleiterhebung



Zugangsportal zur Cannabisbegleiterhebung

Sehr geehrte Frau/Sie/He, sehr geehrte Frau/Sie/He,

mit dankem Ihnen für Ihre Teilnahme an der Begleiterhebung zur Behandlung mit Cannabismedikation. Diese Erhebung erfolgt auf Grundlage der Verordnung über die Begleiterhebung nach § 10 Absatz 6 des Federal-Bundes-Zugangsportal (Zugangsportal-Begleiterhebung, Gesetz).

Zur Erhebung von wissenschaftlichen Forschungsergebnissen ist der Zugang nur mit einer gültigen, ärztlichen Bescheinigung (Bescheinigung, Nummer) und der vollständigen Profilnummer sowie zwei vollständigen Sicherheitskopien zu den ersten vier Buchstaben Ihres Nachnamens und zum Geburtsdatum möglich. Diese Abfrage dient nur zur Möglichkeit mit den bei der Bundesagentur für Arbeit vorliegenden Daten. Die persönliche Erhebung, zu der Sie nach erfolgreicher Eingabe automatisch weitergeleitet werden, erfolgt vollständig anonym. Die hier im Kontrollbereich angegebenen Daten werden für die Erhebung nicht gespeichert. Bei Fragen zu dieser Erhebung kontaktieren Sie bitte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte unter der Telefonnummer 030 81 90-4103.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Carsten Schaefer

Bitte geben Sie nur Ihre vollständige BfArM-Nummer sowie die 12-stellige Profilnummer der Adresse ein, an die Ihre BfArM-Anfrage versendet werden. Die vollständigen Sicherheitskopien finden Sie auch auf dem Bescheinigung für die BfArM-Anfrage. Zusätzlich müssen Sie noch zwei ausgefüllte Buchstaben Ihres Nachnamens auf einem post-IT-fähigen Briefbogen eintragen.

<https://www.begleiterhebung.de/>

Modell Deutschland Begleiterhebung - Variablen

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Diagnose nach ICD-10
- Dauer der Erkrankung
- Angaben zur vorherigen Therapie
- Angaben ob eine Erlaubnis zur ärztlich begleitenden Selbsttherapie vorlag
- Fachrichtung des Arztes
- Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung
- Dosierung
- Therapiedauer
- Parallel verordnete Leistungen
- Auswirkung der Therapie auf den Krankheitsverlauf
- Angaben zu Nebenwirkungen
- Gründe zur Beendigung der Therapie
- Angaben zur Lebensqualität

Modell Deutschland

Begleiterhebung - Ziel

- Ergebnisse der Begleiterhebung sind unter anderem Grundlage, um die zukünftige Übernahme der Behandlungskosten im Rahmen einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln zu regeln
- Wichtige Hinweise, in welchen Hauptindikationen eine wirksame und sichere Anwendung dieser Arzneimittel am ehesten möglich ist. Die Ergebnisse könnten Grundlage sein für die weitere klinische Forschung

Modell Deutschland

Kosten - Forschungsmodell

- Die Maßnahmen dieses Gesetzes sind im Hinblick auf die Begleiterhebung mit Personal- und Sachkosten in Höhen von 850 000 Euro für den Bund verbunden.

Modell Deutschland

Kosten - Krankenkassen

- Kosten für Medizinalcannabis sind gestiegen: Juni 2017: 2,31 Millionen Euro für cannabis-haltige Fertigarzneimittel, -Zubereitungen und -Blüten, lag der Bruttoumsatz für Cannabisausgaben allein im Monat April 2018 bereits bei etwa 5,36 Millionen Euro

Cannabis-basierte Arzneimittel	Kosten pro Monat in Euro**
Cannabisblüten	300 bis 2.200
Dronabinolhaltige Rezepturarzneimittel*	70 bis 500
Sativex* (Wirkstoff: Nabiximols)	31 bis 373
Canemes* (Wirkstoff: Nabilon)	1.026 bis 2.052

*Kapseln und Tropfen; bei der Verwendung von Herstellungssets für Tropfen und Kapseln können die Zubereitungen jedoch um ein Vielfaches teurer sein. Die Wirtschaftlichkeit muss daher sorgfältig geprüft werden.

**Werte gerundet

Modell Dänemark

Grundlagen und Zielgruppe

Einführung	1.1.2018
Dauer	4 Jahre
Rechtliche Grundlage	Ausnahmebewilligung, seit 1.1.2018 Pilotprojekt
Forschungsmodell	Ad hoc Forschung
Meldepflicht (THC/CBD)	Keine Meldepflicht
Verordnungspflicht (THC/CBD)	Beide sind verschreibungspflichtig
Zielgruppe	Erwachsene (≥18 Jahre)

Modell Dänemark

Verordnung

Es gibt 4 Möglichkeiten Cannabispräparate zu verordnen:

1. Zugelassene Cannabispräparate: Sativex
2. Cannabispräparate mit Einführungserlaubnis: Marinol und Nabilone
3. Magistralrezeptur von Cannabis
4. Pilotprojekt: Neue und alte Cannabispräparate werden aufgenommen

2-4 sind nicht zugelassen von der dänische Arzneimittelagentur aber legal

Modell Dänemark

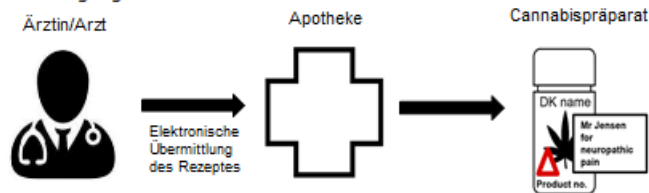
Cannabispräparate im Pilotprojekt

Produkt	Inhaltsstoffe (THC/CBD)	Verabreichungsform	Preis für eine Tablette oder ml (eur.)	Preis Apotheke (eur.)
1:1 DROPS "STENOCARE"	12,5 + 12,5 mg/ml	40 ml oral	9,25	369,83
Bedica "CannGros"	140 + <10 mg/g	5 g Tee	21,21	106,05
Bediol "CannGros"	83 + 80 mg/g	6 g Tee	21,21	106,05
Bedrocan "CannGros"	220 + <10 mg/g	7 g Tee	21,21	106,05
CBD DROPS "STENOCARE"	<2 + 25 mg/ml	40 ml oral	9,25	369,83
THC DROPS "STENOCARE"	25 + <2 mg/ml	40 ml oral	9,25	369,83

Modell Dänemark

Verordnung

- Ärztinnen/Ärzten jeder Fachrichtung können Cannabispräparate verordnen und es gibt eine Behandlungsrichtlinie
- Im Pilotprojekt stehen im Moment nur die vorher gezeigten Präparate zur Verfügung



Modell Dänemark

Kosten: Rückerstattung

- Ab 1. Januar 2019 werden Cannabispräparate im Pilotprojekt rückerstattet.
- Die Rückerstattung erfolgt wie folgt:
 - Palliative Patienten: 100% der Kosten wird zurückerstattet
 - Alle anderen Patienten: 50% der Kosten wird zurückerstattet bis max. bis 10 000 DKK pro Jahr (ca. 1 520 sfr)
 - Rückwirkend können Cannabispräparate vom 2018 rückerstattet werden

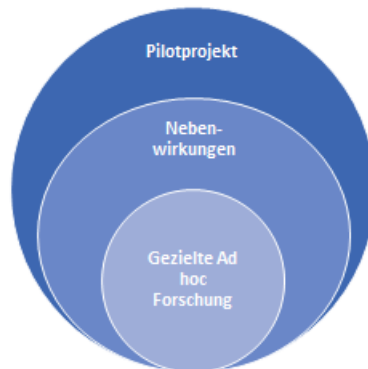
Modell Dänemark

Indikationen

- Sollte als ‚last-line therapy‘ eingesetzt werden
- Die dänische Arzneimittelagentur hat eine Indikationsempfehlung herausgegeben, die auf der vorhanden Evidenz basiert:
 - Spastik bei Multiple Sklerose (MS)
 - Spastik bei Rückenmarkverletzungen (RM-verletzungen)
 - Übelkeit nach Chemotherapie
 - Neuropathische Schmerzen
- Ärztinnen/Ärzte können Cannabispräparate auch bei andere Indikationen verordnen

Modell Dänemark

Pilotprojekt



Modell Dänemark

Finanzierung Pilotprojekt: Forschungsmodell

- Staatlich von zwei Fonds (je 5 mio. DKK) subventioniert:
- Erster Fonds „Gesundheit- und Senioren 2017-2020“
 - Gebrauch und Wirkung von medizinischem Cannabis
- Zweiter Fonds „Gesundheit 2018-2021“
 - Überwachung der Behandlung von Patienten mit medizinischem Cannabis basierend auf Registerdaten und Patientenbefragungen

Modell Dänemark

Forschungsmodell

- Antragssteller eines Forschungsprojektes stehen in Beziehung zur pharmazeutischen Industrie oder zu Unternehmen, die mit medizinischem Cannabis arbeiten
- Ad hoc Forschung
 - Quantitative Forschung (RCT, Registerstudie, Cross-sectional studies, Fall-Kontrollstudie)
 - Qualitative Forschung

Modell Dänemark

Forschungsmodell: Projekte erster Fonds

Studienleiter und Affiliation	Studiendesign	Studien-population	Ziel	Subventionierung in DDK
Søren Sindrup; Universitetshospital Odense	RCT	Patienten mit neuropathischen Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> Klinisch signifikante Schmerzlinderung bei neuropathischen Schmerzen Keine psychische Nebenwirkungen während der Behandlung auftreten 	1.197.000
Kristina Bacher Svendsen; Universitetshospital Aarhus	Multi-center RCT (12 MS Kliniken, 2 Zentren für RM-verletzungen)	Patienten mit MS Patienten mit RM-verletzungen	<ul style="list-style-type: none"> Auswirkungen von medizinischem Cannabis auf neuropathische Schmerzen bzw. Spezif zu untersuchen Sekundäres Ziel: Untersucht die Auswirkungen auf die Lebensqualität, kognitive Funktionen, Stress, Schlaf, sowie Nebenwirkungen 	3.803.000

Modell Dänemark

Forschungsmodell: Projekte zweiten Fonds

Studienleiter und Affiliation	Studiendesign	Studien-population	Ziel	Subventionierung in DDK
Carsten Hjorthøj; Psychiatrischen Zentrum Kopenhagen	Registerstudie	Patienten aus der Registerdatenbank	<ul style="list-style-type: none"> Wirkung von medizinischem Cannabis auf verschiedene Indikationen sowie Nebenwirkungen aufzeigen 	1.688.208
Gitte Handberg; Smertecenter Syd Odense Universitetshospital	Fall-Kontroll-Studie (mit/ ohne medizinischem Cannabis behandelt)	Patienten vom Schmerzzentrum vom Odense Universitetshospital	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit und Behandlung der von medizinischem Cannabis bei Schmerzen, Schlaf usw. 	900.000
Jens Søndergaard; Universität von Süddänemark	Qualitative (Interview) und Extraktion von Registerdaten	Patienten aus der Registerdatenbank	<ul style="list-style-type: none"> Beurteilung der Behandlung, des Gebrauchs und die Erfahrung der Patienten bezüglich der Wirksamkeit von medizinischem Cannabis 	2.441.794

Modell Dänemark

Pilotprojekt - Erfassung von Nebenwirkungen

- Meldung, auch wenn nur der Verdacht besteht, von Nebenwirkungen durch Cannabispräparaten an die dänische Arzneimittelagentur durch:

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ärzte • Andere Gesundheitsberufe • Patienten • Angehörige | } | <ul style="list-style-type: none"> → Meldepflicht freiwillig |
|--|---|--|

- Erfassung von Nebenwirkungen erfolgt über ein eForm

Modell Dänemark

Pilotprojekt - Erfassung von Nebenwirkungen

Angiv bivirkningen/bivirkningerne *
Angiv venligst kun én bivirkning pr. felt. Der kan doges flere felter ved at klikke på "tilføj bivirkning". Indtast alle bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger, som du dog angives i samme felt. Der kan kun angives 120 tegn (inklusive mellemrum) i hvert felt. Der kan anv. danske tegn i feltet "Er der noget, du ønsker at tilføje?"

Hvornår startede bivirkningen?
Dag: Måned: År:
Datoen må gerne være ukendt. Du kan også med et angive måned og år, eller kun år.

Er bivirkningen stoppet? *
 Ja
 Nej
 Er aftagende

Er [du/personen] blevet behandlet for bivirkningerne?
 Ja
 Nej

Har [du/personen] været indlagt på hospitalet på grund af bivirkningerne?
 Ja
 Nej

Er [du/personen] blevet undersøgt, fået taget blodprøver eller lignende på grund af bivirkningerne?
 Ja
 Nej

Source: <https://banketbegrebsdokumentation.dk/formularer/formrapporter/>

Modell Dänemark

Pilotprojekt - Erfassung von Nebenwirkungen

Indtastning af bivirkninger, Symptomer, **Unerwünschte Arzneimittelreaktionen**, Symptomer, Symptomer

Information om den mistænkte medicin
For at gøre en del bedre afgørelser for at undgå bivirkninger, og for at minimere risikoen for at udvikle uønskede bivirkninger, bedes du venligst udfylde de enkelte felter som følger.

De obligatoriske felter er markeret med et rødt asterisk *

Hvad er navnet på den mistænkte medicin? *

Hvad er navnet på den mistænkte medicin? *

Hvad er navnet på den mistænkte medicin? *

Source: <https://banketbegrebsdokumentation.dk/formularer/formrapporter/>

Modell Dänemark

Pilotprojekt - Erfassung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen

- Die dänische Arzneimittelagentur sammelt seit Beginn des Pilotprojektes laufend Daten zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen
- Für folgende Cannabispräparate gibt es bereits ein pdf Dokument:
 - Bediol "CannGros"
 - Bedrocan "CannGros"
 - THC Drops "Stenocare"
 - 1:1 Drops "Stenocare"

Modell Dänemark Pilotprojekt - Erfassung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen



Source: <https://begemiddeltjyrelsen.dk/data/peal/medicinal-cannabis/borgerservice/kringsog-ekke/hed-ved-medicinal-cannabis/borgerservice/kringsog-ecannabis/produktet/>

Modell Dänemark Pilotprojekt - Überwachung und Ergebnisse

- Das Pilotprojekt wird wie folgt überwacht:
 - Nach 2 Jahren (in der Hälfte)
 - Am Ende
- Projektergebnissen müssen am 1 Mai 2020 elektronisch beim Gesundheitsministerium eingereicht werden.
- Kommunikation der Ergebnisse
 - Publikation in Fachliteratur, Präsentation an Konferenzen
 - Berichte für Gesundheitsministerium

Source: <https://begemiddeltjyrelsen.dk/data/peal/medicinal-cannabis/borgerservice/kringsog-ekke/hed-ved-medicinal-cannabis/borgerservice/kringsog-ecannabis/produktet/>

Vergleich Forschungsmodelle

Deutschland

- Begleiterhebung
- Einmalige Erhebung, wie ein Register, beschränkt auf 5 Jahre
 - National, gebunden an Krankenkassenvergütung (nur gesetzliche Krankenkassen)

Dänemark

- Ad hoc Forschung
- Fall-Kontroll Studien
 - RCTs
 - Qualitative Studien
 - Cross sectional
 - Registerforschung
 - Regional
- Nebenwirkungen im Rahmen des Pilotprojektes

Vergleich Forschungsmodelle

Deutschland

- Verordnung
- Jeder Arzt, mittels BtM Rezept
 - Standardisierte Cannabissorten

- Nebenwirkungen über Begleiterhebung erfasst
- nur durch Arzt

Dänemark

- Verordnung
- Jeder Arzt, mittels Gesuch
 - Standardisiert Cannabispräparate

- Nebenwirkungen über eForm
- Ärzte (Meldepflicht)
 - Angehörige, Patienten (freiwillig)

Bewertung - Diskussion

Evidenzgewinn

	Deutschland	Dänemark
Art der Patienten	x	(x)
Anwendungsbereich	x	(x)
Wirksamkeit	(-)	x
Sicherheit	(x)	x
Nebenwirkungen	x	x
Patient oriented outcome	(x)	x
Zielsetzung und Forschungsfrage	Begleiterhebung zur Generierung von spezifischen Forschungsfragen	Verschiedene Schwerpunkte

Bewertung - Diskussion

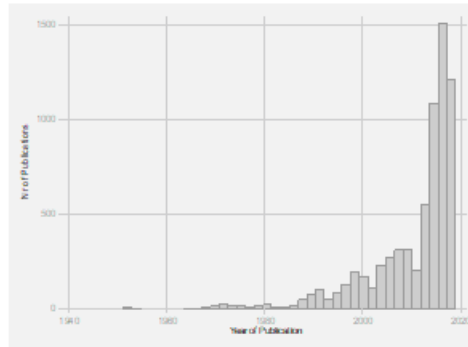
Umsetzbarkeit

	Deutschland	Dänemark
Finanzierung	Staatlich	Staatlich
Partizipation Ärzte	x	x
Partizipation Patienten	-	x
Bereitschaft Ärzte	Pflicht für Begleiterhebung über Krankenkasse / Vergütung	Meldepflicht über Pilotprojekt bei Verschreiben
Kooperation mit anderen Ländern	-	(-)

Research activity for medical cannabis

Number of Publications per year
in PubMed

"medical mar[juana[MeSH Terms] OR
(medical[All Fields] AND mar[juana[All
Fields]) OR "medical mar[juana[All Fields] OR
(medical[All Fields] AND "cannabis"[All
Fields]) OR "medical cannabis"[All Fields]"



Outlook

Erstellung eines weiterführenden Forschungskonzepts

- Workshop als Basis
 - Art der Forschung
 - Anreize
 - Forschungsförderung
 - Stakeholderanalyse
 - Modelle zwischen Bund und Partnern
 - Integration in Forschungsagenda
- Schlussbericht

Vielen Dank

für Ihre Aufmerksamkeit

