

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage XII- Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Extrakt aus
Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-
Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)**

Vom 21. Juni 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels	5
2.3 Anzahl der Patienten	9
2.4 Therapiekosten	9
3. Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Für den Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 02. Januar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 02. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung am 08. Mai 2012 durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im

schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) gemäß Fachinformation:

Sativex® wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO des G-BA:

1. Für das Anwendungsgebiet „Spastik bei Multipler Sklerose“ sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Baclofen und Tizanidin.
Darüber hinaus sind für das Anwendungsgebiet „Spastik bei neurologischer Grunderkrankung“ Fertigarzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Dantrolen, Pridinolmesilat, Tetrazepam, Tolperison, sowie Botulinum-Toxin (eingeschränkt, bei fokaler Spastik).
2. Die nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen die Physiotherapie sowie die Thermotherapie (Wärme/Kälte-Therapie). Diese haben zum einen jedoch keine Empfehlung als alleinige Therapieform, zum anderen fehlen kontrollierte Studien zur Wirksamkeit^{1,2}. Folglich kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für das relevante Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
3. Für keines der unter 1. aufgelisteten Wirkstoffe liegen, bezogen auf das maßgebliche Anwendungsgebiet, Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum patientenrelevanten Nutzen vor.
4. Aktuell liegt für Baclofen und Tizanidin eine vergleichbare Evidenz in dem für die zweckmäßige Vergleichstherapie maßgeblichen Anwendungsgebiet ‚Spastik bei Multipler Sklerose‘ vor (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).
5. Sowohl Baclofen als auch Tizanidin unterliegen der Festbetragsregelung in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe der Stufe 2 und sind somit als wirtschaftlich anzusehen.

Gemäß des Zulassungstextes ist Sativex[®] indiziert für Patienten, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Der Begriff „Arzneimitteltherapie“ impliziert, dass die Vortherapie als Durchführung eines Therapieregimes mit mehreren Arzneimitteln, und nicht als Behandlung mit einem einzelnen anti-spastischen Wirkstoff, anzusehen ist. Für die Behandlung der Spastik aufgrund von Multipler Sklerose stehen derzeit die unter 1. genannten Wirkstoffe als

¹ DGN Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie- Therapie des spastischen Syndroms; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008.

² Khan F. et al., Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Sys Rev 2007

Behandlungsoption zur Verfügung. Unter dem Aspekt, dass sowohl Baclofen als auch Tizanidin speziell zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose zugelassen sind, eine vergleichbare Evidenz vorliegt sowie beide Wirkstoffe der Festbetragsregelung unterliegen, stellt eine optimiert eingesetzte Therapie mit Baclofen oder Tizanidin nach mindestens zwei vorangegangenen Therapieversuchen, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind, die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das IQWiG ist in seiner Nutzenbewertung (vgl. IQWiG Nutzenbewertung A12-01 vom 29. März 2012) des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) zu dem Ergebnis gekommen, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen vorliegt, da sich der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht auf die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht, sondern eine Fortführung der bisherigen optimierten Standardtherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Das IQWiG ist der Auffassung, dass zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Sativex® im Verlauf einer Studie eine unzureichende anti-spastische Therapie entweder durch Sativex® (Verumgruppe) oder alternative Optimierungsmöglichkeiten (Kontrollgruppe) optimiert wird. In Anbetracht der Vielzahl an Optimierungsmöglichkeiten der anti-spastischen Therapie (z.B. durch Dosiserhöhungen oder Kombination verschiedener Arzneimittel) ist das Institut der Ansicht, dass durchaus weitere Optimierungsschritte möglich sind und hält es daher für unwahrscheinlich, dass für die in einer Studie eingeschlossenen Patienten keine weiteren Optimierungsmöglichkeiten (außer Extrakt aus Cannabis Sativa) der anti-spastischen Therapie bestehen. Somit wurde aus Sicht des IQWiG keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt.

Abweichend hiervon ist der G-BA der Auffassung, dass bei dem vorliegenden Krankheitsbild und -stadium der Multiplen Sklerose aufgrund der langen Erkrankungs- sowie anti-spastischen Vorbehandlungsdauer durchaus für einen Teil der Patientenpopulation bereits vor Studienbeginn im Rahmen der erfolgten Vortherapien die vorhandenen individuellen Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden und dieser Patientenanteil als optimiert eingestellt in die Studie integriert wurde. Darüber hinaus ist aufgrund der Einschlusskriterien der Studie GWSP0604 „*stabiler Krankheitsverlauf über mindestens 3 Monate vor Studienstart*“ sowie „*stabiles Behandlungsregime der antispastischen Medikation über mindestens 30 Tage vor Studienbeginn [...]*“ darauf zu schließen, dass Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden, die bereits eine individuelle Optimierung des anti-spastischen therapeutischen Gesamtkonzeptes erfahren haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch nicht eindeutig belegt, wie groß der Anteil der Patientenpopulation an der gesamten Studienpopulation ist, deren anti-spastische therapeutische Optimierungsmöglichkeiten, auch unter Berücksichtigung der mindestens zwei durchgeführten Vortherapien mit Baclofen und/ oder Tizanidin, tatsächlich ausgeschöpft sind und für diese Patienten im Verlauf der 12-wöchigen Studie keine weitere Optimierungsmöglichkeit der antispastischen Vortherapie gegeben war.

Der G-BA stellt somit keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben und für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, fest. Der G-BA bewertet aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichte Studie GWSP0604 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.

Es besteht eine Unsicherheit der Datenlage, die in der Bewertung der Ergebnissicherheit der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde, jedoch nicht dazu führte, dass der G-BA diese Studie als ungeeignet für eine Nutzenbewertung des Extraktes aus Cannabis Sativa ansieht.

Der G-BA hat eine Bewertung dieser mit dem Dossier vorgelegten Studie durchgeführt und begründet seine Bestimmung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bewerteten Ergebnisse dieser Studie. Es handelt sich hierbei um die einzige, vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Studie, bei der ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Sativex® durchgeführt wurde und die zulässige Gesamt-Tagesdosis gemäß Fachinformation nicht überschritten wurde.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) wie folgt bewertet:

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Anhaltspunkt" eingeordnet. Diese Einstufung trägt Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung. Der Nutzenbewertung liegt lediglich eine Studie, die GWSP0604-Studie, zugrunde, da es sich hierbei um die einzige für die Nutzenbewertung von Sativex® als Zusatztherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik relevante, der vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien handelt, in der gemäß der Fachinformation ein notwendiger Anfangstherapieversuch mit Sativex® durchgeführt sowie die Dosis auf die zulässige Gesamt-Tagesdosis gemäß Fachinformation beschränkt wurde.

Eine weitere Unsicherheit besteht in Bezug auf die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit tatsächlich bei allen Patienten eine Optimierung der Standardtherapie erfolgt ist. Die optimierte Standardtherapie ist die bestmögliche, auf den Patienten bezogene Arzneimitteltherapie im Rahmen der Zulassung. So müssen z.B. Dosierungen optimal auf die Patienten eingestellt werden (ausgereizt), sodass bei maximalem Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten. Diese Formulierung ist nicht abschließend.

Aus den vorliegenden Daten ist nicht ersichtlich, wie groß der Patientenanteil ist, der bereits vor Studienbeginn eine Optimierung der Standardtherapie erfahren hat. Folglich ist somit ebenfalls nicht zu ermitteln, für wie viele Patienten im Verlauf der Studie eine weitere Optimierung möglich gewesen wäre. Allein aus der Dauer der anti-spastischen Vortherapie sowie eines der Fachinformationen entsprechenden sachgemäßen Gebrauches der Standardtherapie ist eine weitere Optimierung nicht regelhaft für die gesamte Patientenpopulation ausgeschlossen, auch unter dem Aspekt, dass aufgrund des fluktuierenden Krankheitsbildes im Versorgungsalltag eine regelmäßige Anpassung

der anti-spastischen Medikation an die aktuelle Patientensituation und Schwere der Spastizität erfolgt.

Die Aussagesicherheit kann somit weder als "Beleg" noch als "Hinweis" eingestuft werden, sondern ist daher als "Anhaltspunkt" anzusehen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss stuft das Ausmaß des Zusatznutzens des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 Nr.3 AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung als gering ein. Zwar ist die Spastik ein häufiges Symptom der Multiplen Sklerose, das aufgrund der oft damit verbundenen Schmerzen, Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten und der Einschränkung der Gehfähigkeit die Lebensqualität, Mobilität, Funktionalität und Autonomie der Betroffenen reduziert. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 Nr.3 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufgrund der beobachteten geringen Effektstärke und unter Berücksichtigung der vorliegenden nur mäßigen Ausprägung der Spastizität der untersuchten Patienten um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da nur eine moderate Verbesserung der Spastizität (Endpunkte "Absolute Veränderung des Grads der Spastizität"- Verbesserung von 0,84 auf der 11-stufigen Numerischen Ratingskala (NRS) gegenüber Placebo ($p=0,0002$), sowie "Anzahl Patienten mit Rückgang der Schwere der Spastik um mind. 30%" (74% vs. 51%)) erreicht wird.

Hinsichtlich des Endpunktes "Anzahl Spastiken pro Tag" liegt ein statistisch signifikanter Rückgang der Spastiken für die Responder des 4-wöchigen Anfangstherapie-Versuches zugunsten des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) vor (-2,53 vs. Placebo; $p=0,004$), jedoch sind weder der Schweregrad noch die Dauer dieser Spastiken ersichtlich.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt der Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) für den Endpunkt "Aktivitäten des täglichen Lebens" eine statistisch signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens von 1,84 Punkten ($p=0,0479$) bezüglich der grundlegenden Alltagsfunktionen, wobei eine Unsicherheit bei der Validität des Erhebungsinstrumentes "Barthel Index" für das relevante Anwendungsgebiet vorliegt.

Der Endpunkt "Schlafunterbrechung durch Spastik" zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Schlafqualität in Form der Abnahme der Schlafunterbrechungen (-0,88; $p<0,001$) zugunsten des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol), jedoch wurde keine hinreichende Validität des Messinstrumentes, der Numerischen Ratingskala (NRS), hinsichtlich dieses Endpunktes im relevanten Anwendungsgebiet belegt.

Da keines der erhobenen Einzelergebnisse des Endpunktes "Lebensqualität" einen statistisch signifikanten Effekt weder zugunsten des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) noch der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufwies, waren die Einzelergebnisse insgesamt für den Komplex "Lebensqualität" nicht aussagekräftig, um eine einheitliche Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität zuzulassen.

Im Hinblick auf die Dimension Nebenwirkungen (Endpunkt "Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen") ergeben sich aus der Dossierbewertung keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch schwerwiegende unerwünschte

Ereignisse für den Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol), die eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens nur für die Kohorte der Responder gilt, also die Patienten, die in einem Anfangstherapieversuch auf Cannabis Sativa angesprochen haben, und nicht für die Gesamtpopulation.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass der Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer nachweislich optimierten anti-spastischen Standardtherapie, hat. Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine weitergehende Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen, für den lediglich ein Anhaltspunkt vorliegt, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von 3 Jahren als ausreichend angesehen, um zur Erhöhung der Datensicherheit Erkenntnisse vorzulegen, die einen Zusatznutzen gegenüber einer hinreichend belegten optimierten Standardtherapie, bzw. einer weiteren Optimierung der bisherigen anti-spastischen Standardtherapie nachweisen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sativex® (Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore, Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg

eines Zusatznutzens des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für den Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.3 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer Taxe (Stand: 01. Mai 2012.)

Behandlungsdauer:

Bei der Behandlungsdauer wird für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Fachinformation zwischen THC/CBD-Respondern (Langzeit-/ oder Dauertherapie; 365 Behandlungstage/ Jahr) und THC/CBD-Non-Respondern (28 Behandlungstage) des Anfangstherapieversuches unterschieden.

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauches wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten, bzw. Kapseln oder Sprühstößen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen, bzw. DDD als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Auf die gesonderte Darstellung der Titrationsphase wurde verzichtet.

Bei der Berechnung des Verbrauches für das zu bewertende Arzneimittel wurde berücksichtigt, dass nach Vorbereitung der Sprühflaschen eine vollständige Entnahme nicht möglich ist (10 ml ermöglichen max. 90 Sprühstöße á 100 µl).

Kosten:

Bei der Berechnung der Kosten wurde für die Wirkstoffe Baclofen, Trazepam sowie Tizanidin der Festbetrag zugrunde gelegt.

Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität der optimierten Standardtherapie besteht in der klinischen Anwendung eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten (mitunter) mehrerer Wirkstoffe sowie unterschiedlichen Dosierungen, so dass zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels jeweils die Kosten für die patientenindividuelle, optimierte anti-spastische Standardtherapie zu addieren sind.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht gegeben.

3. Verfahrensablauf

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerFO des Extraktes aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) ist der 01. Juli 2011. Der pharmazeutische Unternehmer, Almirall Hermal GmbH, hat am 28. Juni 2011 ein vorläufiges Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 17. Februar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 27. Juni 2011, eingegangen am 28. Juni 2011, eine Beratung nach § 10 AM-NutzenV beantragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 28. Juni 2011 eingereichten Dossiers fand am 22. September 2011 statt.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 04. März 2011, eingegangen am 08. März 2011, eine Beratung nach § 8 M-NutzenV, unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie, angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. April 2011 statt. Am 12. Oktober 2011 wurde im Unterausschuss Arzneimittel aufgrund der Änderung des Anwendungsgebietes in der Fachinformation erneut zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beraten. Die Beibehaltung der am 14. April 2011 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 09. Dezember 2011 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerFO des G-BA eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 02. Januar 2012 zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 02. Januar 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. März 2012 übermittelt und am 02. April 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 08. Mai 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	4. April 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die weiteren Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Beratung und Konsentierung der Beantwortung der Fragen aus der Beratungsanforderung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2011	Erneute Beratung über die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund der Änderung des Anwendungsgebietes in der Fachinformation; Beibehaltung der am 12. April 2011 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	02. Mai 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	08. Mai 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. Mai 2012 22. Mai 2012 05. Juni 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juni 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess