



über die 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 L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)

Vom 21. Juni 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	11
4.	Beschluss	14
5.	Anhang	24
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	24
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1	Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	42
5.2	Stellungnahme von Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach	138
5.3	Stellungnahme Vorstand des Ärztlichen Beirats der deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft	151
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	156
5.5	Stellungnahme des Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.	166
5.6	Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)....	175
5.7	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e.V	187

5.8	Stellungnahme des Behandlungszentrums Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke	195
5.9	Stellungnahme der Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Bonn.....	202
5.10	Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Henze Reha-Zentrum Nittenau	205
5.11	Stellungnahme von A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum.....	227
5.12	Stellungnahme der Novatis Pharma GmbH.....	235
D.	Anlagen.....	243
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	243
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	263
3.	Datenextraktion und Bewertung der Studie GWSP0604	276

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Nutzen-bewertung 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 Thermotheapie (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

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

einzelnen anti-spastischen Wirkstoff, anzusehen ist. Für die Behandlung der Spastik aufgrund von Multipler Sklerose stehen derzeit die unter 1. genannten Wirkstoffe als 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
AG § 35a	15. Mai 2012 22. Mai 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
	05. Juni 2012	nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2012	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage
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

4. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Juli 2012 (BAnz AT 03.07.2012 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)) wie folgt ergänzt:

Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)

Beschluss vom: 21. Juni 2012

In Kraft getreten am: 21. Juni 2012

BAnz AT 11.07.2012 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Gruppendifferenz/ bzw. Odds Ratio [95 %-KI] Extrakt aus Cannabis Sativa + bestehende anti-spastische Medikation vs. Placebo+ bestehende anti-spastische Medikation	p-Wert
Mortalität		
Gesamt mortalität	1,6% vs. 0%	-
Morbidität		
Absolute Veränderung des Grads der Spastizität (NRS Score)		
	-0,84 [-1,29; -0,4]	0,0002
Anzahl Patienten mit einem klinischen relevanten Rückgang der Schwere der Spastik auf der NRS		
<i>Mind. 30%</i>	2,73 [1,59; 4,69]	0,0003
<i>Mind. 50%</i>	1,65 [0,98; 2,78]	0,061
Anzahl Spastiken pro Tag		
	-2,53 [-4,27; -0,79]	0,004
Schlafstörung durch Spastik (NRS)		
	-0,88 [-1,25; -0,51]	<0,001
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)		
	1,24 [-3,01; -5,5]	0,5644
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)		
	1,84 [0,02; 3,66]	0,0479
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung (GIC-Skalen)		
<i>SGIC (durch den Patienten)</i>	1,703 [1,075; 2,698]	0,0234
<i>CGIC (durch die betreuende Person)</i>		
Funktionale Möglichkeiten	2,40 [1,29; 4,44]	0,0053
<i>PhGIC (durch den Arzt)</i>	1,958 [1,232; 3,112]	0,0045

Endpunkt	Gruppendifferenz/ bzw. Odds Ratio [95 %-KI] Extrakt aus Cannabis Sativa + bestehende anti-spastische Medikation vs. Placebo+ bestehende anti-spastische Medikation	p-Wert
Gehfähigkeit- Änderung (10 m-Gehstreckentest)		
	-3,34 [-6,95; -0,26]	0,0687
Lebensqualität (SF-36)		
<i>Gesundheitliche Funktion</i>	-0,46 [-3,73; 2,81]	0,7819
<i>Gesundheitliche Rolle</i>	-1,30 [-7,06; 4,47]	0,6582
<i>Körperschmerz</i>	5,01 [-0,21; 10,23]	0,0596
<i>Allgemeine Gesundheit</i>	1,32 [-2,06; 4,70]	0,4424
<i>Vitalität</i>	2,19 [-2,01; 6,38]	0,3057
<i>Gesellschaftliche Funktion</i>	-0,65 [-6,97; 5,67]	0,8403
<i>Emotionale Rolle</i>	-2,78 [-8,56; 2,99]	0,3431
<i>Mentale Gesundheit</i>	0,74 [-2,84; 4,33]	0,6826
Nebenwirkungen		
<i>Anzahl Patienten mit UE</i>	53% vs. 49%	0,5204
<i>Anzahl Patienten mit schwerwiegenden UE</i>	4,8% vs. 0,9%	0,1206
<i>Abbruch aufgrund von UE</i>	7,3% vs. 0%	0,0294

Verwendete Abkürzungen: CGIC= Carer Global Impression of Change; GIC= Global Impression of Change; KI = Konfidenzintervall; NRS= Numerische Rating Skala; PhGIC= Physician Global Impression of Change; SGIC= Subject Global Impression of Change; UE= unerwünschtes Ereignis; VAS= visuelle Analogskala

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

Anzahl der Patienten: ca. 13 400 - 38 500

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Extrakt aus Cannabis Sativa-Responder eines Anfangstherapieversuchs	kontinuierlich, 8 Sprühstöße pro Tag ¹	kontinuierlich	365	365
Extrakt aus Cannabis Sativa-Non-Responder eines Anfangstherapieversuchs	kontinuierlich, 8 Sprühstöße pro Tag ¹	kontinuierlich	28	28
Zweckmäßige Vergleichstherapie/ bestehende Vortherapie ²				
Baclofen oral	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dantrolen	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pridinol	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tetrazepam	kontinuierlich, 1 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Tizanidin	kontinuierlich, 3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tolperison	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Mittlere Tagesdosis gemäß Fachinformation Sativex[®], ohne Berücksichtigung der Titrationsphase

² Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie/ bestehenden Vortherapie werden für jedes Arzneimittel einzeln aufgeführt; aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie sind in der klinischen Anwendung jedoch unterschiedliche Dosierungen/ Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Extrakt aus Cannabis Sativa–Responder eines Anfangstherapieversuchs	2,7 mg THC und 2,5 mg CBD/ 0,1 ml ²	10 ml ³	292 ml (2920 Sprühstöße)
Extrakt aus Cannabis Sativa–Non-Responder eines Anfangstherapieversuchs	2,7 mg THC und 2,5 mg CBD/ 0,1 ml ²	10 ml ³	22,4 ml (224 Sprühstöße)
Zweckmäßige Vergleichstherapie/ bestehende Vortherapie ⁴			
Baclofen oral	10-25	100 Tabletten	1095 Tabletten ⁵
Dantrolen ⁶	25-50	100 Kapseln	730-1460 Kapseln
Pridinol	4	100 Tabletten	365-730 Tabletten
Tetrazepam	50	100 Tabletten	365-1460 Tabletten
Tizanidin	4-6	100 Tabletten	1095-1460 Tabletten
Tolperison	50-150	96-100 Tabletten	1095 Tabletten

¹ Jeweils größte Packung

² Ein Sprühstoß entspricht laut Fachinformation 0,1 ml.

³ 3 x 10 ml Glassprühflaschen pro Umkarton; eine Packung mit 10 ml ermöglicht bis zu 90 Sprühstöße.

⁴ Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie/ bestehenden Vortherapie werden für jedes Arzneimittel einzeln aufgeführt; aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie sind in der klinischen Anwendung jedoch unterschiedliche Dosierungen/ Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich.

⁵ Für die Berechnung werden 3 Einzeldosen zugrunde gelegt, die Tagesdosis wird nach Fachinformation auf 2-4 Einzeldosen verteilt.

⁶ DDD= 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Extrakt aus Cannabis Sativa– Responder eines Anfangstherapie-versuchs	597,14 €	520,85 € [2,05 € ² ; 74,24 € ³]
Extrakt aus Cannabis Sativa– Non-Responder eines Anfangstherapie-versuchs	597,14 €	520,85 € [2,05 € ² ; 74,24 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie/ bestehende Vortherapie		
Baclofen oral	16,67 - 26,66 € ⁴	14,13 - 23,33 € [2,05 € ² ; 0,49 - 1,28 € ³]
Dantrolen	73,89 - 92,93 €	54,66 - 73,57 € [2,05 € ² ; 17,18 - 17,31 € ³]
Pridinol	112,54 €	97,57 € [2,05 € ² ; 12,92 € ³]
Tetrazepam	20,96 € ⁴	18,08 € [2,05 € ² ; 0,83 € ³]
Tizanidin	20,96 - 26,66 € ⁴	18,08 - 23,33 € [2,05 € ² ; 0,83 - 1,28 € ³]
Tolperison	32,42 - 81,63 €	27,60 - 76,20 € [2,05 € ² ; 2,77 - 3,38 € ³]

¹ jeweils größte Packung

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

⁴ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 01. Mai 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
zu bewertendes Arzneimittel	
Extrakt aus Cannabis Sativa– Responder eines Anfangstherapieversuchs	5632,89 €
Extrakt aus Cannabis Sativa– Non-Responder eines Anfangstherapieversuchs	520,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie/ bestehende Vortherapie	
Baclofen oral	154,72 - 255,46 €
Dantrolen	537,06 - 798,04 €
Pridinol	356,13 - 712,26 €
Tetrazepam	65,99 - 263,97 €
Tizanidin	197,98 - 340,62 €
Tolperison	314,81 - 834,39 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Juni 2012 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 21.06.2015 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 21. Juni 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Juni 2012 (BAnz AT 03.07.2012 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)) wie folgt ergänzt:

Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Gruppendifferenz/bzw. Odds Ratio [95%-KI] Extrakt aus Cannabis Sativa + bestehende antispastische Medikation vs. Placebo + bestehende antispastische Medikation	p-Wert
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,6 % vs. 0 %	–
Morbidität		
Absolute Veränderung des Grads der Spastizität (NRS Score)		
	-0,84 [-1,29; -0,4]	0,0002
Anzahl Patienten mit einem klinisch relevantem Rückgang der Schwere der Spastik auf der NRS		
Mind. 30 %	2,73 [1,59; 4,69]	0,0003
Mind. 50 %	1,65 [0,98; 2,78]	0,061
Anzahl Spastiken pro Tag		
	-2,53 [-4,27; -0,79]	0,004
Schlafstörung durch Spastik (NRS)		

Die PDF-Dabei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Gruppendifferenz/bzw. Odds Ratio [95%-KI] Extrakt aus Cannabis Sativa + bestehende antispastische Medikation vs. Placebo + bestehende antispastische Medikation	p-Wert
	-0,88 [-1,25; -0,51]	<0,001
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)		
	1,24 [-3,01; -5,5]	0,5644
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)		
	1,84 [0,02; 3,66]	0,0479
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung (GIC-Skalen)		
SGIC (durch den Patienten)	1,703 [1,075; 2,698]	0,0234
CGIC (durch die betreuende Person)	2,40 [1,29; 4,44]	0,0053
Funktionale Möglichkeiten		
PhGIC (durch den Arzt)	1,958 [1,232; 3,112]	0,0045
Gehfähigkeit-Änderung (10 m-Gehstreckentest)		
	-3,34 [-6,95; -0,26]	0,0687
Lebensqualität (SF-36)		
Gesundheitliche Funktion	-0,46 [-3,73; 2,81]	0,7819
Gesundheitliche Rolle	-1,30 [-7,06; 4,47]	0,6582
Körperschmerz	5,01 [-0,21; 10,23]	0,0596
Allgemeine Gesundheit	1,32 [-2,06; 4,70]	0,4424
Vitalität	2,19 [-2,01; 6,38]	0,3057
Gesellschaftliche Funktion	-0,65 [-6,97; 5,67]	0,8403
Emotionale Rolle	-2,78 [-8,56; 2,99]	0,3431
Mentale Gesundheit	0,74 [-2,84; 4,33]	0,6826
Nebenwirkungen		
Anzahl Patienten mit UE	53 % vs. 49 %	0,5204
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden UE	4,8 % vs. 0,9 %	0,1206
Abbruch aufgrund von UE	7,3 % vs. 0 %	0,0294

Verwendete Abkürzungen:

CGIC= Carer Global Impression of Change; GIC = Global Impression of Change;
KI = Konfidenzintervall; NRS = Numerische Rating Skala; PhGIC = Physician Global Impression of Change; SGIC = Subject Global
Impression of Change; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

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

Anzahl der Patienten: ca. 13 400 – 38 500

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Extrakt aus Cannabis Sativa – Responder eines Anfangstherapieversuchs	kontinuierlich, 8 Sprühstöße pro Tag ¹	kontinuierlich	365	365
Extrakt aus Cannabis Sativa – Non-Responder eines Anfangstherapieversuchs	kontinuierlich, 8 Sprühstöße pro Tag ¹	kontinuierlich	28	28
Zweckmäßige Vergleichstherapie/bestehende Vortherapie²				
Baclofen oral	kontinuierlich, 2 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dantrolen	kontinuierlich, 2 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pridinol	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tetrazepam	kontinuierlich, 1 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tizanidin	kontinuierlich, 3 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tolperison	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹ Mittlere Tagesdosis gemäß Fachinformation Sativex[®], ohne Berücksichtigung der Titrationsphase

² Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie/bestehenden Vortherapie werden für jedes Arzneimittel einzeln aufgeführt; aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie sind in der klinischen Anwendung jedoch unterschiedliche Dosierungen/ Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Extrakt aus Cannabis Sativa – Responder eines Anfangstherapieversuchs	2,7 mg THC und 2,5 mg CBD/0,1 ml ²	10 ml ³	292 ml (2 920 Sprühstöße)
Extrakt aus Cannabis Sativa – Non-Responder eines Anfangstherapieversuchs	2,7 mg THC und 2,5 mg CBD/0,1 ml ²	10 ml ³	22,4 ml (224 Sprühstöße)
Zweckmäßige Vergleichstherapie/bestehende Vortherapie⁴			
Baclofen oral	10 – 25	100 Tabletten	1 095 Tabletten ⁵
Dantrolen ⁶	25 – 50	100 Kapseln	730 – 1 460 Kapseln
Pridinol	4	100 Tabletten	365 – 730 Tabletten
Tetrazepam	50	100 Tabletten	365 – 1 460 Tabletten
Tizanidin	4 – 6	100 Tabletten	1 095 – 1 460 Tabletten
Tolperison	50 – 150	96 – 100 Tabletten	1 095 Tabletten

¹ Jeweils größte Packung

² Ein Sprühstoß entspricht laut Fachinformation 0,1 ml.

³ 3 x 10 ml Glassprühflaschen pro Umkarton; eine Packung mit 10 ml ermöglicht bis zu 90 Sprühstöße.

⁴ Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie/bestehenden Vortherapie werden für jedes Arzneimittel einzeln aufgeführt; aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie sind in der klinischen Anwendung jedoch unterschiedliche Dosierungen/ Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich.

⁵ Für die Berechnung werden 3 Einzeldosen zugrunde gelegt, die Tagesdosis wird nach Fachinformation auf 2 – 4 Einzeldosen verteilt.

⁶ DDD = 100 mg



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Extrakt aus Cannabis Sativa – Responder eines Anfangstherapieversuchs	597,14 €	520,85 € [2,05 € ² ; 74,24 € ³]
Extrakt aus Cannabis Sativa – Non-Responder eines Anfangstherapieversuchs	597,14 €	520,85 € [2,05 € ² ; 74,24 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie/bestehende Vortherapie		
Baclofen oral	16,67 – 26,66 € ⁴	14,13 – 23,33 € [2,05 € ² ; 0,49 – 1,28 € ³]
Dantrolen	73,89 – 92,93 €	54,66 – 73,57 € [2,05 € ² ; 17,18 – 17,31 € ³]
Pridinol	112,54 €	97,57 € [2,05 € ² ; 12,92 € ³]
Tetrazepam	20,96 € ⁴	18,08 € [2,05 € ² ; 0,83 € ³]
Tizanidin	20,96 – 26,66 € ⁴	18,08 – 23,33 € [2,05 € ² ; 0,83 – 1,28 € ³]
Tolperison	32,42 – 81,63 €	27,60 – 76,20 € [2,05 € ² ; 2,77 – 3,38 € ³]

¹ jeweils größte Packung

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

⁴ Festbetrag

Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
zu bewertendes Arzneimittel	
Extrakt aus Cannabis Sativa – Responder eines Anfangstherapieversuchs	5 632,89 €
Extrakt aus Cannabis Sativa – Non-Responder eines Anfangstherapieversuchs	520,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie/bestehende Vortherapie	
Baclofen oral	154,72 – 255,46 €
Dantrolen	537,06 – 798,04 €
Pridinol	356,13 – 712,26 €
Tetrazepam	65,99 – 263,97 €
Tizanidin	197,98 – 340,62 €
Tolperison	314,81 – 834,39 €



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Juni 2012 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 21. Juni 2015 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Januar 2012 ein Dossier zum Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Sativex®) 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:

6. 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).
7. Die nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen die Physiotherapie sowie die Thermo-therapie (Wärme/Kälte-Therapie). Diese haben zum einen jedoch keine Empfehlung als alleinige Therapieform, zum anderen fehlen kontrollierte Studien zur Wirksamkeit^{3,4}. Folglich kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für das relevante Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
8. Für keines der unter 1. aufgelisteten Wirkstoffe liegen, bezogen auf das maßgebliche Anwendungsgebiet, Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum patientenrelevanten Nutzen vor.
9. 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).
10. 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

³ DGN Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie- Therapie des spastischen Syndroms; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008.

⁴ Khan F. et al., Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Sys Rev 2007

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 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 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung: ca. 13 400 – 38 500 Patienten.

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.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.2.4 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, Tetrazepam 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.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

02.04.12 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Extrakt aus Cannabis Sativa – Gemeinsamer Bundes...



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Extrakt aus Cannabis Sativa

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Extrakt aus Cannabis Sativa
- **Handelsname:** Sativex®
- **Therapeutisches Gebiet:** Spastik bei Multipler Sklerose
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Almirall Hermal GmbH

Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2012
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2012
- **Mündliche Anhörung:** 08.05.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Extrakt aus Cannabis Sativa - 2011-07-01-D-010*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(154.5 kB, Word\)](#)

www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/13/#tab/stellungnahmeverfahren

1/2

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.04.2012 elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Extrakt aus Cannabis Sativa - 2011-07-01-D-010* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.05.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.05.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 08.05.2012 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Extrakt aus Cannabis Sativa-
Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol**

Stand: 30.04.2012

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
 - **Optimierte Standardtherapie**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Almirall Hermal GmbH	23.04.2012
Neuro Centrum Erbach (Dr. Ries)	13.04.2012/ 19.04.2012
Vorstand des Ärztlichen Beirats der deutschen MS Gesellschaft	23.04.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	23.04.2012
Neurologische Klinik St. Josef- Hospital, Klinikum der Ruhr Universität	23.04.2012
Norvatis Pharma GmbH	23.04.2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2012
Bundesverband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2012
Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e.V	23.04.2012
Reha Zentrum Nittenau-Rehabilitationsklinik für Neurologie-Geriatrie-Urologie	23.04.2012
Behandlungszentrum Kempfenhausen	23.04.2012
Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Bonn	23.04.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Almirall Hermal GmbH	Herr Dr. Prechtl Frau Dr. Essner Frau Dr. Niermann Frau Dr. Sickold	25.04.2012
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V	Herr Dr. Münchberg	27.04.2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Frau Dabisch	27.04.2012
Norvatis Pharma GmbH	Frau Hager Frau. Freyer	26.04.2012
Bundesverband der deutschen Industrie e.V.	Frau Lietz Herr Anders	23.04.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	23. April 2012
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex®)
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten bezieht sich auf die folgenden vier Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist die vom G-BA festgelegte optimierte Standardtherapie. Almirall Hermal hat in dem vorgelegten Dossier diese zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet.2. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA zwei Vortherapien regelhaft, aber nicht zwingend für alle Behandlungsfälle gefordert („sollen“). Da zwei Vortherapien nicht regelhaft gefordert waren, wurden die Daten von Almirall Hermal gemäß der zugelassenen Fachinformation für Sativex® im Dossier präsentiert. Die Studiendaten aus dem Dossier sind zu berücksichtigen, da sie durch die Soll-Formulierung nicht ausgeschlossen werden. Sollte der G-BA trotz der vorgebrachten Gründe regelhaft auf zwei Vortherapien als Voraussetzung bestehen, so legt Almirall Hermal aus der Studie GWSP0604 eine entsprechende Subgruppenauswertung vor, die die schon vorgetragenen Ergebnisse zum Zusatznutzen eindeutig bestätigen.3. Die im Dossier vorgelegten Daten zeigen einen Beleg	<p>Ausführungen zu diesen Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Diskussionen im weiteren Verlauf der Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für einen beträchtlichen Zusatznutzen für THC:CBD 1:1.</p> <p>So gelingt es mit THC:CBD 1:1 bei rund 50 % aller Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und schon viele Jahre an MS-bedingter Spastik leiden, statistisch signifikant und darüber hinaus auch klinisch relevant Häufigkeit und Schwere der Spastizität zu vermindern. So schlussfolgerte die Zulassungsbehörde MHRA: „The results presented by the applicant for the responder analyses and key secondary efficacy endpoints are persuasive that the measured superiority to placebo on the NRS primary endpoint is of clear significance in this very difficult to treat patient population.“[1] [deutsch: Die vom Antragsteller präsentierten Ergebnisse der Responder-Analyse sowie zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zeigen überzeugend, dass die gemessene Überlegenheit gegenüber Placebo bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt NRS von klarer Bedeutung in dieser sehr schwer zu behandelnden Patientenpopulation sind.]</p> <p>4. Die Durchführung der Nutzenbewertung für Sativex begegnet im Hinblick auf mehrere Aspekte erheblichen rechtlichen Bedenken. Wir fügen dieser Stellungnahme ein die Details erläuterndes Rechtsgutachten der Sträter Rechtsanwälte bei.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese vier Sachverhalte werden im Folgenden näher erläutert.	
<p>Stellungnahme:</p> <p>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist die vom G-BA festgelegte optimierte Standardtherapie. Almirall Hermal hat in dem vorgelegten Dossier diese zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet.</p> <p>Begründung:</p> <p>Im Nutzendossier heißt es in Abschnitt 3.1.1: „Entsprechend ist in der Zusatztherapie mit Sativex® die individuelle Vormedikation fortzuführen und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.“ [2]</p> <p>In Abschnitt 3.1.2 (Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie) heißt es weiter: „Zudem ist bei schon länger vorbehandelten Patienten davon auszugehen, dass erstens die Therapie an die spezifischen Anforderungen dieser Patienten angepasst ist, d.h. optimiert wurde. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher entsprechend angepasst und definiert als die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen anti-spastischen Therapie. Die Vortherapie ergibt sich aus der Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die vorliegende Indikation zugelassen sind.“ [2]</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die 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. 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 maximalen Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten. Diese Formulierung ist nicht abschließend.</p> <p>Der G-BA ist 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist nach Festlegung des G-BA die optimierte Standardtherapie, die der G-BA wie folgt definiert: „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 maximalen Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten. Diese Formulierung ist nicht abschließend.“ ([3] S. 5)</p> <p>Der Begriff der optimalen Dosierung ist bereits in den jeweiligen Fachinformationen der antispastischen Arzneimittel beschrieben. So heißt es dort zu oralem Baclofen: „Die Therapie sollte immer mit einer niedrigen Dosierung einschleichend begonnen werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. <u>Die niedrigste optimal wirksame Dosis</u> wird empfohlen. Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln.“ [4]</p> <p>Zu Tizanidin gibt es folgenden Hinweis: „Die Wirkung von Tizanidin auf die Spastik ist innerhalb 2 – 3 Stunden nach der Einnahme am größten und es hat eine relativ kurze Wirkungsdauer. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Einnahme sollten daher individuell angepasst werden, und Tizanidin sollte entsprechend den Bedürfnissen des Patienten in mehreren Einzeldosen, bis zu 3 – 4 mal täglich eingenommen werden. Es gibt beträchtliche Unterschiede im Ansprechen einzelner Patienten, so dass eine vorsichtige Doseinstellung erforderlich ist. Es sollte darauf geachtet werden, die Dosis, die die gewünschte therapeutische Wirkung hat, nicht zu überschreiten.</p>	<p>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.</p> <p>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 jedoch eine Unsicherheit der Datenlage hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit tatsächlich bei allen Patienten eine Optimierung der Standardtherapie erfolgt ist, die in der Bewertung der Ergebnissicherheit der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde, jedoch nicht dazu führte, dass der G-BA der Nutzenbewertung des IQWiG folgt und auch diese Studie als ungeeignet für eine Nutzenbewertung des Extraktes aus Cannabis Sativa ansieht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Üblicherweise wird mit einer Anfangsdosis von 2 mg begonnen, die in maximal halbwochentlichen Schritten um jeweils 2 mg erhöht werden kann. <u>Der optimale therapeutische Effekt</u> wird in der Regel mit einer Tagesdosis zwischen 12 und 24 mg erreicht, die in 3 oder 4 gleich großen Dosen eingenommen wird.“ [5].</p> <p>Andere wissenschaftliche belegte Ausführungen zur Optimierung der Therapie der Spastik – beispielsweise in Leitlinien [6-9] – lassen sich nicht finden. Vor diesem Hintergrund ist daher die einzige belegte Optimierung der Therapie diejenige, die sich aus der Fachinformation der jeweiligen Produkte ableitet. Aus diesem Grund sind die Patienten schon aufgrund der Zulassung für alle bisherigen Therapieversuche mit diesen Wirkstoffen optimiert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hat Almirall Hermal die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, die „optimierte Standardtherapie“, als „Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen anti-spastischen Therapie“ beschrieben. Da diese durch den Zulassungstext von Baclofen und Tizanidin ausdrücklich optimiert zu erfolgen hat, wurde zusätzlich zur Vereinfachung der Begriff der „individuellen Vormedikation“ eingeführt. Dabei bezeichnen „individuellen Vormedikation“, „Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen anti-spastischen Therapie“ und „optimierte Standardtherapie“ denselben Sachverhalt.</p> <p>Die Formulierung „Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die vorliegende Indikation zugelassen sind“, wurde zusätzlich auf Vorschlag des</p>	<p>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. 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. In der Studie GWSP0604 waren die Patienten jedoch angehalten, die vorangegangene anti-spastische Vortherapie unverändert fortzuführen und die Dosierungen während der Studie konstant zu halten.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG eingeführt: „Die Vertreter des IQWiG merken grundsätzlich an, dass (...) im vorliegenden Fall eine zusammenfassende Aussage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sinnvoll sei. (...) Für die Kostenermittlung könnten beispielsweise aktuelle Verordnungszahlen herangezogen werden.“ ([10], S. 3f) Nichts anderes meint die gewichtete Darstellung aller bei den Patienten eingesetzten und für dieses Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel anhand der Summe der prozentualen Anteile.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass der G-BA bislang schon in einer Reihe von Festsetzungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen von Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V eine Gruppe möglicher Therapien bestimmt hat (beispielsweise eine Wirkstoffgruppe oder einen Therapieansatz). In diesen Fällen konnte der jeweilige pharmazeutische Unternehmer die zweckmäßige Vergleichstherapie dann aus seiner Sicht konkretisieren. Beispiele hierfür sind die Nutzenbewertungen zu Abirateron, Cabazitaxel sowie Fingolimod. Im Falle von Abirateron wurde dem pU vom G-BA eine Vergleichstherapie von Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon vorgeschlagen. Der pU entschied sich für Prednison. Die „Best supportive care“ (BSC) wurde im Dossier von Cabazitaxel durch den pU als die Therapie mit Mitoxantron und Prednison bzw. Prednisolon konkretisiert. Der G-BA hatte im Fall von Fingolimod dem pU die Wahl zwischen IFNβ-1a und IFNβ-1b gelassen. Dieser entschied sich für IFNβ-1a. Die Ausführungen von Almirall Hermal sind in</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diesem Sinne ebenfalls als Konkretisierung zu verstehen.	
<p>Stellungnahme:</p> <p>2. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA zwei Vortherapien regelhaft, aber nicht zwingend für alle Behandlungsfälle gefordert („sollen“). Da zwei Vortherapien nicht regelhaft gefordert waren, wurden die Daten von Almirall Hermal gemäß der zugelassenen Fachinformation für Sativex® im Dossier präsentiert. Die Studiendaten aus dem Dossier sind zu berücksichtigen, da sie durch die Soll-Formulierung nicht ausgeschlossen werden. Sollte der G-BA trotz der vorgebrachten Gründe regelhaft auf zwei Vortherapien als Voraussetzung bestehen, so legt Almirall Hermal aus der Studie GWSP0604 eine entsprechende Subgruppenauswertung vor, die die schon vorgetragenen Ergebnisse zum Zusatznutzen eindeutig bestätigen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Grundlage für das Beratungsgespräch mit dem G-BA war folgende, vorläufige Fachinformation: „Sativex® wird indiziert als Zusatzbehandlung für eine Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf andere anti-spastische Medikamente angesprochen haben und die eine</p>	<p>Dem Argument des pharmazeutischen Unternehmers, wonach die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie ausreiche, vermag der G-BA nicht zu folgen. Gemäß der Zulassung wird nicht die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie gefordert, sondern explizit eine „Arzneimittel-Therapie“. Das Wort „eine“ ist in diesem Zusammenhang ersichtlich nicht als Zahlwort zu verstehen, sondern wird in seiner Bedeutung als unbestimmter Artikel verwendet. Das ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des Begriffs, der Bezug nimmt auf den Begriff „Arzneimittel-Therapie“. Der Begriff „Arzneimittel-Therapie“ impliziert, dass ein therapeutisches Gesamtkonzept vorliegen muss und grenzt sich somit gegen eine beliebige, unspezifische Therapie (vorher: „andere Medikamente“) ab. Die Änderung unterstützt somit vielmehr inhaltlich die Anforderungen an eine optimierte Standardtherapie, die der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie formuliert hat.</p> <p>Der G-BA ist der Auffassung, dass bei dem vorliegenden Krankheitsbild und –stadium der Multiplen Sklerose aufgrund der langen Erkrankungs- sowie 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 „<i>stabiler Krankheitsverlauf über mindestens 3 Monate vor Studienstart</i>“ sowie „<i>stabiles Behandlungsregime der antispastischen Medikation über mindestens 30 Tage vor Studienbeginn [...]</i>“ darauf zu schließen, dass Patienten in</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuches aufzeigen.“</p> <p>Dieses Anwendungsgebiet entspricht dem damaligen Entwurf der SmPC. Das BfArM hat diese Aussage in der zugelassenen Fachinformation dahingehend präzisiert, dass ein vorangegangener Therapieversuch als Voraussetzung für die Add-on Behandlung mit Sativex® ausreicht: „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.“</p> <p>Die für die Wahl der Vergleichstherapie relevanten Änderungen im Zulassungstext sind hervorgehoben. Von besonderer Relevanz für die Wahl der Vergleichstherapie ist hierbei, dass Sativex® für Patienten mit mindestens einer Vortherapie zugelassen ist, nicht – wie im Entwurf – mehrerer Vortherapien. Insofern entfällt die zulassungsbedingte Grundlage für die vom G-BA gemachte Einschränkung auf mindestens „zwei vorangegangene Therapieversuche“.</p> <p>Sollte der G-BA trotz der vorgebrachten Gründe auf die regelhafte Durchführung von zwei Vortherapien als Voraussetzung bestehen, so legt Almirall Hermal aus den schon</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es besteht eine Unsicherheit der Datenlage, die bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde, jedoch nicht dazu führte, dass der G-BA eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der vorliegenden Daten für nicht geeignet ansieht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dargestellten Daten aus der Studie GWSP0604 eine Subgruppenauswertung vor, die die schon vorgetragenen Ergebnisse zum Zusatznutzen bestätigen [11, 12].</p>	
<p>Stellungnahme:</p> <p>3. Die im Dossier vorgelegten Daten zeigen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für THC:CBD 1:1. So gelingt es mit THC:CBD 1:1, rund 50 % aller Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und schon viele Jahre an MS-bedingter Spastik leiden, die klinisch signifikant Häufigkeit und Schwere der Spastik zu vermindern. So schlussfolgerte die Zulassungsbehörde MHRA: „The results presented by the applicant for the responder analyses and key secondary efficacy endpoints are persuasive that the measured superiority to placebo on the NRS primary endpoint is of clear significance in this very difficult to treat patient population.“ [1] [deutsch: Die vom Antragsteller präsentierten Ergebnisse der Responder-Analyse sowie zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zeigen überzeugend, dass die gemessene Überlegenheit gegenüber Placebo bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt NRS von klarer Bedeutung in dieser sehr schwer zu behandelnden Patientenpopulation sind.]</p>	<p>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.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht in Bezug auf die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit tatsächlich für alle 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 maximalen Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten. Diese Formulierung ist nicht abschließend.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Begründung:</p> <p>Die Ergebnisse aller dem Dossier zur Zusatznutzenbewertung zugrunde liegenden RCTs (GWMS0001, GWMS0106 GWCL0403, GWSP0604, ARA2009) zeigen einen Vorteil der Zusatztherapie mit Sativex[®], basierend auf den dargestellten patientenrelevanten Endpunkten. Eine im Gruppenvergleich klinisch relevante Verbesserung in der THC:CBD 1:1 Behandlungsgruppe war für alle betrachteten Studienpopulationen feststellbar. In der Studie mit der Patientenpopulation, die der zugelassenen Indikation von Sativex[®] entspricht (Studie GWSP0604), war der Effekt der Zusatztherapie mit THC:CBD 1:1 im Gruppenvergleich nochmals deutlicher ausgeprägt. So stellte die Zulassungsbehörde MHRA fest: „In conclusion, there is a clear evidence of a substantial treatment-effect of Sativex on the primary efficacy measure, the patient-reported spasticity symptom Numeric Rating Scale (NRS).“[1] (deutsch: Zusammenfassend: es gibt eine eindeutige Evidenz für einen bedeutenden Behandlungseffekt von Sativex bezogen auf den primären Endpunkt, die von den Patienten berichteten Symptome der Spastik unter Verwendung der numerischen Bewertungsskala (NRS)).</p> <p>Die vier Studien GWMS0001, GWMS0106, GWCL0403 und ARA2009 sind als supportive Studien in die Nutzenbewertung</p>	<p>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.</p> <p>Die Aussagesicherheit kann somit weder als "Beleg" noch als "Hinweis" eingestuft werden, sondern ist daher als "Anhaltspunkt" anzusehen.</p> <p>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 jedoch 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einzuschließen, da diese Studien zeigen, dass trotz einer Patientenpopulation bestehend aus Respondern und Non-Respondern statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von THC:CBD 1:1 erreicht werden.</p> <p>Der beträchtliche Zusatznutzen einer Zusatztherapie mit Sativex® ist in dem vorgelegten Dossier belegt. Die vorgelegten Daten zeigen, dass THC:CBD 1:1 eine signifikante und klinisch relevante Abschwächung schwerwiegender Symptome der Spastik ermöglicht und so die Anforderungen an einen beträchtlichen Zusatznutzen erfüllt. Die im Dossier als Resultat der systematischen Übersicht dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen einer Zusatztherapie mit Sativex® berücksichtigen Ergebnisse von fünf verschiedenen RCTs und entsprechen so den Anforderungen des Evidenzlevels der Stufe 1.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass etwa 50 % aller Patienten auf eine Behandlung mit Sativex® ansprechen werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Numerischen Ratingskala (NRS), hinsichtlich dieses Endpunktes im relevanten Anwendungsgebiet belegt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Stellungnahme:</p> <p>4. Die Durchführung der Nutzenbewertung für Sativex begegnet im Hinblick auf mehrere Aspekte</p>	<p>Der Einwand ist unbegründet. Zum Einen berücksichtigt der G-BA abweichend vom IQWiG die GWSP0604-Studie bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Zum anderen ist der G-BA nicht in der vom Stellungnehmer beschriebenen Weise an die Zulassung gebunden,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erheblichen rechtlichen Bedenken. Wir fügen dieser Stellungnahme ein die Details erläuterndes Rechtsgutachten der Sträter Rechtsanwälte bei.</p> <p>Begründung:</p> <p>Das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Abs. 1 SGB V ist auf den Nachweis eines medizinischen Zusatznutzens im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angelegt (Vgl. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V i. V. m. §§ 2 Abs. 4, 6 Abs. 3 Satz^o 1 AM-NutzenV). In sozialrechtlicher Hinsicht ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne des § 6a AM-NutzenV zu bestimmen. Danach muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie sein (§ 6 Abs. 2 AM-NutzenV). Der gesicherte Stand der medizinischen Erkenntnisse ist auch für die Erteilung der arzneimittelrechtlichen Zulassung entscheidend (Vgl. z.B. für die deutsche Rechtslage § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 und Nr. 4 sowie Abs. 2 Satz 3 AMG). Im Fall von Sativex[®] hat die Zulassungsbehörde nicht nur den Nutzen, sondern durch die Fortführung der optimierten Standardtherapie auch den Zusatznutzen von Sativex[®] als Add-on-Therapie geprüft und bejaht. Hieraus resultiert eine vorgreifliche Bindungswirkung für die Nutzenbewertung in der GKV.</p> <p>Nach § 5 Abs. 3 Satz 2 AM-NutzenV ist Basis für die Beurteilung des Zusatznutzens die arzneimittelrechtliche Zulassung. Nach §</p>	<p>dass er die Nutzenbewertung nach Maßgabe der Zulassungsstudien durchführen müsste. Voraussetzung für die Begründung einer Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung wäre, dass eine Kongruenz zwischen dem Bewertungsprogramm der Zulassungsbehörden und dem in § 35a Abs.1 SGB V normierten Bewertungsprogramm des G-BA besteht. Dies ist jedoch nicht der Fall. Zum Einen sind die maßgeblichen Bewertungskriterien der Zulassungsprüfung einerseits und der Nutzenbewertung andererseits weder wortgleich formuliert noch inhaltlich kongruent. Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Standardtherapie voraus. Zum Anderen fehlt in den Regelungen in § 6 AM-NutzenV, die das Nähere zu den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie regeln, jeglicher Anhaltspunkt dafür, dass der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an den Komparator der Zulassungsstudie gebunden sei. Damit korrespondiert der Sinn und Zweck der vergleichenden Nutzenbewertung. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der etablierten Standardtherapie in der GKV zu ermitteln. Dieser Zwecksetzung entspricht es, die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Kriterien zu ermitteln, die sich aus den Versorgungsstandard der GKV prägenden Vorschriften in §§ 2, 12 SGB V ableiten lassen und in § 6 AM-NutzenV ihren Niederschlag gefunden</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sind für die Bewertung grundsätzlich die Zulassungsstudien zu Grunde zu legen. In § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV heißt es weiter, dass die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz und der Berücksichtigung der Studienqualität zu erfolgen hat, wenn zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen. Nach § 5 Abs. 5 Satz 3 AM-NutzenV soll die Nicht-Vorlage von direkten Vergleichsstudien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu einer Verneinung des Zusatznutzens führen, sondern sollen die verfügbaren klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. In der Begründung zu § 5 Abs. 3 AM-NutzenV führt der Verordnungsgeber aus, dass für die erste Bewertung nach der Markteinführung regelmäßig nur gefordert werde, die Zulassungsstudien als Nachweis einzureichen. Die völlige Negierung der Aussagekraft der Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung verstößt somit gegen die primäre Bindung der Bewertung an die arzneimittelrechtliche Zulassung und die Zulassungsstudien.</p> <p>Der Bericht des IQWiGs zur Nutzenbewertung ist in mehrfacher Hinsicht inkonsistent. Diese Inkonsistenzen in der Begründung führen zu einer fehlerhaften Bewertung. Auch wenn der G-BA bei der Nutzenbewertung einen Beurteilungsspielraum für sich in Anspruch nehmen kann, so müssen jedenfalls die Subsumtionserwägungen so hinreichend in der Begründung der Entscheidung verdeutlicht werden, dass sie im Rahmen des</p>	<p>haben.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Bindungswirkung der Zulassung sowie unter Berücksichtigung der unterschiedlichen gesetzlichen Zweckrichtungen des AMG und des SGB V fehlt es an der vom Stellungnehmer in Anspruch genommenen Bindungswirkung der Zulassung.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Möglichen die zutreffende Anwendung der Beurteilungsmaßgabe erkennbar und nachvollziehbar machen (BSG. Urteil vom 5.11.2008, B 6 KH 56/07-Juris Rd-Nr. 16). Inkonsistente oder widersprüchliche Erwägungen führen daher zur Rechtswidrigkeit der Entscheidungsfindung (Vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 06.12.2011, 11 1 KR 184/11 ER-Juris Rd-Nr. 121 ff.).</p> <p>Wegen der weiteren Einzelheiten zu den rechtlichen Ausführungen verweisen wir auf das beigefügte Rechtsgutachten der Sträter Rechtsanwälte [13].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die folgende Stellungnahme zu spezifischen Aspekten zeigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das in der Dossierbewertung durch das IQWiG vorgetragene Ergebnis deckt sich nicht mit seiner eigenen Bewertung aus der Mitberatung und auch nicht mit den Anmerkungen des G-BA im Rahmen der inhaltlichen und formalen Vollständigkeitsprüfung. 2. Das IQWiG legt in seiner Stellungnahme ein anderes als das zugelassene Anwendungsgebiet zugrunde. 3. Die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie lässt sich nicht aus den Kriterien 1 – 5 aus dem 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfo ableiten und deckt zudem nicht das gesamte Anwendungsgebiet von THC:CBD 1:1 ab. 4. Die von Almirall Hermal im Dossier dargestellten Studien (GWMS0001, GWMS0106, GWCL0403, GWSP0604 und ARA2009) erfüllen die vom G-BA formulierte Voraussetzung hinsichtlich der optimierten Standardtherapie. 	<p>Ausführungen zu diesen Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Diskussionen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>

5. Die Anforderung von mehr als einer antispastischen Vortherapie lässt sich aus der Fachinformation von Sativex[®] nicht ableiten.

6. In den von Almirall Hermal eingeschlossenen Studien waren die Patienten austherapiert, d.h. sie wurden seit Jahren (durchschnittlich 7,4 Jahre in der Studie GWSP0604) mit antispastischen Arzneimitteln behandelt und wiesen trotz stabiler Therapie (also optimierter Dosis im Sinne der jeweiligen Zulassung) mittelschwere bis schwere Spastik auf. Eine darüber hinausgehende Behandlung wäre keine zweckmäßige Vergleichstherapie und im Rahmen der GKV nicht zu erstatten.

7. Die vom IQWiG vorgeschlagenen Optimierungsmöglichkeiten bestehen nicht, da die Therapieregimes – wie in den Fachinformationen von Baclofen und Tizanidin – optimiert sind. Damit ist das vom IQWiG geforderte Studiendesign nicht erfüllbar.

8. Almirall Hermal weicht in seinem Nutzendossier zu THC:CBD 1:1 nicht von der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Abweichungen bestehen lediglich zu der vom IQWiG geforderten weiteren Optimierung.

9. Das vom IQWiG geforderte Studiendesign verstößt gegen § 5 Absatz 3 AM-NutzenV.

10. Die Studien GWMS0001, GWMS0106 GWCL0403, GWSP0604, ARA2009 bilden weiterhin den Studienpool für die Nutzenbewertung von THC:CBD 1:1.

11. Alle von Almirall Hermal im Studienpool

	<p>eingeschlossenen Studien wurden von der Zulassungsbehörde für die Zulassungsentscheidung herangezogen. Sie sind daher in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>12. Die „klinisch erhebliche Verbesserung“ ist in der Fachinformation eindeutig definiert.</p> <p>13. IQWiG: „Kein Beleg für einen Zusatznutzen“: Eine solche Kategorie findet sich nicht in Kapitel 5, § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung.</p> <p>14. Die vom IQWiG vorgeschlagene Bewertung würde zu einem zwingenden Ausschluss aus der Erstattungsfähigkeit führen.</p> <p>15. Die jährliche Inzidenz der MS ist stabil.</p> <p>16. Die Kosten für Pridinolmesilat und Botulinum-Toxin wurden bewusst nicht angesetzt.</p> <p>17. Die Anforderungen des IQWiG zur Kostendarstellung sind nicht konsistent.</p> <p>18. Kosten für eine weitere Optimierung lassen sich nicht angeben, solange unklar bleibt, worin eine solche Optimierung tatsächlich bestehen kann.</p> <p>19. Unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe bei einer „optimierten Therapie“ als zweckmäßiger Vergleichstherapie</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>1. Das in der Dossierbewertung durch das IQWiG [14] vorgetragene Ergebnis deckt sich nicht mit seiner eigenen Bewertung aus der Mitberatung [15] und auch nicht mit den Anmerkungen des G-</p>	<p>Der G-BA hat dem Einwand insofern Rechnung getragen, als er die Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Gestaltung der für die Nutzenbewertung maßgeblichen Studie als erfüllt ansieht.</p>

BA im Rahmen der inhaltlichen und formalen Vollständigkeitsprüfung [16].

IQWiG: „Die Prüfung von Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers [nach § 10 AM-NutzenV] erfolgte mittels Abgleich des eingereichten Dossiers mit den in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Anforderungen an das einzureichende Dossier (...). Für jede Anforderung wird dabei angegeben, ob sie durch das eingereichte Dossier als erfüllt angesehen werden kann oder nicht, und welche offensichtlichen Mängel bestehen.“ ([15] S. 1) Gleiches gilt für die formale Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß des 5. Kapitel § 11 Abs. 2 Verfo durch den G-BA [16].

Beides, die Mitberatung nach § 10 AM-NutzenV sowie die formale Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß des 5. Kapitel § 11 Abs. 2 Verfo, sind bindend für das weitere Verfahren, soweit

- die hierfür relevanten Inhalte des Dossiers nicht verändert wurden und
- zu bewertende Sachverhalte offensichtlich sind, so dass hierzu eine Aussage schon im Rahmen des jeweiligen Prüfauftrages möglich war.

Almirall Hermal hat die im Rahmen der Mitberatung und der formalen Prüfung der Vollständigkeit geforderten Änderungen von IQWiG und G-BA vollumfänglich umgesetzt.

Begründung:

Das IQWiG hat in seinen Anmerkungen im Rahmen der Prüfung des Dossiers gemäß § 10 Abs. 1 AM-NutzenV Hinweise zur Gestaltung des Dossiers gegeben. Diese Hinweise hat Almirall Hermal in seinem am 02.01.2012 vorgelegten Dossier umgesetzt. In seiner Dossierbewertung vom 02.04.2012 hat das IQWiG die von Almirall Hermal vorgetragene Argumente zum Zusatznutzen nicht inhaltlich bewertet, sondern formal aufgrund einer aus Sicht des IQWiG falsch gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abgelehnt: „Eine Bewertung der Ergebnisse entfällt, da im Dossier keine relevanten Studien mit THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.“ (S. 24) [14] Folgt man also dem IQWiG, dann entspricht die gewählte zVT nicht der vom G-BA festgesetzten.

Der G-BA stellte dagegen im Rahmen der formalen Prüfung der Vollständigkeit fest, dass Almirall Hermal „**in Teilen** von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht.“ [16] „In Teilen“ heißt, dass sie in Teilen der zVT des G-BA entspricht und in Teilen nicht. Der G-BA konkretisiert nicht, worin die Abweichung „in Teilen“ besteht. Es kann nicht das Studiendesign (Art der Intervention in der Kontrollgruppe) sein, weil dann eine vollständige oder zumindest wesentliche Abweichung vorliegen würde. Almirall Hermal ging stets und geht weiter davon aus, dass die Abweichung „in Teilen“ in der Anzahl der Vortherapien und der verwendeten Wirkstoffen besteht (das würde „in Teilen“ erklären).

Im Rahmen der Mitberatung nach § 10 AM-NutzenV führt das IQWiG umfangreich aus, welche Details in der

Darstellung einzelner Studien zu ändern wären.

IQWiG: „Sofern im überarbeiteten Dossier die vom G-BA genannte zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt wird, wird empfohlen, in den Tabellen 4-6 und / oder 4-7 die Angaben zur Vortherapie dahingehend zu ergänzen, ob mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche erfolgt sind, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden.“ (S. 43)

An dieser Stelle beschreibt das IQWiG, wie der aus seiner Sicht bestehende Mangel hinsichtlich der Vergleichstherapie geheilt werden kann: mit einer Subgruppenauswertung der Patienten, die mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche wie beschrieben erhalten haben.

Auf S. 61 stellt das IQWiG beispielsweise fest, dass eine stichhaltige Begründung für die Nichtdurchführung einer Meta-Analyse zum Endpunkt Schwerwiegende UE fehlen würde. Genauso erfolgt auf S. 61 der „Hinweis: Es ist zu prüfen, ob im überarbeiteten Dossier ggf. Subgruppenanalysen z.B. für die Merkmale Alter und Geschlecht sinnvoll wären.“

Ein fehlender indirekter Vergleich wird in diesem Zusammenhang nicht als offensichtlicher Mangel empfunden – zumindest stellt das IQWiG an der entsprechenden Stelle seines Gutachtens (S. 36) hierzu nichts fest.

Diese Anmerkungen bzw. geforderten Analysen sind nämlich nur dann sinnvoll bzw. zweckmäßig, wenn entweder die von Almirall Hermal gewählte Vergleichstherapie den Anforderungen des G-BA entspricht oder die von Almirall

Hiermal vorgebrachte Begründung als ausreichend angesehen wird um die Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigen zu können. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass das IQWiG im Rahmen der Mitberatung auch nicht einen fehlenden indirekten Vergleich bemängelte. Ein solcher indirekter Vergleich wäre angesichts der später als fehlend bemängelten, weiteren Optimierung der Standardtherapie zwingend erforderlich gewesen. Die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen der Mitberatung einen solchen Mangel nicht feststellte, bestätigt nochmals, dass die im Rahmen der Mitberatung angemerkten Mängel nicht dem grundsätzlichen Design der Studien geschuldet sind sondern nur der Datenauswertung. Andernfalls kann die Anforderung des IQWiG nicht erfüllt werden und ist damit irreführend.

In seiner Nutzenbewertung [14] argumentiert das IQWiG nun, dass alle Studien mit THC:CBD 1:1 im Vergleichsarm ein für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V ungeeignetes Design aufweisen. Hierbei hätte es sich um einen offensichtlichen Mangel gehandelt, auf den in den Beratungen hätte hingewiesen werden müssen. Daher spricht auch das Beratungsverfahren gegen die Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG. Das IQWiG wollte auch nicht etwa bewusst von der Vergleichstherapie des G-BA abweichen (vgl. S. 7 des Berichts), sondern sieht sich zu Unrecht in Einklang mit der Festlegung durch den G-BA. Tatsächlich hat das IQWiG hier aber eine neue zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und dadurch beurteilungsfehlerhaft entschieden.[13]

	<p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dossierbewertung des IQWiG ist entsprechend zu modifizieren.</p>	
	<p>2. Das IQWiG legt in seiner Stellungnahme ein anderes als das zugelassene Anwendungsgebiet zugrunde.</p> <p>IQWiG: „Darüber hinaus ist zu beachten, dass THC/CBD als Option für Patienten zugelassen ist, die nicht angemessen eingestellt sind“ ([14] S. 10f.)</p> <p>Diese Aussage des IQWiG ist nicht korrekt. Sativex® ist zugelassen für Patienten, „die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben“.</p> <p>„Nicht angemessen angesprochen“ ist nicht gleich „nicht angemessen eingestellt“. Während bei „nicht angemessener Einstellung“ noch Optimierungsmöglichkeiten hinsichtlich der Therapie bestehen, hat „nicht angemessenes Ansprechen“ allein mit der unzureichenden therapeutischen Wirkung auf den Patienten zu tun. Setzt man den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Baclofen („[...] niedrigste optimal wirksame Dosis [...]“) und Tizanidin („ Die Dosis sollte gemäß den Bedürfnissen der einzelnen Patienten vorsichtig gesteigert werden [...]“) laut Fachinformation voraus, sind diese Patienten sehr wohl angemessen (und optimiert) eingestellt, jedoch spricht die jeweils individuelle Therapie nicht angemessen an.</p> <p>Begründung:</p>	<p>siehe Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.</p>

	<p>Hierin liegt das zentrale Missverständnis des IQWiG. Die in die Zulassungsstudien zu THC:CBD 1:1 (insbesondere die Studie GWSP0604) eingeschlossenen Patienten sind angemessen eingestellt, haben aber nicht angemessen angesprochen. Dies wurde auch von der Zulassungsbehörde im Scientific Advice bestätigt [17].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der korrekte Zulassungstext ist zu zitieren. Die auf der nicht korrekten Interpretation der tatsächlichen Zulassung von Sativex[®] basierende Bewertung ist zu korrigieren.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>3. Die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie lässt sich nicht aus den Kriterien 1 – 5 aus dem 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 Satz 2 der VerfO ableiten und deckt zudem nicht das gesamte Anwendungsgebiet von THC:CBD 1:1 ab.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird wie folgt vom G-BA festgelegt: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet ‚Spastik bei Multipler Sklerose‘ ist die 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</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

<p>Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.“ ([3] S. 3)</p> <p>Die Festsetzung des G-BA ist wie folgt zu verstehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist die optimierte Standardtherapie mit einem für die antispastische Therapie zugelassenen Wirkstoff. 2. Die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht sich auf Patienten mit zwei vorangegangenen Therapieversuchen, davon mindestens ein Therapieversuch mit Baclofen oder Tizanidin. <p>Zur optimierten Standardtherapie führt der G-BA weiter aus: „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 maximalen Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten.“ ([3] S. 5)</p> <p>Begründung:</p> <p>In seinem Beratungsgespräch vom April 2011 begründet der G-BA die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie unter Anwendung der Kriterien 1 – 5 aus dem 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 Satz 2 der VerfO [3]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „Der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft. Für das Anwendungsgebiet ‚Spastik bei Multipler Sklerose‘ sind aktuell Fertigarzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Baclofen, Tizanidin. Für das Anwendungsgebiet ‚Spastik bei neurologischer 	<p>Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
---	---

Grunderkrankung' sind aktuell Fertigarzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Botulinum-Toxin (eingeschränkt), Dantrolen, Pridinolmesilat, Tetrazepam, Tolperison.“

2. „Eine nicht-medikamentöse Behandlung wie z.B. die Physiotherapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.“

3. „Zu den unter 1. aufgelisteten Wirkstoffen liegen bezogen auf das antragsrelevante Anwendungsgebiet keine Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum patientenrelevanten Nutzen vor.“

4. „Der Unterausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die Evidenz in den relevanten Arzneimitteltherapien verschafft. Aktuell liegen für Baclofen und Tizanidin eine vergleichbare Evidenz in dem für die zweckmäßige Vergleichstherapie maßgeblichen Anwendungsgebiet ‚Spastik bei Multipler Sklerose‘ vor.“

5. „Sowohl Baclofen als auch Tizanidin unterliegen der Festbetragsregelung in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe der Stufe 2.“

Fazit: In der Anwendung der Kriterien 1 – 5 (und nur die sind für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant) lassen sich nach den Ausführungen des G-BA Aussagen zu den einzusetzenden Wirkstoffen ableiten – konkret zu Baclofen und Tizanidin. Aussagen auf eine irgendwie geartete Optimierung oder zu Anzahl und Art von Therapieversuchen werden nicht gemacht. Auch von Almirall Hermal recherchierte einschlägige

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.

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.

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 Thermo-therapie (Wärme/Kälte-

deutschsprachigen Leitlinien [6-8] geben weder einen Hinweis auf eine zusätzlich optimierte Standardtherapie noch auf ein quantitatives Minimum an Therapieversuchen. Auch die gerade erschienene neue Deutsche Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose“ [9] führt keine optimierte Standardtherapie auf. Die vom G-BA bei der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemachten Einschränkungen auf eine optimierte Standardtherapie sowie mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche lassen sich nicht aus den vom G-BA vorgetragenen Kriterien ableiten.

Die einzige Quelle, aus der sich eine Optimierung ableiten ließe, sind die jeweiligen Fachinformationen, also Kriterium 1. Auch wenn vom G-BA nicht explizit aufgeführt, heißt es dort zu oralem Baclofen: „Die Therapie sollte immer mit einer niedrigen Dosierung einschleichend begonnen werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die niedrigste optimal wirksame Dosis wird empfohlen. Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln.“ [4] bzw. zu Tizanidin: „Die Wirkung von Tizanidin auf die Spastik ist innerhalb 2 – 3 Stunden nach der Einnahme am größten und es hat eine relativ kurze Wirkungsdauer. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Einnahme sollten daher individuell angepasst werden, und Tizanidin sollte entsprechend den Bedürfnissen des Patienten in mehreren Einzeldosen, bis zu 3 – 4mal täglich eingenommen werden. Es gibt beträchtliche Unterschiede

Therapie). Diese haben zum einen jedoch keine Empfehlung als alleinige Therapieform, zum anderen fehlen kontrollierte Studien zur Wirksamkeit^{5,6}. 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

⁵ DGN Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie- Therapie des spastischen Syndroms; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008.

⁶ Khan F. et al., Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Sys Rev 2007

im Ansprechen einzelner Patienten, so dass eine vorsichtige Doseinstellung erforderlich ist. Es sollte darauf geachtet werden, die Dosis, die die gewünschte therapeutische Wirkung hat, nicht zu überschreiten.

Üblicherweise wird mit einer Anfangsdosis von 2 mg begonnen, die in maximal halbwochentlichen Schritten um jeweils 2 mg erhöht werden kann. Der optimale therapeutische Effekt wird in der Regel mit einer Tagesdosis zwischen 12 und 24 mg erreicht, die in 3 oder 4 gleich großen Dosen eingenommen wird.“ [5]

Vor diesem Hintergrund ist daher die einzige belegte Optimierung der Therapie diejenige, die sich aus der Fachinformation der jeweiligen Produkte ableitet. Diese ist aufgrund der Zulassung dieser Wirkstoffe schon bei jeder Einstellung auf die Therapie durchzuführen.

Die Mindestvoraussetzung der vom G-BA vorgegeben Anzahl der Therapieversuche erklärt sich allenfalls aus dem zum Zeitpunkt der Beratungsanforderung bekanntem (vorläufigen) Anwendungsgebiet: „Sativex® wird indiziert als Zusatzbehandlung für eine Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf andere anti-spastische Medikamente [Plural!] angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.“ [10]

Tatsächlich ist THC:CBD 1:1 mit folgender Indikation zugelassen [18]: „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

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 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 Tiazanidin 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.

Aus den vorliegenden Daten ist nicht ersichtlich, wie groß der Patientenanteil ist, der bereits vor Studienbeginn eine Optimierung der Standardtherapie erfahren hat. 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.

Arzneimitteltherapie [Singular!] angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.“

Die für die Wahl der Vergleichstherapie relevanten Änderungen im Zulassungstext sind unterstrichen. Ursache für die Textabweichungen ist, dass das Beratungsgespräch auf der Grundlage des Entwurfs der Fachinformation erfolgte, nicht mit dem danach vom BfArM festgelegten, endgültigen Text [18].

Zu beachten ist hierbei, dass Sativex® für Patienten mit mindestens einer Vortherapie zugelassen ist, nicht – wie im Entwurf – für Patienten mit mehreren Vortherapien. Insofern entfällt die Grundlage für die vom G-BA gemachte Einschränkung auf mindestens „zwei vorangegangene Therapieversuche“.

Andernfalls ist die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht auf das gesamte Anwendungsgebiet von THC:CBD 1:1 anwendbar. Das Anwendungsgebiet von THC:CBD 1:1 ist durch die Zulassung festgelegt als „Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben“. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie deckt nur einen Teil des Anwendungsgebietes (mehr als ein Therapieversuch) ab. Zur Beantwortung dieser Frage legt der pU eine Auswertung einer Subgruppe der entsprechenden Patienten aus mit dem Dossier eingereichten Daten vor.[11, 12] Für den anderen Teil des Anwendungsgebietes – nämlich: „ein Therapieversuch“ –

Der Begründung des pharmazeutischen Unternehmers, die Abweichung beziehe sich auf die Zulassung des Arzneimittels Sativex, wonach die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie ausreiche, vermag der G-BA nicht zu folgen. Gemäß der Zulassung wird nicht die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie gefordert, sondern explizit eine „Arzneimittel-Therapie“. Das Wort „eine“ ist in diesem Zusammenhang ersichtlich nicht als Zahlwort zu verstehen, sondern wird in seiner Bedeutung als unbestimmter Artikel verwendet. Das ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des Begriffs, der Bezug nimmt auf den Begriff „Arzneimittel-Therapie“. 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.

	<p>hat der G-BA damit keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wird dahingehend konkretisiert, dass unter der „optimierten Standardtherapie“ die in der Zulassung von Baclofen, Tizanidin und anderen antispastischen Arzneimitteln vorgeschriebene Optimierung verstanden wird.</p> <p>Der Geltungsbereich (Satz 2) der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird geändert von „mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche“ in „mindestens ein vorangegangener Therapieversuch“.</p>	<p>Der G-BA ist der Auffassung, dass bei dem vorliegenden Krankheitsbild und –stadium der Multiplen Sklerose aufgrund der langen Erkrankungs- sowie 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 „<i>stabiler Krankheitsverlauf über mindestens 3 Monate vor Studienstart</i>“ sowie „<i>stabiles Behandlungsregime der antispastischen Medikation über mindestens 30 Tage vor Studienbeginn</i> [...]“ 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</p>
--	---	--

		<p>antispastischen Vortherapie gegeben war.</p> <p>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.</p>
	<p>Stellungnahme:</p> <p>4. Die von Almirall Hermal im Dossier dargestellten Studien (GWMS0001, GWMS0106, GWCL0403, GWSP0604 und ARA2009) erfüllen alle die vom G-BA formulierte Voraussetzung hinsichtlich der optimierten Standardtherapie.</p> <p>G-BA: „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 maximalen Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten. Diese Formulierung ist nicht abschließend.“ ([3] S. 5)</p> <p>Begründung:</p> <p>Mit der optimierten Standardtherapie bezieht sich der G-BA auf die im Rahmen der Zulassung von Baclofen, Tizanidin und anderen antispastischen Wirkstoffen vorgeschriebene optimale Dosis, die zu Beginn der Therapie im Rahmen</p>	<p>Die Studie GWSP0604 ist die einzige vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegte Studie, bei der ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Sativex[®] durchgeführt wurde und die zulässige Gesamt-Tagesdosis gemäß Fachinformation nicht überschritten wurde. Es handelt somit um die einzige Studie, bei der zulassungskonformer Einsatz von Sativex[®] stattfand.</p> <p>Siehe Ausführungen zu 1. und 3. der allgemeinen Aspekte der Stellungnahme.</p>

einer einschleichenden Dosierung ermittelt wird. Die in die Zulassungsstudien für THC:CBD 1:1 eingeschlossenen Patienten waren bereits zu Studienbeginn zulassungsgerecht, d.h. optimal hinsichtlich Wirkstoff und Dosis des jeweiligen Arzneimittels eingestellt. Nur die bereits optimierte Dosiseinstellung erlaubt eine individuelle und über den Studienzeitraum konstante Erhaltungsdosis. Dies war über die Einschlusskriterien der Studien von Almirall Hermal gewährleistet.

Beispielhaft hierzu werden die Einschlusskriterien der Studie GWSP0604 zitiert:

E6: "Had spasticity due to MS of at least three months duration, which was not wholly relieved with current anti-spasticity therapy, and which was expected to remain stable for the duration of the study." – deutsche Übersetzung:

Patienten mit Spastik aufgrund von MS, die mit den herkömmlichen antispastischen Therapien nicht gelindert werden kann. Die antispastische Therapie sollte während der Dauer der Studie stabil gehalten werden.

E7: "Fulfilled at least one of the two criteria below. Subjects had either to be:

- Currently established on a regular dose of anti-spasticity therapy, or
- Previously tried and failed, or could not tolerate suitable anti-spasticity therapy"

Deutsche Übersetzung: Es wurden mindestens einer der beiden unten aufgeführten Kriterien erfüllt. Die Patienten:

- waren entweder auf einer regelgerechte (im Sinne der Zulassung) Dosis einer antispastischen Therapie eingestellt
- hatten im Vorfeld Therapien ausprobiert und sind

gescheitert oder sie konnten eine geeignete antispastische Therapie nicht vertragen.

E8: "Were currently receiving a stable regimen (for at least 30 days prior to study entry) of all medications that may have had an effect on spasticity and were willing to maintain this for the duration of the study." – deutsche Übersetzung: Patienten erhielten eine stabile Therapie (für mindestens 30 Tage vor Studieneintritt) für alle Medikamente, die eine Wirkung auf die Spastik haben, und die Patienten waren gewillt, diese Therapie während der Studie beizubehalten

Fast alle Patienten werden bei Einschluss in die Studie mit antispastischen Wirkstoffen behandelt und unter Verwendung der vom G-BA festgesetzten Wirkstoffe optimal eingestellt. Es handelt sich ausschließlich um Patienten, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Medikation angesprochen haben und schon mehrere Jahre an Spastik litten. Gerade die Weiterbehandlung der Patienten im Rahmen der Studie stellt die optimierte Standardtherapie im Kontrollarm sicher. Der Kontrollarm in den Studien GWMS0001, GWMS0106, GWCL0403, GWSP0604 und ARA2009 erfüllt also die vom G-BA formulierte Voraussetzung hinsichtlich der optimierten Standardtherapie.

Vorgeschlagene Änderung:

Das IQWiG ist in seiner Nutzenbewertung an die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit an die Auslegung der „optimierten Standardtherapie“, entsprechend der jeweiligen Fachinformation gebunden.

	<p>Anderslautende Abschnitte in der Dossierbewertung des IQWiG sind entsprechend abzuändern.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>5. Die Anforderung von mehr als einer antispastischen Vortherapie lässt sich aus der Fachinformation von Sativex® nicht ableiten.</p> <p>IQWiG: „Im Zulassungstext wird nicht die Behandlung mit einem einzigen anderen antispastischen Arzneimittel als Vortherapie gefordert, sondern explizit der Begriff „Arzneimitteltherapie“ verwendet.“ ([14] S. 12)</p> <p>IQWiG: „So ist THC/CBD gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation „nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die mangelhaft auf andere Anti-Spastik-Medikamente angesprochen haben“. ([14] S. 12)</p> <p>IQWiG: „Für die Behandlung der Spastik aufgrund von MS stehen derzeit mehrere Optionen zur Verfügung, für die Evidenz vorliegt. In Anbetracht dessen ist die Festlegung des G-BA, dass mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche mit optimiert eingesetzten oralen Spasmolytika erfolgt sein müssen, sinnvoll.“ ([14] S. 12)</p> <p>Begründung:</p> <p>Begrifflich lassen sich „Arzneimitteltherapie“ und</p>	<p>Der Begründung des pharmazeutischen Unternehmers, die Abweichung beziehe sich auf die Zulassung des Arzneimittels Sativex, wonach die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie ausreiche, vermag der G-BA nicht zu folgen. Gemäß der Zulassung wird nicht die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie gefordert, sondern explizit eine „Arzneimittel-Therapie“. Das Wort „eine“ ist in diesem Zusammenhang ersichtlich nicht als Zahlwort zu verstehen, sondern wird in seiner Bedeutung als unbestimmter Artikel verwendet. Das ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des Begriffs, der Bezug nimmt auf den Begriff „Arzneimittel-Therapie“. Der Begriff „Arzneimittel-Therapie“ impliziert, dass die Vortherapie als Durchführung eines Therapieregimes mit mehreren Arzneimitteln, und nicht als Behandlung mit einem einzelnen anti-spastischen Wirkstoff, anzusehen ist.</p>

„Arzneimitteltherapien“ unterscheiden. In der Fachinformation heißt es: „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.“ Dieser Text wurde durch das BfArM als Zulassungsbehörde explizit im Juni so festgelegt.

Der Begriff „Arzneimitteltherapie“ wurde offensichtlich bewusst gewählt. Arzneimitteltherapie meint eine Therapie, legt jedoch nicht die Zahl der eingesetzten Wirkstoffe fest. Dieser Begriff umfasst also Mono- wie auch Kombinationstherapien.

Der vom IQWiG aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation zitierte Satz ([14], S. 12) ist nicht als Bestandteil des zugelassenen Anwendungsgebiet zu verstehen und damit auch nicht zu verwechseln. So wird in diesem Satz beispielsweise auch nicht auf die zugrundeliegende Grunderkrankung hingewiesen. Das Anwendungsgebiet ist in Abschnitt 4.1 abschließend geregelt. Das geht schon aus dem Titel dieses Abschnitts hervor. Ein Verweis auf andere Abschnitte erfolgt in 4.1 nicht.

Wie noch an anderer Stelle ausgeführt (und auch vom IQWiG bestätigt) wird, ist es „richtig, dass Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer möglicherweise eine höhere Anzahl an Optimierungsversuchen erfahren haben als am Anfangsstadium der Behandlung“ ([14], S. 11). Bei einer durchschnittlichen Dauer der Spastikerkrankung von

7,4 Jahren (GWSP0604, [2], Tabelle 4-8) haben Patienten im Falle eines mangelhaften Ansprechens in der Regel mehr als nur einen Therapieversuch durchlaufen. Konsequenterweise stellt das IQWiG daher auch fest: „Die Annahme, dass 100 % der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik medikamentöse Therapieversuche unternommen haben, erscheint plausibel.“ ([14], S. 29)

Aus der Anzahl evidenzbasiert verfügbarer Therapieoptionen lässt sich keine Mindestanzahl erforderlicher Therapieversuche im Rahmen der Nutzenbewertung ableiten. Diese Einschätzung des IQWiG kann somit nicht geteilt werden, da es dazu keinerlei medizinische Evidenz gibt und diese Forderung des IQWiG somit eine nicht belegbare Einzelmeinung darstellt. Zudem weicht sie von der bisherigen Praxis des G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen anderer Entscheidungen zu § 35a SGB V ab, so z.B. zu Linagliptin (Diabetes Mellitus Typ 2) [19], Aliskiren/Amlodipin (Hypertonie) [20] und Fingolimod (Multiple Sklerose) [21]. Bei allen drei Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen stehen derzeit jeweils mehrere Optionen zur Verfügung, ohne dass der G-BA in diesen Fällen eine Mindestanzahl an Therapieversuchen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert oder das IQWiG dies eigenständig gefordert hätte.

Vorgeschlagene Änderung:

Alle Studien von Almirall Hermal erfüllen die Anforderung hinsichtlich der Anzahl der Vergleichstherapien.

Stellungnahme:

6. In den von Almirall Hermal eingeschlossenen Studien waren die Patienten austerapiert, d.h. sie wurden seit Jahren (durchschnittlich 7,4 Jahre in Studie GWSP0604) mit antispastischen Arzneimitteln behandelt und wiesen trotz stabiler Therapie (also optimierter Dosis im Sinne der jeweiligen Zulassung) mittelschwere bis schwere Spastik auf. Eine darüber hinausgehende Behandlung wäre keine zweckmäßige Vergleichstherapie und im Rahmen der GKV nicht zu erstatten.

IQWiG: „Legt man die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU zugrunde, müssten Studien durchgeführt werden, in denen für die eingeschlossenen Patienten (mit bestehender Spastik) nachweislich keine weiteren Optimierungsmöglichkeiten der Therapie (außer THC/CBD) bestehen. Diese Situation ist in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Bandbreite an Optimierungsmöglichkeiten unrealistisch.“ ([14], S. 11)

IQWiG: „So stehen neben Baclofen und Tizanidin, die speziell zur Behandlung der Spastik aufgrund von MS zugelassen sind, weitere Wirkstoffe zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zur Verfügung. Zudem kann die Optimierung der Therapie nicht allein durch die Art des eingesetzten Arzneimittels erfolgen, sondern z. B. auch durch Dosiserhöhungen oder die Kombination verschiedener Arzneimittel erreicht werden.“ ([14], S. 11)

IQWiG: „Der pU weicht von der zweckmäßigen

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.

Aufgrund der langen Erkrankungs- sowie Behandlungsdauer ist jedoch anzunehmen, dass 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.

<p>Vergleichstherapie des G-BA ab.“ ([14], S. 4)</p> <p>IQWiG: „In den vom pU eingeschlossenen Studien waren die Patienten angehalten, die bisher erhaltene Vortherapie im Verlauf der Studie unverändert fortzuführen. Dieses Vorgehen wurde in den Studien nicht primär gewählt, weil keine weiteren Optimierungen möglich waren.“ ([14], S. 11)</p> <p>IQWiG: „allein aufgrund der Dauer der Behandlung kann aber nicht per se darauf geschlossen werden, dass der Patient unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Therapieoptimierungen an seine spezifischen Anforderungen angepasst und somit optimiert ist.“ ([14], S. 11)</p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG stellt zutreffend fest, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat ([14], S. 9). Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die „optimierte Standardtherapie“ festgelegt. Im Gegensatz dazu fordert das IQWiG eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie, nämlich eine „weiter zu optimierende Standardtherapie“, auch wenn es dies nicht so bezeichnet, sondern nur grafisch darstellt.</p> <p>Wäre eine derartige Interpretationsmöglichkeit vom G-BA beabsichtigt gewesen, hätte der G-BA dies in Satz 1 oder Satz 2 deutlich machen können, z.B. durch die Bezeichnung als „weiter zu optimierende Standardtherapie“ in Satz 1 oder durch die Bezeichnung „Unabhängig davon sollen mindestens (...)“. Beides hat der G-BA unterlassen.</p> <p>Nach Ansicht des IQWiG stehen drei</p>	<p>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 maximalen Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten. Diese Formulierung ist nicht abschließend. Bei dem vorliegenden Krankheitsbild und –stadium der Multiplen Sklerose ist aufgrund der langen Erkrankungs- sowie anti-spastischen Vorbehandlungsdauer davon auszugehen, dass 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 „<i>stabiler Krankheitsverlauf über mindestens 3 Monate vor Studienstart</i>“ sowie „<i>stabiles Behandlungsregime der</i></p>
---	--

<p>Optimierungsmöglichkeiten zur Verfügung: Art des Wirkstoffs, Dosis, Wirkstoffkombination. Eine Optimierung nach Art des Wirkstoffs bzw. Wirkstoffkombination wird bei dem vorliegenden Patientenklimentel auch vom IQWiG nicht in Frage gestellt. So heißt es auf S. 29: „Die Annahme, dass 100 % der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik medikamentöse Therapieversuche unternommen haben, erscheint plausibel.“ Und eine Optimierung nach Dosis (einschleichende Dosierung und Dosissteigerung bis zur maximalen Wirkung bei gleichzeitig noch akzeptablen Nebenwirkungen) ist durch die Zulassung der antispastischen Arzneimittel verpflichtend vorgesehen. Die Patienten, die in den Studien eingeschlossen wurden, wurden in der Vortherapie zulassungskonform behandelt.</p> <p>Damit stellt sich die Frage, welche Optimierungsmöglichkeiten das IQWiG bei diesen Patienten noch sieht. Eine rein kombinatorische Betrachtung – wie vom IQWiG suggeriert – scheint theoretisch einleuchtend. Bei 8 Wirkstoffen und geschätzt 4 Dosierungshöhen ergeben sich in der Monotherapie 32 Kombinationsmöglichkeiten. Betrachtet man (neben der Monotherapie) zusätzlich die Möglichkeit der Kombination mit einem weiteren antispastisch wirkendem Arzneimittel, dann ergeben sich $32 * (28 + 1)$, d.h. 928 Kombinationsmöglichkeiten. Wird jede dieser 928 Therapiemöglichkeiten jeweils nur eine Woche getestet, müsste ein Patient mit mittelschwerer bis schwerer Spastik 20 Jahre mit seiner Erkrankung leben, um alle vermeintlich zur Verfügung stehenden Therapieoptimierungen ausgeschöpft zu haben.</p> <p>Ethisch, ökonomisch und sozialrechtlich scheint eine solche</p>	<p><i>antispastischen Medikation über mindestens 30 Tage vor Studienbeginn [...]</i>“ darauf zu schließen, dass Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden, die bereits eine individuelle Optimierung des anti-spastischen therapeutischen Gesamtkonzeptes erfahren haben.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten ist jedoch 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.</p>
---	--

Vorgabe mit bis zu 20 Jahren fortgesetzten Therapieversuchen nicht akzeptabel. Aber auch aus praktischen Gründen ist ein solches Design nicht realisierbar, „da eine zu große Anzahl von Kombinations-Elementen bzgl. der Medikamente und deren Dosierungen besteht“ [22].

§ 6 Absatz 2 der AM-NutzenV bestimmt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Vergleichstherapie sein muss (§ 12 SGB V). Die Zweckmäßigkeit einer Behandlung ist gegeben, wenn die Leistung auf ein Behandlungsziel objektiv ausgerichtet und hinreichend wirksam ist (BSGE 52,70 – Reittherapie; BSGE 70,24, 26 ff. – Ney-Tumoren). Nur in diesem Rahmen ist die zweckmäßige Vergleichstherapie auch erstattungsfähig. Eine über die im Rahmen der Zulassung der eingesetzten Arzneimittel hinausgehende „Optimierung“ würde aber damit über eine i.S.d. § 12 SGB V zweckmäßige Therapie hinausgehen und wäre damit auch nicht erstattungsfähig.

Tatsächlich gibt es für ein solches kombinatorisches Therapieverständnis keine entsprechende medizinische Empfehlung. Es ist daher nicht nachvollziehbar, aus welchem Grund das IQWiG ein solches Vorgehen vorschlägt. Zudem steht nur für zwei Wirkstoffe eine entsprechende Evidenz im Sinne von RCTs zur Verfügung (Baclofen, Tizanidin). Und für eine Kombination von antispastischen Wirkstoffen findet sich weder in den einschlägigen Fachinformationen [4, 5] noch in den Leitlinien [6-9] eine Evidenz. Für eine evidenzbasierte Therapie ist die Bandbreite daher deutlich eingeschränkt. Schließlich ist die

Entscheidung über die Ausschöpfung der Optimierungsmöglichkeiten primär eine klinische, nicht eine kombinatorische.

Hieraus wird ersichtlich, dass eine Ausschöpfung aller nach den Regeln der Kombinatorik zur Verfügung stehenden Möglichkeiten nicht realistisch ist. Damit ist die Aussage des IQWiG, ein Fehlen weiterer Optimierungsmöglichkeiten (außer THC:CBD 1:1) sein unrealistisch, nicht begründet. „Richtig ist vielmehr, dass man davon ausgehen muss, dass die vortherapierten Patienten üblicherweise ein realistisches Optimum erreicht haben und eine weitere Optimierung während dieser Studienphase nicht mehr notwendig und sinnvoll.“ [22]

Aber auch die zugrundeliegende Annahme des IQWiG ist zweifelhaft. Das IQWiG unterstellt, dass die Therapie bisher nicht optimiert erfolgte. Der zulassungsgerechte Einsatz von Baclofen und Tizanidin ist immer eine optimierte Therapie; ein Einsatz ohne Optimierung ist nicht zugelassen.

Nach Zulassung ist die Dosierung von Baclofen („Einleitend werden täglich 15 mg Baclofen, vorzugsweise verteilt auf 2 – 4 Einzeldosen, gegeben. Steigerungen der Tagesdosis um 5 – 15 mg sollen frühestens jeden 3. Tag erfolgen, bis zum Erreichen der optimalen Tagesdosis. Diese liegt gewöhnlich bei 30–75 mg/Tag und wird auf 2–4 Einzelgaben verteilt.“) und Tizanidin („Üblicherweise wird mit einer Anfangsdosis von 2 mg begonnen, die in maximal halbwochentlichen Schritten um jeweils 2 mg erhöht werden kann. Der optimale therapeutische Effekt wird in der Regel mit einer Tagesdosis zwischen 12 und 24 mg erreicht, die in 3 oder 4 gleich großen Dosen eingenommen wird.“) jeweils zu Beginn der Therapie zu optimieren.

Aber für genau solche Patienten, für die bereits eine optimale Dosierung gefunden wurde, fordert das IQWiG eine weitere Optimierung im Kontrollarm.

Zwischen der vom IQWiG zugrunde gelegten Vergleichstherapie und der von Almirall Hermal verwendeten Vergleichstherapie besteht jedoch empirisch dann kein Unterschied, wenn die vom IQWiG geforderte Optimierung entfallen kann, weil der Patient schon optimiert ist und dennoch nicht angemessen auf die antispastische Therapie anspricht. Genau dieses wurde von den Zulassungsbehörden im Rahmen des Scientific Advice bzw. der Scientific Discussion bestätigt, indem sie den hohen „unmet medical need“ in der Zielpopulation der Studie feststellten [1, 17].

Der hohe „medical need“ lässt sich beispielhaft an den ersten 10 in der im Jahr 2008 begonnenen Studie GWSP0604 randomisierten Patienten illustrieren. Diese werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt, um zu zeigen, dass die Patienten schon über einen langen Zeitraum an Spastik leiden und schon mehrere Therapien versucht haben: Die Angaben zu diesen und allen weiteren Patienten sind dem Appendix 2 der Studie GWSP0604 entnommen, der in Modul 5 des Dossiers beigelegt war:

Patient (aus Studie GWSP0604)	Erkrankung	Aktuelle Therapie	Frühere Therapie
72807 [THC]	14,5 Jahre Spastik, EDSS 8,0, NRS 5	Gabapentin 100mg PO TID (seit 1998), Baclofen 20 mg PO OD (seit 1998),	

		Tizanidin 4 mg PO OD (seit 2007)	
72810 [Pbo]	4,7 Jahre Spastik, EDSS 7,0, NRS 5	Baclofen 10 mg PO OD (seit 2006), Gabapentin 600mg PO QID (seit 2008)	
71702 [THC]	24,4 Jahre Spastik, EDSS 7,0, NRS 5	Diazepam 5 mg PO BID (seit 2004), Baclofen, 10 mg PO TID (seit 2004), Gabapentin, 80 mg PO TID (seit 2005)	
71706 [Pbo]	12,5 Jahre Spastik, EDSS 6,0, NRS 5	Baclofen, 10 mg PO TID (seit 2005), Amitriptylin 30 mg PO OD (seit 2008)	
72404 [THC]	12,4 Jahre Spastik, EDSS 6,0, NRS 6	Clonazepam, 0,5 mg PO OD (seit 1998), Gabapentin 300 mg PO TDS (seit 2002)	Baclofen, Tizanidin
72408 [THC]	3,4 Jahre Spastik, EDSS 5,5, NRS 4	Baclofen 10 mg PO OD (seit 2007)	
72412 [Pbo]	3,5 Jahre Spastik, EDSS 6,5, NRS 9	Tizanidin, 2 mg PO TDS (seit 2008)	Baclofen, Diazepam
72415 [Pbo]	30,6 Jahre Spastik, EDSS 6,5, NRS 7	Baclofen, 15 mg PO BD (seit 2003), Baclofen 10 mg PO OD (seit 2003), Clonazepam, 0,35 mg PO OD (seit 2008)	Diazepam

72417 [Pbo]	4,6 Jahre Spastik, EDSS 6,5, NRS 4	Baclofen 10 mg PO TDS (seit 2004)	Gabapentin	
71801 [THC]	2,2 Jahre Spastik, EDSS 6,5, NRS 5	Pregabalin, 25mg oral TDS (seit 2006)	Tizanidin	
<p>Schließlich wäre es auch nicht möglich, mit einem vom IQWiG geforderten Studiendesign eine Zulassung zu erhalten. Einen aktiven Komparator gibt es nicht und eine weitere Optimierung ist aufgrund der schon erfolgten Optimierung schon logisch nicht möglich. So stellt die Zulassungsbehörde MHRA in diesem Zusammenhang auch eindeutig fest: „Where available comparisons with an active comparator are also very helpful in showing clinical relevance although no suitable comparator of established efficacy in the spasticity add on indication is available”.[1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vom IQWiG vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie ist zu streichen und durch die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie zu ersetzen.</p>				<p>Abweichend von der Nutzenbewertung des IQWiG 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</p>

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.

	<p>Stellungnahme:</p> <p>7. Die vom IQWiG vorgeschlagenen Optimierungsmöglichkeiten bestehen nicht, da die Therapieregime – wie in den Fachinformationen von Baclofen und Tizanidin festgelegt – optimiert sind. Damit ist das vom IQWiG geforderte Untersuchungsdesign nicht erfüllbar.</p> <p>IQWiG: „Zur Untersuchung des Zusatznutzens von THC/CBD im Vergleich zur optimierten Standardtherapie (wie vom G-BA festgelegt) müsste ein Studiendesign gewählt werden, bei dem die unzureichende antispastische Arzneimitteltherapie entweder durch THC/CBD (Testgruppe) oder alternative Optimierungsmöglichkeiten (Kontrollgruppe) optimiert wird.“ ([14], S. 23)</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Zulassungsbehörde MHRA führt im Rahmen ihrer wissenschaftlichen Bewertung (“Scientific Discussion”) aus: “This inclusion criterion [average NRS \geq 4] is satisfactory as it represents a population with a degree of spasticity that is of at least moderate severity and likely to be disabling despite conventional treatment and for whom there is therefore an unmet clinical need.” ([1], S. 63)</p>	<p>Siehe Ausführungen zu 6. der allgemeinen Aspekte der Stellungnahme.</p>

	<p>Deutsche Übersetzung: Das Einschlusskriterium [NRS \geq 4] ist ausreichend, da es die Population beschreibt, die mindestens einen mittleren Spastikgrad aufweist und die trotz konventioneller Behandlung weiter durch die Spastik behindert sind und für die ein „unmet clinical need“ besteht.</p> <p>Und weiter: „It is accepted that currently available treatment for spasticity is limited, that spasticity continues to be responsible for substantial disability in MS patients with troublesome spasticity, despite maximal conventional treatment, and that there is therefore a clear unmet clinical need in these patients.“ ([1], S. 94)</p> <p>Deutsche Übersetzung: Es wird anerkannt, dass die derzeitig verfügbare Behandlung der Spastik beschränkt ist und dass die störende Spastik weiterhin für die erhebliche Behinderung der MS-Patienten verantwortlich ist, trotz maximaler konventioneller Behandlung. Und aus diesem Grund gibt es einen klaren „unmet clinical need“ für diese Patienten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vom IQWiG vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie ist zu streichen und durch die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie zu ersetzen.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>8. Almirall Hermal weicht in seinem Nutzendossier zu THC:CBD 1:1 nicht von der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Abweichungen bestehen lediglich zu der vom IQWiG geforderten weiteren</p>	<p>Siehe Ausführungen zu 6. der allgemeinen Aspekte der Stellungnahme.</p>

Optimierung.

IQWiG: „Zudem ist gemäß dem G-BA eine optimierte Standardtherapie durchzuführen, während vom Hersteller die Fortführung der Vortherapie genannt wird.“ ([15] S. 12)

IQWiG: „Die fortgeführte individuelle antispastische Therapie entspricht nicht der optimierten Standardtherapie.“ ([14] S. 6f.)

IQWiG: „Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab.“ ([14] S. 6f.)

Begründung:

„Abweichen“ würde voraussetzen, dass es mehr als Einzelfälle gibt, in denen Patienten nur die Voraussetzungen von Almirall Hermal, nicht aber die des G-BA erfüllen; gibt es dies nicht, so besteht kein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Das IQWiG bleibt einen solchen empirischen Nachweis (Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik und antispastischer Behandlung, die nicht mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche durchlaufen sind, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden) – mit Ausnahme der „zwei vorangegangenen Therapieversuche“ schuldig.

Zum Thema der „zwei vorangegangenen Therapieversuche“ reicht Almirall Hermal eine Subgruppenanalyse genau

In der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie haben 73 % der THC/CBD - Gruppe und 69 % der Patienten der Placebo –

<p>dieser Patienten nach. Die darin enthaltenen Patienten repräsentieren 73% der Patienten in der Verum- und 69% der Patienten in der Placebo-Gruppe und zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit wie in der Gesamtpopulation der Studie.</p> <p>Die fortgeführte individuelle Standardtherapie entspricht sehr wohl der vom G-BA als „optimierte Standardtherapie“ bezeichnetem Vorgehen. Wie schon ausgeführt sind beide Bezeichnungen (individuelle antispastische Therapie, optimierte Standardtherapie) schon aufgrund zulassungsrechtlicher Voraussetzungen inhaltsgleich. Bei bestimmungsmäßigem Gebrauch antispastischer Therapeutika kann es nach dem Verständnis von Almirall Hermal keinen Unterschied geben. Dies wurde im eingereichten Dossier auch so deutlich gemacht.</p> <p>Folgte man der Sichtweise des IQWiG, nach der ein solcher inhaltlicher Unterschied bestehen würde, dann bleibt unverständlich, wieso das IQWiG im Rahmen der Vorprüfung [15] zu einem anderen Ergebnis kommt als im Rahmen seiner Bewertung [14]. Insbesondere hat das IQWiG im Rahmen der Vorprüfung [15] an keiner Stelle deutlich gemacht, dass keine der vorgelegten Studien die Voraussetzungen erfüllen würden. Dabei waren die wesentlichen Eigenschaften der vorgelegten Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 des zur Prüfung nach § 10 AM-NutzenV vorgelegten Dossiers erkennbar und wurden auch vom IQWiG detailliert kommentiert. Ein derartiger offensichtlicher Mangel hätte also im Rahmen der Prüfung nach § 10 AM-NutzenV angemerkt werden müssen. Dies wird auch durch das vorliegende Rechtsgutachten der Kanzlei Sträter Rechtsanwälte bestätigt. [13]</p>	<p>Gruppe zwei vorangegangene Therapieversuche durchlaufen, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden. Damit waren in der Gesamtpopulation der Studie über 70 % der Patienten mit einer Vortherapie behandelt worden, die den Voraussetzungen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprachen. Dieser Sachverhalt, daß die überwiegende Mehrheit der Patienten zwei vorangegangene Therapieversuche mit verschiedenen Spasmolytika erhalten haben, rechtfertigt es, dass in der vorliegenden Bewertung die gesamte Studienpopulation der Nutzenbewertung zugrunde gelegt wird. Die nachgereichte Subgruppenanalyse hat somit keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
--	--

	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die entsprechenden Ausführungen des IQWiG in seiner Dossierbewertung [14] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie können nicht bei der Nutzenbewertung durch den G-BA verwendet werden.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>9. Das vom IQWiG geforderte Studiendesign verstößt gegen § 5 Absatz 3 AM-NutzenV.</p> <p>IQWiG: „Optimierung durch THC/CBD soll anderen verfügbaren Optimierungsmöglichkeiten gegenübergestellt werden.“ ([14], S. 10)</p> <p>IQWiG: „Keine der im Dossier des pU vorgelegten Studien wurde mit dem in Abbildung 2 beschriebenen Design durchgeführt.“ ([14], S. 23)</p> <p>IQWiG: „Studien, die auf der Grundlage einer unverändert fortgeführten Vortherapie die Gabe von THC/CBD mit einer Placebogabe vergleichen, sind demzufolge nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von THC/CBD zu treffen.“ ([14], S. 10)</p> <p>IQWiG: „Bei Einschluss dieses Patientenkollektivs in eine Studie ist es angebracht, eine Optimierung der Therapie in beiden Behandlungsgruppen zuzulassen, entweder durch die Gabe von THC/CBD oder durch die Optimierung der antispastischen Therapie ohne den Einsatz von THC/CBD.“ ([14], S. 11)</p>	<p>Siehe Ausführungen zu 6. der allgemeinen Aspekte der Stellungnahme.</p>

Begründung:

Das vom IQWiG geforderte Studiendesign ist nicht zur Zulassung von THC:CBD 1:1 geeignet, da sich hieraus der therapeutische Effekt von Sativex[®] nicht zeigen ließe. Auch ein indirekter Vergleich ist nicht möglich, da zur Durchführung desselben eine Studie benötigt werden würde, die nicht optimiert eingestellte Patienten (die es nach Zulassung der einzelnen antispastischen Medikamente gar nicht geben darf) in zwei Gruppen randomisiert: in der einen Gruppe wird die Therapie optimiert, in der anderen Gruppe bleibt die scheinbar nicht optimierte Therapie bestehen.

Lässt sich ein indirekter Vergleich aber nicht führen und ist ein direkter Vergleich in dem gewünschten Design nicht für die Zulassung geeignet, dann verstößt das IQWiG gegen eine zentrale Vorgabe aus dem AMNOG (z.B. § 4 Abs. 6 AM-NutzenV), wonach die Bewertung des Zusatznutzens zumindest primär auf Basis der Zulassungsunterlagen erfolgen soll.[13]

Es gibt keine „Scientific guideline“ der EMA zur Therapie der Spastik; in der EMA-Guideline zur Studienkonzeption in der Epilepsie wird jedoch ausgeführt: „Therefore add-on trials should be conducted optimally in the presence of only one or two pre-existing AEDs [antiepileptic drugs], which plasma levels are kept stable within appropriate limits. Plasma monitoring of concomitant AEDs and test agent is required to exclude interference of PK interaction with the treatment effect. If it turns out to be impossible to keep the concomitant medication constant during the maintenance period, for instance due to additive adverse events, the

efficacy analysis plan should consider in advance how to deal with patients with and without dose modifications of their concomitant AED products.“⁷

Deutsche Übersetzung: „Aus diesem Grund sollten Add-on-Studien optimalerweise in Kombination mit ein bis zwei schon bislang verabreichten antiepileptischen Medikamenten (AEDs) durchgeführt werden, so dass die Plasmaspiegel innerhalb geeigneter Grenzen konstant gehalten werden. Die Kontrolle der Plasmaspiegel von gleichzeitig verabreichten AEDs ist erforderlich, um Interferenzen von PK-Interaktionen mit dem Behandlungseffekt auszuschließen. Wenn sich herausstellt, dass die gleichzeitig verabreichte Medikation während der Erhaltungsphase nicht konstant gehalten werden kann, z.B. aufgrund von zusätzlichen unerwünschten Wirkungen, sollte im Analyseplans vorab festgelegt werden, wie mit den Patienten umgegangen wird – mit oder ohne Dosisanpassung der gleichzeitig verabreichten AED“. Eine weitergehende Optimierung im Kontrollarm ist also von der EMA gerade nicht erwünscht. Die Studien zu Sativex[®] entsprechen in ihrem Design diesen Vorgaben.

Vorgeschlagene Änderung:

Die entsprechenden Ausführungen des IQWiG in seiner Dossierbewertung [14] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie zum Studienpool können nicht zur

⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf

	Nutzenbewertung durch den G-BA verwendet werden.	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>10. Die Studien GWMS0001, GWMS0106 GWCL0403, GWSP0604, ARA2009 bilden weiterhin den Studienpool für die Nutzenbewertung von THC:CBD 1:1.</p> <p>G-BA: „Die Vertreter des IQWiG weisen darauf hin, dass im Dossier Studien eingeschlossen wurden, für die hinsichtlich der Vorbehandlung und der Dosierung zu prüfen ist, ob diese innerhalb der in Deutschland gültigen Zulassung durchgeführt wurden. Sofern dies nicht der Fall ist, müsse begründet werden, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien auf die Zielpopulation übertragbar sind.“ ([3], S. 3)</p> <p>IQWiG: „Aus der Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus resultierenden Fragestellung des pU ergibt sich, dass das gesamte Modul 4, das auf den in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers formulierten Fragestellungen aufbaut, für die Nutzenbewertung nicht zu verwenden ist.“ ([14], S. 14)</p> <p>IQWiG: „Keine dieser 5 Studien war darauf ausgerichtet, die Zusatzbehandlung mit THC/CBD mit einer alternativen Optimierung der Standardtherapie (vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie) zu vergleichen.“ ([14], S. 16)</p>	<p>Der Nutzenbewertung liegt lediglich die Studie GWSP0604 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.</p>

IQWiG: „Die Studien zu THC/CBD, die der pU in seinem Dossier vorlegt, wurden daraufhin überprüft, ob sie geeignet sind, Aussagen zum Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu machen. Diese Überprüfung wurde vorgenommen, obwohl der pU mit seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Festlegung des G-BA abgewichen ist. Das ist darin begründet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ein komplexes Therapieregime darstellt und abschließend geklärt werden sollte, ob ggf. Teile der Studien für die vom G-BA vorgegebene Fragestellung geeignet sind.“ ([14], S. 17)

Begründung:

Das IQWiG weicht in seiner Dossierbewertung wesentlich von seinen Anmerkungen zur „Prüfung von Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers“ (A11-12) vom 09.09.2011 [15] ab. In diesen Anmerkungen finden sich zu Abschnitt 4.3.1.1.4 einige Kommentare zur Darstellung des Pools, nicht aber, dass keine Studie den Anforderungen entspricht.

Das IQWiG stellt in seiner Stellungnahme fest, dass keine der Studien die durch das IQWiG definierten Anforderungen erfüllt. Dennoch kündigt es an dieser Stelle an, die Studien auf Ihre Eignung zu überprüfen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie ein komplexes Therapieregime darstellt.

Die Kritik des IQWiG bezieht sich auf das verwendete Studiendesign (Definition des Komparatorarms). Wieso eine Möglichkeit besteht, dass „ggf. Teile der Studien [dennoch] für die vom G-BA vorgegebene Fragestellung geeignet sind“, wird vom IQWiG nicht erläutert. Es wird also im

	<p>Folgenden vom IQWiG eine Prüfung durchgeführt, deren (wissenschafts-)theoretischer Bezugsrahmen unklar bleibt. Dementsprechend bleibt unklar, was das IQWiG auf den Seiten 17 – 24 seines Berichtes zu prüfen versucht.</p> <p>Eine solche Prüfung macht nur dann Sinn, wenn das grundsätzliche Studiendesign (Beibehaltung der Vortherapie im Kontrollarm) kein zwingendes Ausschlusskriterium für die Studie ist, sondern die Abweichung in den durchgeführten Auswertung (zwei Vortherapien!) besteht. Genau dieses behauptet das IQWiG jedoch, wenn es eine Optimierung (Dosierung, Art des Wirkstoffs, Kombination) im Kontrollarm fordert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studie GWSP0604 erfüllt alle Voraussetzungen für einen Einschluss und ist daher – wie im Dossier ausgeführt – zur Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die weiteren Zulassungsstudien GWMS0001, GWMS0106 GWCL0403 werden – analog zum Vorgehen der Zulassungsbehörden – als zusätzliche (explorative) Evidenz herangezogen, die zwar nicht selber einen Zusatznutzen begründen können, die Aussagesicherheit aber erhöhen. Deshalb werden auch die anderen der Zulassung vorgelegten Studien entsprechend berücksichtigt.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>11. Alle von Almirall Hermal im Studienpool eingeschlossenen Studien wurden von der Zulassungsbehörde für die Zulassungsentscheidung herangezogen. Sie sind daher in der vorliegenden Nutzenbewertung zu</p>	<p>Siehe Ausführungen zu 10. der allgemeinen Aspekte der Stellungnahme.</p>

berücksichtigen.

IQWiG: „Die Dosis der Intervention und der Kontrolle war lediglich in 1 Studie (Studie GWSP0604) auf die gemäß der Fachinformation vorgeschriebene Maximaldosis von 12 Sprühstößen pro Tag beschränkt. Der Anteil der Patienten, die die Maximaldosis von 12 Sprühstößen pro Tag überschritten, übertraf 50 % in der Studie GWMS0001 und jeweils 25 % in den Studien GWMS0106 und GWCL0403. Für die Studie ARA2009 ist unklar, wie viele Patienten die Maximaldosis von 12 Sprühstößen überschritten.“ ([14], S. 24)

IQWiG: „Gemäß den vorliegenden Unterlagen erhielten nicht alle Patienten in den vom pU eingeschlossenen Studien THC/CBD als Zusatztherapie zu weiteren antispastischen Medikamenten. THC/CBD wurde als Monotherapie eingesetzt bei mindestens 63 % der Patienten in der Studie GWMS0001, 25 % der Patienten in der Studie GWMS0106 und 41 % in der Studie ARA2009. Für die Studie GWSP0604 bleibt unklar, wie viele Patienten THC/CBD im Verlauf der Studie als Monotherapie erhielten.“ ([14], S. 24)

IQWiG: „Darüber hinaus weichen einige der Einschlusskriterien des pU maßgeblich von den Bedingungen der Anwendung laut Fachinformation ab, da

- eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs nicht gefordert wird,
- die Dosis von THC/CBD nicht auf die in der Fachinformation festgelegte Maximaldosis von 12 Sprühstößen pro Tag beschränkt wird und auch nicht

anderweitig spezifiziert wird, dass die Anwendung von THC/CBD in den Studien zulassungskonform zu erfolgen hatte.“ ([14], S. 13)

IQWiG: „Als Grund für die Darstellung der Studie [GWSP0702] bei den weiteren Untersuchungen nennt der pU, dass diese Studie von den Zulassungsbehörden als Ersatz einer Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit verlangt wurde und somit zu berücksichtigen sei. Der pU selbst schließt die Studie aus der Nutzenbewertung aus. Als Grund für den Ausschluss gibt der pU an, dass unklar ist, ob die eingeschlossenen Patienten das Kriterium „mittelschwere bis schwere Spastik“ erfüllen. Dieser Einschätzung folgt das Institut und schließt die Studie ebenfalls von der Nutzenbewertung aus.“ ([14], S. 27)

IQWiG: „Es liegen keine Ergebnisse aus den weiteren Untersuchungen vor, anhand derer sich der Zusatznutzen von THC/CBD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmen ließe.“ ([14], S. 25)

Begründung:

Wie im Dossier ausgeführt, wird zur Festlegung des Zusatznutzens primär die Studie GWSP0604 herangezogen. Der zulassungsgerechte Einsatz wurde von Almirall Hermal also schon berücksichtigt. Dennoch wurden von der Zulassungsbehörde auch die Studien GWMS0001, GWMS0106 GWCL0403 berücksichtigt. Deshalb werden sie von Almirall Hermal im Rahmen des vorgelegten Nutzendossiers aufgeführt.

Zu dem Anteil der Patienten mit einer gleichzeitigen Therapie mit einem anderen antispastischen Wirkstoff ist

noch zu ergänzen, dass dies keine Voraussetzung im Sinne des Anwendungsgebietes für Sativex[®] darstellt. Dennoch erhalten in der Studie GSWP0604 79 % Patienten eine Kombinationstherapie aus THC:CBD und einem weiteren antispastischen Wirkstoff (siehe M4A_gwsp0604_tables; Tabelle 4.3.2).

Die Vorgaben der Fachinformation werden zudem nicht schon auf der Ebene der Einschlusskriterien umgesetzt, da andernfalls wichtige und der Zulassung zugrundeliegende Studien von THC:CBD 1:1 nicht berücksichtigt werden können. Im Dossier werden die Vorgaben der Zulassung insoweit umgesetzt, als diese Studien mit einer nicht zugelassenen Anwendungsweise nur supportiv berücksichtigt werden. Die beiden jetzt monierten fehlenden Einschlusskriterien wurden vom IQWiG in seiner Vorprüfung aus dem September 2011 zudem nicht als fehlend bemängelt.

Die Studie GWSP0702 wird in Abschnitt 4.3.2.3 des Moduls dargestellt und damit in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Das IQWiG irrt also, wenn es behauptet, Almirall Hermal hätte die Studie GWSP0702 aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Das Gegenteil ist der Fall. Die Studie wurde bewusst in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt, da aufgrund fehlender Angaben zum Grad der Spastizität Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit bestehen. Im Übrigen hat das IQWiG die Einbeziehung der Studie GWSP0702 im Rahmen der Mitberatung nicht moniert.[15]

Vorgeschlagene Änderung:

	<p>Der von Almirall Hermal dargestellte Studienpool erfüllt ohne Einschränkungen die definierten Anforderungen der Nutzenbewertung und ist entsprechend der Nutzenbewertung zugrunde zu legen. Ein Ausschluss ist nicht gerechtfertigt.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>12. Die „klinisch erhebliche Verbesserung“ ist in der Fachinformation eindeutig definiert.</p> <p>IQWiG: „Eine fach- und gebrauchsgetriebene Definition der klinisch erheblichen Verbesserung liegt jedoch nicht vor.“ ([14], S. 30)</p> <p>IQWiG: „Weiterhin kann nicht davon ausgegangen werden, dass die „klinisch erhebliche Verbesserung“ im Praxisalltag wie in den klinischen Studien definiert wird. Somit kann keine verlässliche prozentuale Einteilung nach THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs (die Zielpopulation für die Dauerbehandlung), und THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs (Patienten, für die eine Dauerbehandlung nicht infrage kommt) vorgenommen werden.“ ([14], S. 31)</p> <p>Begründung:</p> <p>Diese Aussage des IQWiG ist nicht zutreffend. In der Fachinformation heißt es vielmehr: „Bei explorativen kombinierten Post-hoc-Analysen der beiden oben genannten Studien wurde eine 4-wöchige Versuchszeit mithilfe eines 20-prozentigen NRS-Schwellenwertes als</p>	

prädiktiv erachtet für therapeutisches Ansprechen, das als eine 30-prozentige Reduktion definiert ist.“[18] Diese Schwellenwerte wurden durch einen Vergleich von Veränderungen der NRS- und der „Patient Global Impression to Change“-Skala im Rahmen umfangreicher post-hoc Analysen ermittelt. Danach entsprach eine Verbesserung des NRS um 19% einer klinisch relevanten Verbesserung („clinically relevant improvement“) und eine Verbesserung um 28% einer deutlichen Verbesserung („much improved“). Dies entspricht auch den Ergebnissen der Publikation von Farrar [23]. Auf dieser Grundlage eine Absenkung des NRS um 30 % als Schwellenwerte festgelegt.

Im Rahmen weiterer Analysen konnte gezeigt werden, dass eine Verminderung der Spastik auf der NRS nach 4 Wochen um 20 Prozent eine Sensitivität von 94 % aufweist, einen Patienten mit einer langfristigen Verminderung der Spastik um mindestens 30 % auf der NRS zu identifizieren. Die britische Zulassungsbehörde MHRA hat dies in ihrem Beurteilungsbericht ausdrücklich und ausführlich bestätigt [1].

Es liegt also sehr wohl eine Definition der „klinisch erheblichen Verbesserung“ in der Fachinformation vor, die in der Scientific Discussion näher erläutert wird und durch unabhängige Publikationen bestätigt wird.

Angaben zum Anteil der Responder des Anfangstherapieversuchs lassen sich derzeit aus der Studie GWSP0604 ableiten. Die bisher höchste Evidenz verfügbarer Daten ergeben sich aus der randomisierten, verblindeten Studie GWSP0604. Diese wurde im Nutzendossier verwendet. Ohne Anführung eines Belegs ist

	<p>die Aussage des IQWiG als persönliche Meinungsäußerung zu verstehen und sollte als solche gekennzeichnet werden. So lange keine besseren Belege für den Anteil an Respondern existieren, sollten die vorhandenen und von der Zulassungsbehörde geprüften Studiendaten verwendet werden. Wir verweisen dazu auf die Scientific Discussion der MHRA [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die zitierten Kommentare des IQWiG sind zu streichen.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>13. Eine solche Kategorie findet sich nicht in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung.</p> <p>IQWiG: „Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von THC/CBD.“ ([14] S.5)</p> <p>Sollte das IQWiG der Ansicht sein, ein Zusatznutzen für THC:CBD 1:1 wäre nicht belegt, sollte die entsprechende Kategorie der AM-NutzenV zitiert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Almirall Hermal hat in seinem Nutzendossier nachgewiesen, wieso ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht. Die Bewertung des IQWiG ist entsprechend anzupassen.</p>	<p>Der G-BA hat eine Bewertung der mit dem Dossier vorgelegten Studie GWSP0604 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.</p>

14. Die vom IQWiG vorgeschlagene Bewertung würde zu einem zwingenden Ausschluss aus der Erstattungsfähigkeit führen.

THC:CBD 1:1 ist nach seiner Zulassung „als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten antispastischen Medikation vorgesehen.“ Zweckmäßige Vergleichstherapie ist die optimierte Standardtherapie, die – wie im Dossier ausgeführt und in der Stellungnahme nochmals nachgewiesen – der Fortführung der (schon optimierten) Vortherapie entspricht. Damit werden sowohl bei der Behandlung mit THC:CBD 1:1 als auch bei der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie die bereits angewendete anti-spastische Medikation weitergeführt; bei THC:CBD 1:1 wird jedoch zusätzlich THC:CBD 1:1 eingesetzt. Insofern besteht der Kostenunterschied zwischen beiden Gruppen in den Kosten für THC:CBD 1:1.

Nach § 130b Absatz 2 SGB V gilt: „Für ein Arzneimittel, das nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 3 SGB V keinen Zusatznutzen hat und keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden kann, ist ein Erstattungsbetrag nach Absatz 1 zu vereinbaren, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die nach § 35a Absatz 1 Satz 7 SGB V bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.“ Hätte die Bewertung des IQWiG Bestand, müsste der Erstattungsbetrag den Kosten der Optimierung entsprechen. Da

- unklar bleibt, welche Leistungen die Optimierung tatsächlich umfasst, und
- die Optimierung über die im Rahmen der Zulassung

Der Einwand erweist als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist.

der eingesetzten Arzneimittel hinausgehen und damit über die i.S.d. § 12 SGB V zweckmäßige Therapie hinausgehen und folglich auch nicht erstattungsfähig wäre,

wäre als Erstattungsbetrag für Sativex höchstens 0 €. Das würde faktisch schon aufgrund der Kosten der Handelsstufen einem Erstattungsausschluss gleichkommen [13].

Zudem ist nach § 5 Absatz 3 AM-NutzenV u.a. die arzneimittelrechtliche Zulassung Basis für die Nutzenbewertung. Die Zulassungsbehörden haben im Rahmen der Zulassung einen Nutzen von Sativex[®] gegenüber der bereits angewendeten antispastischen Medikation festgestellt (die der optimierten Standardtherapie und damit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht). Außerdem wird in der neu erschienenen DGN-Leitlinie darauf hingewiesen, dass Sativex[®] in den klinischen Studien eine signifikante Wirkung zeigte und gut verträglich sei.[9] Aufgrund der Situation als Add-on-Therapie besteht damit automatisch ein durch die Zulassungsbehörde bestätigter Nutzen für THC:CBD 1:1 gegenüber der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie, also ein Zusatznutzen.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Bewertung des IQWiG ist entsprechend dem von Almirall Hermal nachgewiesenen, beträchtlichen Zusatznutzen anzupassen.

<p>Stellungnahme:</p> <p style="text-align: center;">15. Die jährliche Inzidenz der MS ist stabil.</p> <p>IQWiG: „Die vom pU angegebene stabile Entwicklung der Inzidenz spiegelt nicht die Einschätzung der deutschen Leitlinie wider, welche von einer steigenden Tendenz für die jährliche Inzidenz der MS von 3,5 bis 5 pro 100.000 Einwohner ausgeht.“ ([14], S. 29)</p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG verweist zwar auf die Schwächen vorgelegten Daten, kann aber selber keine besseren Daten vorlegen. Für die vom IQWiG geschätzte Spanne werden keine Quellen angegeben, die ein Nachvollziehen der Berechnung ermöglicht.</p> <p>Zudem weicht das IQWiG von seinem Bericht A11-23 ab. Hierin heißt es: „Insgesamt scheinen jedoch eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz [der MS] plausibel zu sein.“ ([24], S. 56).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die entsprechenden Ausführungen des IQWiG sind anzupassen.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier genannte Patientenzahl liegt innerhalb der vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen und dem Beschlus zugrunde gelegten Spanne.</p>
<p>Stellungnahme:</p> <p style="text-align: center;">16. Die Kosten für Pridinolmesilat und Botulinum-Toxin wurden bewusst nicht angesetzt.</p>	

	<p>IQWiG: „Pridinolmesilat wurde vom pU insgesamt nicht berücksichtigt.“ ([14], S. 32)</p> <p>IQWiG: „Keine Angaben zu Botulinum-Toxin“ ([14], S. 40).</p> <p>Begründung:</p> <p>Pridinolmesilat findet sich nicht in den Leitlinien der DGN zu MS bzw. Spastik bei MS. Es ist daher davon auszugehen, dass für diese Therapie die für eine zweckmäßige Vergleichstherapie geforderte Evidenz (vgl. Kriterium 4) fehlt. Daher sollte Pridinolmesilat nach dem Verständnis von Almirall Hermal auch nicht im Weiteren berücksichtigt werden.</p> <p>Botulinum-Toxin ist – wie auch vom IQWiG festgestellt – nicht für Spastik bei MS zugelassen, sondern nur für Harninkontinenz infolge von MS. Daher entfällt die Darstellung von Botulinum-Toxin.</p> <p>Die vom IQWiG angegebene Quelle („Angaben des pU“) ist nicht zutreffend. Almirall Hermal hat Pridinolmesilat im Dossier nicht dargestellt, da dieser Wirkstoff nicht in den entsprechenden Leitlinien empfohlen ist und daher in einer evidenzbasierten Nutzenbewertung keine Begründung findet.</p>	<p>Botulinum-Toxin findet seitens des G-BA ebenfalls keine Berücksichtigung bei der Darstellung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund der eingeschränkten Anwendung bei Harninkontinenz bei MS.</p>
	<p>Stellungnahme:</p> <p>17. Die Anforderungen des IQWiG zur Kostendarstellung sind nicht konsistent.</p>	

G-BA: „Die Vertreter des IQWiG merken grundsätzlich an, dass (...) im vorliegenden Fall eine zusammenfassende Aussage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sinnvoll sei. (...) Für die Kostenermittlung könnten beispielsweise aktuelle Verordnungszahlen herangezogen werden.“ ([10], S. 3f)

IQWiG: „Der pU errechnet einen gewichteten Gesamtpreis für die zweckmäßige Vergleichstherapie, indem er die von ihm betrachteten Wirkstoffe mit Verbrauchsanteilen mittelt (vgl. Tabelle 3-10 in Modul 3 des Dossiers). Die verwendeten Gewichte stammen aus der klinischen MOVE-I-Studie und konstruieren somit einen synthetischen Patienten, der in der Praxis nicht existiert. Aufgrund dieser inhärenten Problematik muss die vom pU gewählte Methode kritisch gesehen werden.“ ([14], S. 31)

IQWiG: „Aus Sicht des Instituts sind die Darstellungen des pU zu den Kosten der Therapie mangelhaft und unvollständig, da nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt worden ist. Insbesondere blieb vom pU die Optimierung der antispastischen Standardtherapie unberücksichtigt.“ ([14], S. 31)

Begründung:

Das IQWiG fordert bei der Kostendarstellung jeweils das Gegenteil des von Almirall Hermal im jeweiligen Dossier Dargestellten (erst gewichtete Kostendarstellung, dann ungewichtete Kostendarstellung). Welche Aussage des IQWiG gilt nun?

	<p>Die Bildung von patientenübergreifenden Durchschnitten ist inhärent mit Unschärfen verbunden. Aus Sicht von Almirall Hermal ist es an dieser Stelle im Dossier das Ziel, eine Kostengröße zu ermitteln, die als Bezugspunkt für eine Preisverhandlung dienen kann. Das alternativ vom IQWiG suggerierte Vorgehen der Ableitung einer Spannbreite von der billigsten Monotherapie bis hin zur teuersten Monotherapie erscheint dagegen wenig hilfreich.</p> <p>Auch wenn man der aus Sicht von Almirall Hermal unzulässigen Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen sollte, stellt sich doch die Frage, wie hoch die Kosten der Optimierung der antispastischen Standardtherapie sein sollten. Auch diese wären nach Vorgabe des Moduls 3.2 auf Basis von DDDs zu berechnen. Insofern ist eine Dosisänderung für den Arzneimittelverbrauch nicht von Belang, da dieser in DDDs bemessen wird. Diesbezüglich ergibt sich also keine Änderung gegenüber dem von Almirall Hermal gewählten Vorgehen.</p> <p>Wechsel im eingesetzten antispastischen Wirkstoff sind ebenfalls nicht von Belang, da alle antispastischen Wirkstoffe von Almirall Hermal dargestellt wurden und ein Wechsel im Wirkstoff somit schon abgebildet ist. Diesbezüglich ergibt sich also keine Änderung gegenüber dem von Almirall Hermal gewählten Vorgehen.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>18. Kosten für eine weitere Optimierung lassen sich nicht angeben, solange unklar bleibt, worin eine solche Optimierung tatsächlich bestehen kann.</p>	

IQWiG: „Der pU gibt in Modul 3 des Dossiers, Tabelle 3-11 als zusätzlich notwendige GKV-Leistung für THC/CBD die Fortführung der Vortherapie an. Dies ist aus Sicht des Instituts missverständlich, da die Dossievorlage an dieser Stelle lediglich vorsieht, Kosten für zusätzliche Leistungen anzugeben, die entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation entstehen.“ ([14], S. 33)

IQWiG: „(...) und b) bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt die Bestimmung der Kosten einer weitergehenden Optimierung.“ ([14], S. 32)

Begründung:

In Abschnitt 4.2. der Fachinformation von THC:CBD 1:1 heißt es u.a.: „Sativex ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten anti-spastischen Medikation vorgesehen.“ Damit fallen für das zu bewertende Arzneimittel die Kosten für THC:CBD 1:1 sowie die Kosten für die Fortführung der optimierten anti-spastischen Medikation an. Würden diese Kosten, wie vom IQWiG vorgeschlagen, nicht berücksichtigt werden, würde ein nicht zulassungsgerechter Einsatz von THC:CBD 1:1 beschrieben werden.

Die Optimierung wird vom IQWiG nicht ausgeführt. Daher bleibt unklar, worin die aus Sicht des IQWiG noch mögliche Optimierung besteht. Der Verzicht auf Erläuterung durch das IQWiG legt nahe, dass hierin – wie von Almirall Hermal vermutet – keine Unterschiede bestehen. Dies würde die Unterlassung durch das IQWiG erklären. Zudem ist ein

	<p>Großteil der behandelten Patienten, wie oben ausgeführt, bereits optimiert behandelt und somit nicht weiter optimierbar.</p> <p>Schließlich ist auch an dieser Stelle nochmals darauf hinzuweisen, dass auch dieser Aspekt der Optimierung nicht im Rahmen der „Mitberatung“ [15] 2011 angesprochen wurde. Somit wird nochmals unterstrichen, dass das IQWiG mit der nun vorgelegten Bewertung [14] wesentlich von den Ergebnissen der Mitberatung [15] abgewichen ist.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>19. Unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe bei einer „optimierten Therapie“ als zweckmäßiger Vergleichstherapie</p> <p>Eine optimierte Therapie wird vom G-BA in sechs bislang veröffentlichten Dossiers als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Neben THC:CBD 1:1 sind dies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belatacept • Apixaban • Pirfenidon • Abirateron • Cabazitaxel <p>In keinem Bewertungsbericht – abgesehen von THC:CBD 1:1 hat das IQWiG konkretisiert, worin eine optimierte Therapie zu verstehen ist. Auch wurden in keinem Bewertungsbericht weitergehende Vorgaben formuliert.</p>	<p>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 maximalen Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten. Diese Formulierung ist nicht abschließend.</p> <p>Der G-BA ist 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 „<i>stabiler Krankheitsverlauf über mindestens 3 Monate vor Studienstart</i>“ sowie „<i>stabiles Behandlungsregime der antispastischen Medikation über mindestens 30 Tage vor Studienbeginn [...]</i>“ 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,</p>

Sofern eine Prüfung auf Durchführung einer optimierten Therapie erfolgte, wurde lediglich untersucht, inwieweit eine durch die Fachinformation geforderte Optimierung durchgeführt wurde. In keinem Fall ging die Optimierung über die in der jeweiligen Zulassung geforderte Optimierung hinaus. Im Gegenteil: In einigen Dossiers wurde im jeweiligen Vergleichsarm von den Vorgaben der Fachinformation abgewichen (Belatacept, Apixaban, Cabazitaxel) [25-27] bzw. nur mittels weniger, ausgewählter Parameter die Therapie optimiert (Pirfenidon, Abirateron) [28, 29]; dennoch hat das IQWiG im jeweiligen Fall festgestellt, dass die dargestellten Studien im Studienpool der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können und keine Studie aufgrund ihres Designs aus dem Studienpool ausgeschlossen werden müsse. Vor diesem Hintergrund ist nicht nachzuvollziehen, wieso das IQWiG bei der vorliegenden Bewertung von THC:CBD 1:1 einen anderen Maßstab ansetzt als bei den anderen fünf Bewertungsverfahren, in denen jeweils eine optimierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie gefordert war.

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.

Darüber hinaus erfolgt eine Bewertung unter Berücksichtigung des jeweils vorliegenden Krankheitsbildes sowie der Ausprägung und Schwere der Symptomatik. Die Ergebnisse eines Nutzenbewertungs-Verfahrens sind somit nicht auf andere Verfahren übertragbar.

	Festlegung der zVT durch den G-BA	Abschließende Bewertung durch das IQWiG
Belatacept (A12-03)	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und	In seinem Bewertungsbericht zu Belatacept (A12-03) konkretisiert das IQWiG an keiner Stelle, worin eine optimierte Therapie zu verstehen ist. Ein Hinweis ist lediglich indirekt aus der Überprüfung des Studienpools abzuleiten. Hier führt das IQWiG aus: „Auch wenn diese Vorgehensweisen

	<p>Mycophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden. ([27] S.6)</p>	<p>von der Fachinformation zu Cyclosporin A abweichen [4], so stellen sie nach Einschätzung des Instituts keine relevante Einschränkung dar. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass die angestrebten Blutspiegel zulassungsgemäß sind und aus Sicht des Instituts durch die ggf. verzögerte Initiierung der Cyclosporin-A-Therapie bei gleichzeitig unmittelbar im Zusammenhang mit der Transplantation eingesetzter weiterer immunosuppressiver Therapie nicht von einem Einfluss auf Langzeiteffekte auszugehen ist. Das Institut akzeptiert daher die vom pU in der Fragestellung konkretisierte Vergleichsintervention.“ ([27], Abschnitt 2.7.2.1)</p> <p>Eine weitergehende Vorgabe hat das IQWiG nicht formuliert.</p>
<p>Apixaban (A11-30)</p>	<p>„Diejenigen niedermolekularen Heparine, die zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie) zugelassen sind. Die Wirkstoffe sollen in den für den</p>	<p>In seinem Bewertungsbericht zu Apixaban (A11-30) konkretisiert das IQWiG an keiner Stelle, worin eine optimierte Therapie zu verstehen ist.</p> <p>Ein Hinweis ist lediglich indirekt aus der Überprüfung des Studienpools abzuleiten. Hier führt das IQWiG aus: „Aus dem vorherigen Bewertungsabschnitt 2.7.1 ergab sich für diesen Abschnitt die Anforderung zu prüfen, ob Enoxaparin in den eingeschlossenen Studien entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA</p>

		<p>Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.“ ([26], Abschnitt 2.2)</p>	<p>patientenindividuell optimiert eingesetzt wurde. Aus den Angaben des pU zur Behandlungsdauer (Behandlungs-periode) für die beiden eingeschlossenen Studien ist nicht ersichtlich, dass eine patientenindividuell optimierte Behandlung mit Enoxaparin durchgeführt wurde. Für die ADVANCE-2-Studie bei Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation deckt sich die in der Studie vorgesehene Behandlungsdauer mit Enoxaparin (11 ± 2 Tage) jedoch weitgehend mit der in der Fachinformation [9] empfohlenen Behandlungsdauer für die peri- und postoperative Thromboseprophylaxe (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation). Bei der ADVANCE-3-Studie (Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkoperation) liegt die Behandlungsdauer bei 35 ± 3 Tagen, welches sich so zunächst nicht im Einklang mit der Fachinformation befindet. Der pU verweist hinsichtlich des Patientenkollektivs mit einer Hüft-OP auf Leitlinien, die eine Behandlung von bis zu max. 5 Wochen (35 Tage) vorsehen. Aus Sicht des Instituts ergibt sich bei der Betrachtung verschiedener Leitlinien zum Thema jedoch kein einheitliches Bild. In der AWMF-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ [8] wird für Patienten mit einer Hüft-OP eine Behandlung von 4 bis 5 Wochen empfohlen und diese Patienten</p>	
--	--	---	--	--

			<p>werden generell in eine Hochrisikogruppe eingestuft. Eine weitere Stratifizierung der Behandlung z. B. nach Lebensalter ist laut Leitlinie nicht notwendig. Demgegenüber wird in der ACCP-Leitlinie [16] für Hochrisikopatienten eine Prophylaxe über 10 Tage hinaus bis zu 35 Tagen empfohlen. Allerdings verweist diese Leitlinie darauf, dass noch unklar ist, welche Patienten zur Hochrisikogruppe gehören. Mögliche Faktoren für ein höheres Risiko könnten z. B. eine verzögerte Mobilisierung oder das Auftreten von VTE in der Anamnese sein. Prinzipiell ist somit aus Sicht des Instituts – insbesondere bei einer patientenindividuellen Optimierung – davon auszugehen, dass auch für Patienten nach einer Hüftgelenkersatzoperation weniger als 5 Wochen Behandlung möglich und ggf. sinnvoll sind (entsprechende individuelle Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Dies ist bei der Ergebnisinterpretation der ADVANCE-3-Studie zu beachten, da in dieser Studie möglicherweise nicht alle Patienten eine optimierte Therapie erhielten.“ ([26], Abschnitt 2.7.2.4.1)</p> <p>Eine weitergehende Vorgabe hat das IQWiG nicht formuliert.</p>
Pirfenidon (A11-	„Der G-BA hat für die Bewertung von Pirfenidon zur	In seinem Bewertungsbericht zu Pirfenidon (A11-18) konkretisiert das IQWiG an keiner Stelle, worin eine	

18)	<p>Behandlung von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: best supportive care.</p> <p>Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Prednisolon bei Exazerbationen, Gabe von Sauerstoff).“ ([29], Abschnitt 2.7.1)</p>	<p>optimierte Therapie zu verstehen ist.</p> <p>Ein Hinweis ist lediglich indirekt aus der Überprüfung des Studienpools abzuleiten. Hier führt das IQWiG aus: „In den Studien PIPF-004 und PIPF-006 konnten Arzneimittel, die für das Wohlergehen der Patienten notwendig waren, eingesetzt werden. Insbesondere waren auch Arzneimittel zur Behandlung einer Verschlechterung der IPF erlaubt. Außerdem konnten die Patienten in den Studien eine zusätzliche Sauerstofftherapie bzw. ggf. eine Lungentransplantation erhalten. Nach Einschätzung des Instituts können diese Therapieoptionen als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen werden, um als best supportive care zu gelten.“ ([29], Abschnitt 2.7.2.3.2)</p> <p>Eine weitergehende Vorgabe hat das IQWiG nicht formuliert.</p>	
Abirateron (A11-20)	<p>„Die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (BSC) (z. B. adäquate</p>	<p>In seinem Bewertungsbericht zu Abirateronacetat (A11-20) konkretisiert das IQWiG an keiner Stelle, worin eine optimierte Therapie zu verstehen ist.</p> <p>Ein Hinweis ist lediglich indirekt aus der Charakterisierung des Studienpools abzuleiten. „Trotz gewisser Unsicherheiten folgt das</p>	

	<p>Schmerztherapie) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und die für eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommen. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“</p> <p>„Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen</p>	<p>Institut der Einschätzung des pU, dass die Studienpopulation der Studie COU-AA-301 für Aussagen zur best supportive care-Population herangezogen werden kann (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1 zur Erläuterung).“</p> <p>Zu dieser Studie führt das IQWiG aus: „Laut Studienprüfplan konnte unterstützende Medikation gemäß Leitlinien verwendet werden. Die Anwendung von luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormonen, Schmerzmitteln und Kortikoiden war nicht eingeschränkt. Die Anwendung von Bisphosphonat-Präparaten war erlaubt, sofern die Behandlung bei Beginn der Studienbehandlung bestanden hatte. Die Anwendung von palliativen Bestrahlungen bzw. die Änderung der Dosis der Kortikoide und Bisphosphonat-Präparate war erlaubt, sofern ein Patient mindestens eines, jedoch nicht alle 3 Kriterien zum Abbruch der Studienbehandlung erfüllte.“ ([29], Tabelle 4)</p> <p>Eine weitergehende Vorgabe hat das IQWiG nicht formuliert.</p>	
--	--	--	--

	<p>Männern, wobei diese zweckmäßige Vergleichstherapie auch für diejenigen Patienten gilt, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie in Frage kommen (Rechallenge).“ ([28] Abschnitt 2.7.1))</p>	
<p>Cabazitaxel (A11-24)</p>	<p>„Die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „best supportive care“ (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute</p>	<p>In seinem Bewertungsbericht zu Cabazitaxel (A11-24) konkretisiert das IQWiG an keiner Stelle, worin eine optimierte Therapie zu verstehen ist.</p> <p>Ein Hinweis ist lediglich indirekt aus der Überprüfung des Studienpools abzuleiten. Hier führt das IQWiG aus: „Die Vergleichsbehandlung in der Studie TROPIC ist Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Es ist somit notwendig zu prüfen, inwiefern diese Vergleichsbehandlung mit der seitens des G-BA für die best supportive care-Population festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vereinbar ist. Es ergeben sich 2 maßgebliche Kritikpunkte: Zum einen entspricht</p>

	<p>Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, hormonresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, wobei diese zweckmäßige Vergleichstherapie auch für diejenigen Patienten gilt, die während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber</p>	<p>der randomisierte und damit vorgeschriebene Einsatz von Mitoxantron in der TROPIC-Studie nicht primär der Definition von best supportive care, die als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden wird. Des Weiteren besteht laut Fachinformation von Mitoxantron eine Zulassung nur für Patienten mit fortgeschrittenem und hormonresistentem Prostatakarzinom, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist [4]. Dies war allerdings kein Einschlusskriterium für die Teilnahme an der TROPIC-Studie, sodass unklar bleibt, bei wie vielen Patienten Mitoxantron zulassungskonform angewendet wurde.“ ([25], S. 42)</p> <p>Eine weitergehende Vorgabe hat das IQWiG nicht formuliert.</p>	
--	--	---	--

	noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen („Rechallenge“).“ ([25], Abschnitt 2.7.1))	
--	---	--

Analyse der Subpopulation der Studie GWSP0604

Zur Analyse der Endpunkte in der Subpopulation wurden keine neuen Daten generiert, sondern die bereits vorhandenen Daten (M4A_gwsp0604_appendix-2-listings) neu aufbereitet.

In den zentralen Studien wurden nur Patienten zu rekrutiert, die nach Ansicht des behandelten Arztes, nicht adäquat auf die vorhandenen Behandlungen angesprochen haben. Die Entscheidung, ob ein Patient nicht adäquat auf die Therapie angesprochen hat, ist eine klinische Einschätzung und lag allein beim behandelten Arzt.

Um in der randomisierten Phase (Phase B) der Studie GWSP0604 diejenigen Patienten zu identifizieren, die antispastische Medikationen ausprobiert und darauf nicht ausreichend angesprochen haben und die mindestens mit Baclofen und/oder Tizanidin behandelt worden sind, wurde folgende Methodik angewendet:

- a) Um genauer zu sein wurden alle Patienten identifiziert, die eine der folgenden Arzneimitteltherapien bekamen:
 - i. Baclofen und eine weitere antispastische Therapie
 - ii. Tizanidin und eine weitere antispastische Therapie
 - iii. Baclofen und Tizanidin
 - iv. Baclofen und Gabapentin
 - v. Baclofen und Benzodiazepine
 - vi. Baclofen und Dantrolen
 - vii. Baclofen und Botulinum Toxin
 - viii. Tizanidin und Gabapentin
 - ix. Tizanidin und Benzodiazepine
 - x. Tizanidin und Botulinum Toxin
- b) Es wurden Wirksamkeitsanalysen auf der Basis des ursprünglichen statistischen Analyseplans durchgeführt mit der Frage zu klären, ob der Behandlungseffekt mit der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten, die mindestens zwei antispastische Behandlungen, wie vom G-BA festgelegt, erhalten haben, signifikant besser ist.
- c) Die statistischen Tabellen werden im Anhang beigefügt und die Ergebnisse im Folgenden dargestellt.

Die Mehrheit der Patienten, die für die Studie GWSP0604 rekrutiert wurde, erhielt mindestens zwei antispastische Arzneimitteltherapien, von denen eine entweder Baclofen oder Tizanidin gewesen ist. Von den 241 Patienten, die in Phase B in die Gruppe der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 randomisiert wurden, erfüllten 73 % (n=90) die oben genannten Kriterien sowie 69 % (n= 81) in der Placebo-Gruppe (Tabelle 1).

Tabelle 1: Identifikation der Patienten mit mindestens zwei Vortherapien

	THC:CBD 1:1 (n= 124)	Placebo (n=117)
Mindestens zwei Vortherapien, von denen eine entweder Baclofen oder Tizanidin enthalten hat	90 (73 %)	81 (69 %)
Nur Baclofen	21 (17 %)	26 (22 %)
Nur Tizanidin	3 (2 %)	2 (2 %)
Andere Medikationen (weder Baclofen noch Tizanidin)	10 (8 %)	8 (7 %)

In Tabelle 2 ist die Charakterisierung der Studiensubpopulation dargestellt. Es zeigt sich, dass sie sehr ähnlich zur Gesamtpopulation ist, wobei bei den Patienten die Dauer der MS- und der Spastikerkrankung etwas höher sind (siehe hierzu Tab. 4-8 des eingereichten Modul 4).

Tabelle 2: Charakterisierung der Studiensubpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	N	Alter [Jahre] (SD)	Geschlecht w /m (%)	Dauer der MS-Erkrankung [Jahre] MW (±SD)	Dauer der Spastikerkrankung [Jahre] MW (±SD)	früherer Cannabis Konsum n (%)
Sativex®	n= 90	49,3 (9,6)	51 (57)/ 39 (43)	14,1 (8,91)	9,1 (7,34)	37 (41)
Placebo	n= 81	48,5 (10,0)	51 (63)/ 30 (37)	12,4 (7,84)	7,2 (5,79)	32 (40)

Absolute Veränderung des Grads der Spastizität auf der NRS

Das Ergebnis zum Endpunkt Absolute Veränderung des Grads der Spastizität in Tabelle 3 zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 gegenüber Placebo ($p=0,0003$). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen der randomisierten Studienphase (B) beträgt in der Gesamtpopulation 0,84.

Tabelle 3: Ergebnisse für Absolute Veränderung des Grads der Spastizität auf der NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Baseline (Phase B)			Studienende			Veränderung		
	N	Mean (SD)	Median Min-Max	N	Mean (SD)	Median Min-Max	Mean (SD)	Median Min-Max	Gruppen-differenz (*) (95%-CI) p-Wert
Sativex®	90	3,85 (1,44)	4,0 (0,1-6,6)	90	3,47 (1,57)	3,43 (0-7,4)	-0,38 (1,22)	-0,29 (-5,4-2,4)	-1,01 (-1,54; -0,47)
Placebo	81	4,05 (1,56)	4,29 (0-7,0)	81	4,57 (2,37)	4,43 (0,2-9,0)	0,52 (2,32)	0,14 (-5,3-7,1)	p=0,0003

(*) Adjustiertes ANCOVA Modell

Die britische Zulassungsbehörde MHRA stellte 2010 die Frage, ob eine signifikante Änderung von 0,8 (Gesamtpopulation der Studie GWSP0604) auf der 11-stufigen NRS klinisch relevant ist (1). Es ist allerdings zu beachten, dass diese Studie in zwei Phasen aufgeteilt wurde (siehe Modul 4 des Dossiers, Abbildung 3).

Wie der Tabelle 4 zu entnehmen ist, hat sich die Spastik bei MS-Patienten in der Phase A der Studie GWSP0604 um durchschnittlich 1,52 (SD 1,78) Punkte auf der NRS verbessert. Die 572 MS-Patienten setzen sich aus Respondern und Non-Respondern zusammen. Betrachtet man nur die Subpopulation (zwei Therapieversuche mit Baclofen und/oder Tizanidin) der Responder (n=171), ergab sich für diese Patienten in der Phase A eine Verbesserung um durchschnittlich 3,06 (SD 1,36) Punkte auf der NRS; das entspricht 43,65 % (2) und somit einem klinisch relevanten Unterschied.

Die Phase A der Studie GWSP0604 dauerte vier Wochen. Das ist die Zeit, in der Responder auf das Medikament ansprechen sollten. Nach einer Titrationsphase (laut Fachinformation (3) 2 Wochen) sollte die optimale Dosierung gefunden sein und die Symptome der Spastik sich verbessert haben. Dieser Rückgang der Symptomatik ist stärker zu Beginn der Behandlung, so dass Responder-Patienten in der Phase A schon eine signifikante Verbesserung feststellen konnten. In Phase B wird davon ausgegangen, dass sich die Symptome der Spastik, wenn sie sich verbessern, nicht mehr in dem Ausmaß verändern wie es in Phase A der Fall war. Die Ergebnisse der Phase B zeigen, dass die Spastik im Verumarm um 9,9 % ab- und im Placebo-Arm um 12,8 % zunimmt, bezogen auf den Ausgangswert zu Beginn der Phase B (4). Der Unterschied von 1,01 auf der NRS zwischen den beiden Behandlungsarmen entspricht somit 22,7 %.

Tabelle 4: Ergebnisse für Absolute Veränderung des Grads der Spastizität auf der NRS in den Phasen A und B der Studie GWSP0604

Veränderung des Grads der Spastizität (NRS Score)									
	Baseline			Studienende			Veränderung		
	N	Mean (SD)	Median Min-Max	N	Mean (SD)	Median Min-Max	Mean (SD)	Median Min-Max	Differenz (95%-CI) p-Wert
Phase A									
THC:CBD 1:1 (gesamt)	572	6,84 (1,26)	7,0 (3,3-10,0)	572	5,31 (1,93)	5,43 (0,0-10,0)	-1,52 (1,78)	-1,17 (-9,0-3,0)	0,94 (0,82; 1,06) p<0,0001
THC:CBD 1:1 (Subpop.)	171	7,01 (1,23)	7,17 (3,3-9,0)	171	3,95 (1,50)	4,14 (0,0-7,0)	-3,06 (1,38)	-2,81 (-7,7-0,9)	ND
Phase B									
THC:CBD 1:1	90	3,85 (1,44)	4,0 (0,1-6,6)	90	3,47 (1,57)	3,43 (0-7,4)	-0,38 (1,22)	-0,29 (-5,4-2,4)	-1,01 (-1,54; -0,47) p=0,0003
Placebo	81	4,05 (1,56)	4,29 (0-7,0)	81	4,57 (2,37)	4,43 (0,2-9,0)	0,52 (2,32)	0,14 (-5,3-7,1)	
Gesamtänderung in Phase A und Phase B (n=171)									
THC:CBD 1:1	90	6,86 (1,24)	7,0 (4,2-9,0)	90	3,47 (1,57)	3,43 (0-7,4)	-3,40 (1,70)	-3,35 (-7,1-0,3)	-1,01 (-1,59; -0,43) p=0,0008
Placebo	81	7,17 (1,21)	7,5 (3,3-9,0)	81	4,57 (2,37)	4,43 (0,2-9,0)	-2,60 (2,45)	-2,43 (-8,0-4,7)	

Die Änderung des Grads der Spastik in der hier betrachteten Subpopulation (n=171) in den beiden Phasen A und B zeigt deutlich, dass die Patienten von einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 profitieren. So nimmt der Grad der Spastik in der Verum-Gruppe um insgesamt 49,4 % ab, und in der Placebo-Gruppe liegt die Verbesserung bei 36,3 % (2).

Anzahl der Patienten mit klinisch relevantem Rückgang der Schwere der Spastik

Die Methode zur Bestimmung der Schwere der Spastik wurde mit der Zulassungsbehörde MHRA abgestimmt (1). Die MHRA stellt fest, dass: „the face and content validity, internal consistency and reliability and responsiveness to change of the spasticity NRS have been well demonstrated. The test/ re-test reliability of the NRS was very good, and clearly substantially superior to that of the Ashworth Scale. [...] The internal consistency of the spasticity NRS was [...] well demonstrated. The study [Anwar and Barnes, 2009 (5)] shows a moderate to good correlation of the NRS with objective physician-based specific measures of spasticity. [...] There is

reasonable [...] evidence from these analyses that the NRS is a reliable measure of spasticity." (1)

Die Analyse des Endpunktes Anzahl der Patienten mit klinisch relevantem Rückgang der Schwere der Spastik auf der NRS zeigt in Tabelle 5, dass Patienten, die mit der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 behandelt wurden und vorher mehr als eine Vortherapie aufwiesen, eher eine klinische Verbesserung von mindestens 30 % erreichen als Patienten, die Placebo erhielten (p=0,0008). Außerdem erreichte eine statistisch signifikante Anzahl an Patienten eine Verbesserung von mindestens 50 %.

Tabelle 5: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit klinisch relevantem Rückgang der Schwere der Spastizität (Responder, mind. 30% Verminderung) gemessen mittels NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anteil Patienten mit ≥ 30 % Verbesserung der Schwere der Spastik				Anteil Patienten mit ≥ 50 % Verbesserung der Schwere der Spastik		
	N	n (%)	Differenz [%] (95%-CI)	Odds ratio (95%-CI) p-Wert	n (%)	Differenz [%] (95%-CI)	Odds ratio (95%-CI) p-Wert
Sativex®	90	71 (79,0)	24,6 (10,8; 38,3)	3,142 (1,61; 6,13) p=0,0008	46 (51,0)	17,8 (3,2; 32,3)	2,091 (1,13; 3,89) p=0,0197
Placebo	81	44 (54,0)			27 (33,0)		

Die NNT (number needed to treat) ergibt sich aus 1/ARR (absolute Risikoreduktion), die sich wie folgt berechnet:

	Reduktion erreicht	
	ja	nein
Sativex®	71	19
Placebo	44	37

$$ARR = [71/(71+19)] - [44/(44+37)] = 0,24567.$$

Demzufolge beträgt die NNT = 4,07. Das bedeutet, dass 4 Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten die Spastik auf ein klinisch relevantes Maß zu reduzieren. Dies ist umso erstaunlicher, da die in die Studie eingeschlossenen Patienten als therapierefraktär galten.

Anzahl der Spastiken pro Tag

Wie aus **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** ersichtlich ist, nimmt die Anzahl der Spastiken pro Tag unter der Behandlung mit der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 in einem statistisch signifikanten Maß ab, wenn man die Ergebnisse mit denen der Placebo-Gruppe vergleicht.

Tabelle 6: Ergebnisse für Anzahl Spastiken pro Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Durchschnittliche Anzahl Spastiken pro Tag									
Baseline			Studienende			Veränderung			
	N	Mean (SD)	Median Min-Max	N	Mean (SD)	Median Min-Max	Mean (SD)	Median Min-Max	Gruppen-differenz (*) (95%-CI) p-Wert
Phase B									
Sativex®	90	6,29 (10,2)	3,57 (0,0-74,1)	90	6,22 (11,9)	2,77 (0,0-89,0)	-0,06 (5,24)	0,00 (-25,1-19,9)	-2,60 (-4,89, -0,31) p=0,0262
Placebo	81	5,75 (7,7)	3,71 (0,0-42,9)	81	7,97 (12,03)	4,14 (0,0-77,9)	2,22 (9,37)	0,38 (-19,0-73,1)	
Gesamtänderung Phase A und B									
Sativex®	90	12,77 (17,39)	6,50 (0,5-90,8)	90	6,22 (11,9)	2,77 (0,0-89,0)	-6,55 (12,33)	-3,42 (-71,0-35,0)	-3,16 (-5,76, -0,55) p=0,0180
Placebo	81	10,8 (12,24)	6,83 (0,2-70,7)	81	7,97 (12,03)	4,14 (0,0-77,9)	-2,83 (9,18)	-2,71 (-36,5-44,4)	

(*) Adjustiertes ANCOVA Modell

In der Phase A betrug die durchschnittliche Anzahl der Spastiken zu Beginn der Studie 11,84 und verringerte sich zum Ende der Phase A auf 6,03. Das entspricht einer Verbesserung von 49,07% (2). Die absolute Änderung (Phase A und B) im Verum-Arm beträgt 51,29 % und im Placebo-Arm 26,20 %.

Schlafqualität

Die Schlafqualität wurde vom G-BA als patientenrelevant angesehen (6). Sie wird auf der NRS erfasst und misst für die Studie GWSP0604 die Anzahl der Schlafunterbrechungen. Eine Validierung des NRS für die Schlafqualität ist zumindest für die Krankheit Fibromyalgie erfolgt (7).

Wie in Tabelle 7 zu sehen, verbessert sich die Schlafqualität unter der Behandlung mit der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 signifikant.

Tabelle 7: Ergebnisse für Schlafqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Schlafqualität (NRS 0-10 Beurteilung) Erhoben als Schlafunterbrechung								
	Baseline			Studienende			Veränderung		
	N	Mean (SD)	Median Min-Max	N	Mean (SD)	Median Min-Max	Mean (SD)	Median Min-Max	Gruppen- differenz (*) (95%-CI) p-Wert
Phase B									
Sativex®	90	1,90 (1,76)	1,43 (0,0-6,7)	90	1,58 (1,54)	1,14 (0,0-6,3)	-0,32 (1,04)	0,0 (-3,0-2,5)	-1,00 (-1,46, -0,53)
Placebo	81	2,17 (1,65)	2,00 (0,0-6,7)	81	2,73 (2,45)	2,0 (0,0-9,0)	0,55 (2,00)	0,29 (-3,9-7,0)	p<0,0001
Gesamtänderung Phase A und B									
Sativex®	90	4,38 (2,42)	4,83 (0,0-10,0)	90	1,58 (1,54)	1,14 (0,0-6,3)	-2,81 (1,95)	-2,56 (-6,8-1,3)	-1,14 (-1,66, -0,62)
Placebo	81	4,62 (2,33)	5,17 (0,3-9,2)	81	2,73 (2,45)	2,0 (0,0-9,0)	-1,89 (2,38)	-1,67 (-7,2-5,1)	p<0,0001

(*) Adjustiertes ANCOVA Modell

In der Phase A hat sich die Schlafqualität bei den Patienten der Subpopulation (n=171) um 2,46 auf der NRS geändert. Dies entspricht einer Verbesserung von 54,78% (2). Insgesamt (Phase A und B) liegt die Verbesserung in der Verum-Gruppe bei 63,93 % und in der Placebo-Gruppe bei 40,91 %.

Gesundheitszustand und Lebensqualität

Die Ergebnisse aus Tabelle 8 weisen darauf hin, dass sich der Gesundheitszustand der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik unter der Behandlung mit der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 besser ist, als ohne dieses Präparat.

Tabelle 8: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	THC:CBD 1:1		Placebo		Gruppendifferenz [95%-CI]	p-Wert
	N	Mean	N	Mean		
Gesundheitszustand (VAS)	86	-1,65	79	-5,45	3,80 (-1,5; 9,10)	0,1583

Die Ergebnisse aus Tabelle 9 lassen keine eindeutige Aussage zur Lebensqualität zu. Tendenziell verbessert sich die Lebensqualität der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik in den meisten Bereichen und zeigt im Bereich Körperschmerz einen signifikanten Vorteil für die Verum-Therapie.

Tabelle 9: Ergebnisse für Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	THC:CBD 1:1		Placebo		Gruppendifferenz [95%-CI]	p-Wert
	N	Mean	N	Mean		
Gesundheitliche Funktion	87	0,45	81	0,87	-0,42 (-4,06; 3,22)	0,8188
Gesundheitliche Rolle	85	1,05	81	0,19	0,87 (-6,31; 8,05)	0,8117
Körperschmerz	85	-1,22	81	-7,57	6,35 (0,13; 12,57)	0,0456
Allgemeine Gesundheit	84	1,21	79	-1,58	2,80 (-1,59; 7,18)	0,2096
Vitalität	86	-0,96	77	-4,91	3,95 (-1,09; 8,99)	0,1239
Gesellschaftliche Funktion	82	0,57	74	-0,15	0,72 (-7,12; 8,56)	0,8570
Emotionale Rolle	85	-0,58	80	1,66	-2,23 (-9,06; 4,59)	0,5193
Mentale Gesundheit	86	-2,63	77	-5,09	2,47 (-1,81; 6,75)	0,2561

Eine positive Änderung des bereinigten Mittels (Mean) weist auf eine Verbesserung zugunsten der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 hin.

Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC), die betreuende Person (CGIC) und den behandelnden Arzt (PhGIC)

Die Ergebnisse aus den folgenden Tabellen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 gegenüber Placebo in der Beurteilung durch den Patienten (Tabelle 10), die betreuende Person sowohl in den funktionalen Möglichkeiten als auch in der Transferierbarkeit des Patienten (Tabelle 11) und den behandelnden Arzt (Tabelle 12).

Tabelle 10: Ergebnisse für Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Anzahl Patienten n (%)							Odds ratio (95%-CI) p-Wert
		Sehr viel besser	Viel besser	Wenig besser	Keine Änderung	Wenig schlechter	Viel schlechter	Sehr viel schlechter	
Sativex®	88	11 (13)	33 (38)	26 (30)	9 (10)	4 (5)	4 (5)	1 (1)	1,841 (1,060, 3,197) p=0,0303
Placebo	81	8 (10)	21 (26)	20 (25)	19 (24)	10 (13)	4 (5)	0 (0)	

Tabelle 11: Ergebnisse für Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Funktionale Möglichkeiten des Patienten									
Anzahl Patienten n (%)									
	N	Sehr viel besser	Viel besser	Wenig besser	Keine Änderung	Wenig schlechter	Viel schlechter	Sehr viel schlechter	Odds ratio (95%-CI) p-Wert
Sativex®	52	1 (2)	13 (25)	25 (48)	8 (15)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	2,904 (1,387; 6,081) p=0,0047
Placebo	48	0 (0)	9 (19)	12 (25)	15 (31)	6 (13)	4 (8)	2 (4)	
Transferierbarkeit des Patienten									
Anzahl Patienten n (%)									
Sativex®	52	0 (0)	9 (17)	20 (38)	16 (31)	4 (8)	3 (6)	0 (0)	2,302 (1,109; 4,778) p=0,0252
Placebo	48	0 (0)	7 (15)	8 (17)	20 (42)	9 (19)	2 (4)	2 (4)	

Tabelle 12: Ergebnisse für Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PhGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beurteilung der klinischen Änderung am Studienende durch den Arzt									
	N	Sehr viel besser	Viel besser	Wenig besser	Keine Änderung	Wenig schlechter	Viel schlechter	Sehr viel schlechter	Odds ratio (95%-CI) p-Wert
Sativex®	88	4 (5)	38 (43)	30 (34)	9 (10)	2 (2)	5 (6)	0 (0)	2,207 (1,261, 3,860) p=0,0055
Placebo	81	8 (10)	19 (23)	18 (22)	24 (30)	8 (10)	4 (5)	0 (0)	

Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Barthel-Index der Aktivitäten des täglichen Lebens ist ein valides Instrument zur Messung der funktionellen Möglichkeiten. Es ist eher ungewöhnlich, in klinischen Studien eine signifikante Verbesserung zu sehen. Aber trotzdem wurde bei diesen schwer kranken Patienten, von denen ein Drittel nicht mehr fähig ist zu laufen, eine signifikante Verbesserung nach Behandlung mit der Wirkstoffkombination THC:CBD festgestellt (Tabelle 13). Als klinisch relevant wird ein Wert von 1,85 (siehe Modul 4, S. 26) angesehen, der in dieser Subpopulation der vorliegenden Studie mit 1,874 übertroffen wird.

Tabelle 13: Ergebnisse für Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Baseline			Studienende			Veränderung
	N	Mean (SD)	Median Min-Max	N	Mean (SD)	Median Min-Max	Odds ratio (95%-CI) p-Wert
Sativex®	88	70,3 (25,45)	75,0 (5-100)	87	71,1 (25,27)	80 (10-100)	1,874 (1,032; 3,449) p=0,0407
Placebo	80	74,4 (24,54)	82,5 (0-100)	81	73,1 (25,34)	85 (0-100)	

Gehfähigkeit

Der Gehstreckentest ist für 25 ft (\approx 7,62 m) validiert. Der hier verwendete 10 m-Gehstreckentest (\approx 32,8 ft) ist strenger und sollte demzufolge ebenfalls als valide eingestuft werden.

Die Veränderung in der Gehfähigkeit ist zwar statistisch nicht signifikant, ist tendenziell aber in der Verum-Gruppe besser (Tabelle 14). Die Geschwindigkeitsänderung in der Studie GWSP0604 im Studienarm THC:CBD 1:1 beträgt 0,075 m/s (10 m/22,0 s am Studienende minus 10 m/26,3 s Baseline) und liegt somit über der klinisch relevanten Verbesserung der Gehfähigkeit von 0,05 m/s.(8).

Tabelle 14: Ergebnisse für Gehfähigkeit (10 m-Gehstreckentest) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Baseline			Studienende			Veränderung		
	N	Mean (SD) [s]	Median Min-Max	N	Mean (SD) [s]	Median Min-Max	Mean (SD) [s]	Median Min-Max	Gruppen- differenz (*) (95%-CI) p-Wert
Sativex®	58	26,3 (25,83)	15,0 (7-108)	56	22,0 (18,90)	14,5 (8-93)	-3,0 (9,29)	0 (-35-9)	-4,05 (-9,27; 1,16) p=0,1258
Placebo	56	29,6 (43,87)	15,5 (8-306)	54	29,6 (45,18)	15,0 (7-292)	2,9 (18,52)	0 (-14-119)	

Verträglichkeit

Die unerwünschten Ereignisse wurden getrennt nach Anzahl der unerwünschten Ereignisse, Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation, Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Gesamtmortalität ausgewertet (Tabelle 15).

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 15: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	THC:CBD 1:1 (n=90)	Placebo (n=81)
unerwünschten Ereignisse	47 (52 %)	39 (48 %)
unerwünschten Ereignisse mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation	24 (27 %)	12 (15 %)
Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse	7 (8 %)	2 (3 %)
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignisse	8 (6 %)	0 (0 %)
Gesamtmortalität	2 (2 %)	0 (0 %)

In Subpopulation der Studie GWSP0604 verstarben zwei Patienten aus der Verum-Gruppe an einer Urosepsis bzw. an einer beidseitigen Bronchiopneumonie. Bei beiden Ereignissen bestand kein Zusammenhang zur Studienmedikation.

Im Vergleich zu früheren klinischen Studien wurde für Sativex® in der Phase A der Studie GWSP0604 eine verbesserte Verträglichkeit nachgewiesen (siehe Abbildung 1). Der Grund ist ein modifiziertes Schema zur Auftitration und die Optimierung der Dosis für den Patienten.

Nebenwirkung	Phase A der Studie SP0604 (n=573)	Vergleichswerte aus früheren MS-Studien (n=663)
Benommenheit	13%	32%
Müdigkeit	6%	12%
Schläfrigkeit	5%	8%
Übelkeit	4%	12%
Mundtrockenheit	4%	8%
Harnwegsinfektion	3%	9%
Schwindel	3%	4%

Abbildung 1: unerwünschten Ereignisse, die in Phase A bei Patienten der Verum-Gruppe auftraten im Vergleich zu vorangegangenen Studien

Eine noch unveröffentlichte Studie zur Bestimmung der Langzeitsicherheit von Sativex® zeigt, dass die Rate der unerwünschten Ereignissen mit einer Inzidenz von 0,057 pro Jahr gering ist (9).

Laut Fachinformation sind die „häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den ersten vier Wochen der Exposition [...] Schwindelanfälle, die hauptsächlich während der Anfangstitrationsphase auftreten, und Müdigkeit. Diese Reaktionen sind üblicherweise schwach bis mäßig und lassen nach einigen Tagen nach, selbst wenn die Behandlung fortgeführt wird [...]. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung

gemäß Titrationsschema, wurde das Auftreten von Schwindelanfällen und Müdigkeit in den ersten vier Wochen stark reduziert.“ (3)

Zusammenfassung

In Tabelle 16 sind noch einmal alle Ergebnisse der Subpopulation zusammengefasst und denen der Gesamtpopulation gegenübergestellt.

Es lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse der Subpopulation in der Tendenz bei kleinerer Stichprobe bei vielen Endpunkten geringerer Irrtumswahrscheinlichkeit nicht von denen der Gesamtpopulation abweichen. Es zeigt sich in den Endpunkten Anzahl der Patienten mit einem Rückgang der Schwere der Spastik um mindestens 50 % und in der Globalbeurteilung des Patienten durch die betreuende Person im Bereich Transferierbarkeit in der Subpopulation sogar eine statistische Signifikanz der Verum-Behandlung gegenüber Placebo.

Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation und die mit Baclofen und/oder Tizanidin behandelte Subpopulation

Endpunkt	THC:CBD 1:1 vs. Placebo (Gesamtpopulation)		THC:CBD 1:1 vs. Placebo (Patienten mit mindestens zwei Vortherapien davon eine Baclofen und/oder Tizanidin)	
	Gruppendifferenz bzw. Odds Ratio [95 % CI]	p-Wert	Gruppendifferenz bzw. Odds Ratio [95 % CI]	p-Wert
Absolute Änderung des Grads der Spastizität	-0,84 [-1,29; -0,4]	0,0002	-1,01 [-1,54; -0,47]	0,0003
Anzahl Patienten mit einem klinische relevanten Rückgang der Schwere der Spastik				
mind. 30 %	2,73 [1,59; 4,69]	0,0003	3,142 [1,61; 6,13]	0,0008
mind. 50 %	1,65 [0,98; 2,78]	0,061	2,091 [1,13; 3,89]	0,0197
Anzahl Spastiken pro Tag	-2,53 [-4,27; -0,79]	0,004	-2,60 [-4,89; -0,31]	0,0262
Schlafqualität	-0,88 [-1,25; -0,51]	< 0,001	-1,00 [-1,46; -0,53]	< 0,0001
Gesundheitszustand	1,24 [-3,01; -5,5]	0,5644	3,80 [-1,5; 9,10]	0,1583
Lebensqualität				
Gesundheitliche Funktion	-0,46 [-3,73; 2,81]	0,7819	-0,42 [-4,06; 3,22]	0,8188

Endpunkt	THC:CBD 1:1 vs. Placebo (Gesamtpopulation)		THC:CBD 1:1 vs. Placebo (Patienten mit mindestens zwei Vortherapien davon eine Baclofen und/oder Tizanidin)	
	Gruppendifferenz bzw. Odds Ratio [95 % CI]	p-Wert	Gruppendifferenz bzw. Odds Ratio [95 % CI]	p-Wert
Gesundheitliche Rolle	-1,30 [-7,06; 4,47]	0,6582	0,87 [-6,31; 8,05]	0,8117
Körperschmerz	5,01 [-0,21; 10,23]	0,0596	6,35 [0,13; 12,57]	0,0456
Allgemeine Gesundheit	1,32 [-2,06; 4,70]	0,4424	2,80 [-1,59; 7,18]	0,2096
Vitalität	2,19 [-2,01; 6,38]	0,3057	3,95 [-1,09; 8,99]	0,1239
Gesellschaftliche Funktion	-0,65 [-6,97; 5,67]	0,8403	0,72 [-7,12; 8,56]	0,8570
Emotionale Rolle	-2,78 [-8,56; 2,99]	0,3431	-2,23 [-9,06; 4,59]	0,5193
Mentale Gesundheit	0,74 [-2,84; 4,33]	0,6826	2,47 [-1,81; 6,75]	0,2561
SGIC	1,703 [1,075; 2,698]	0,0234	1,841 [1,060; 3,197]	0,0303
CGIC – funktionale Möglichkeiten	2,40 [1,29; 4,44]	0,0053	2,904 [1,387; 6,081]	0,0049
CGIC – Transferierbarkeit	1,792 [0,973; 3,301]	0,0613	2,302 [1,109; 4,778]	0,0252
PhGIC	1,958 [1,232; 3,112]	0,0045	2,207 [1,261; 3,860]	0,0055
Aktivitäten des täglichen Lebens (klinische Relevanz: 1,85)	1,84 [0,02; 3,66]	0,0478	1,874 [1,032; 3,449]	0,0407
Gehfähigkeit – Änderung	-3,34 [-6,95; -0,26]	0,0687	-4,05 [-9,27; 1,16]	0,1258
Nebenwirkungen (UE) THC:CBD 1:1 / Placebo				
Anzahl UEs	66 (53 %)/ 57 (49 %)	ND	47 (52 %)/ 39 (48 %)	ND
Anzahl schwere UEs	8 (6 %)/ 3 (3 %)	ND	6 (7 %)/ 1 (1 %)	ND
Anzahl Abbruch aufgrund von UEs	8 (6 %)/ 0 (0 %)	ND	8 (9 %)/ 0 (0 %)	ND
Gesamtmortalität	2 (2 %)/ 0 (0 %)	ND	2 (2 %)/ 0 (0 %)	ND

Die mit grau unterlegten Felder zeigen eine statistische Signifikanz zugunsten der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1.

Die Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in der Spastizität und anderen Funktionen. Diese signi-

fikante Verbesserung wurde unabhängig von den betreuenden Personen und den behandelnden Ärzten festgestellt.

Die vorgelegte Studie wurde mit therapierefraktären MS-Patienten durchgeführt. Das bedeutet, dass diese Patienten nicht ausreichend auf andere anti-spastische Medikamente angesprochen haben. Umso bemerkenswerter ist es, dass ungefähr 50 % positiv auf eine Therapie mit Sativex® angesprochen haben. Dies erklärt sich mit dem neuartigen Therapieansatz mit der Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1.

1. MHRA (2010): Public Assessment Report: Sativex Oromucosal Spray. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.
2. GW (2012): Tables required for German Pricing Authority 2nd set.
3. Almirall (2011): Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle; Fachinformation. Stand: Juni 2011 [Zugriff: 03.11.2011] URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GW (2012): Tables required for German Pricing Authority 1st set.
5. Anwar K, Barnes MP (2009): A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*; 24(4):333-40.
6. G-BA (2011): Niederschrift zum Beratungsgespräch (14.04.2011): Beratungsanforderung 2011-B-005. Gemeinsamer Bundesausschuss.
7. Cappelleri JC, Bushmakin AG, McDermott AM, Sadosky AB, Petrie CD, Martin S (2009): Psychometric properties of a single-item scale to assess sleep quality among individuals with fibromyalgia. *Health and quality of life outcomes*; 7:54.
8. Musselman KE, Fouad K, Misiaszek JE, Yang JF (2009): Training of walking skills overground and on the treadmill: case series on individuals with incomplete spinal cord injury. *Physical therapy*; 89(6):601-11.
9. Etges T, Wright S (2012): An Observational Post Approval Registry Study of Patients Prescribed Sativex. Results from Clinical Practice.

Literaturverzeichnis:

1. MHRA, *Public Assessment Report - Decentralised Procedure - Sativex Oromucosal Spray (UK/H/2462/001/DC)*, 2010.
2. Almirall_Hermal, *Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: THC/CBD (Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle). 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. (Modul 1 - 4)*, 2012: Reinbek.
3. G-BA, *Niederschrift zum Beratungsgespräch (14.04.2011): Beratungsanforderung 2011-B-005*, 2011, Gemeinsamer Bundesausschuss.
4. ratiopharm *Fachinformation Baclofen-ratiopharm*. Rote Liste, 2011.
5. Novartis *Fachinformation Sirdalud (Tizanidin)*. Rote Liste, 2011.
6. Henze, T. *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. 2004.
7. Gold R., H.H.P. *Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose*. AWMF-Leitlinien-Register, 2008. **030/050**.
8. Dietz, V. *Therapie des spastischen Syndroms*. AWMF-Leitlinien-Register, 2008. **Nr. 030/078**.
9. Gold R., H.S., Hemmer B., Wiendl H., *DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version, Stand: 12.04.2012)*, 2012.
10. G-BA, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 10 Abs. 1 AM-NutzenV (Übergangsregelung)*, 2011: Berlin.
11. Wright, S., *Subgroup analysis for GWSP0604*, 2012.
12. Almirall, *Zusammenstellung der Ergebnisse zur Subgruppenanalyse GWSP0604*, 2012.
13. Sträter, B. and C. Burgardt, *Gutachten zu Nutzenbewertung von Sativex*, 2012.
14. IQWiG, *Extrakt aus Cannabis Sativa - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, in Dossierbewertung (Auftrag A12-01)*2012: Köln.
15. IQWiG, *Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabinol (CBD) Extrakt - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Mitberatung über Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers gemäß § 10 Abs. 1 AM-NutzenV, in Prüfung von Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers (Auftrag A 11-12)*2011: Köln.
16. G-BA, *Formale Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 Verfo Dossier-Nr. 2011-07-01-D-010 Extrakt aus Cannabis Sativa*, 2011: Berlin.
17. AEMPS, *Scientific Advice: Sativex Oromucosal spray*, 2008.
18. Almirall *Fachinformation Sativex*. Rote Liste, 2011.
19. G-BA, *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 - Linagliptin*, 2012.
20. IQWiG, *Aliskiren / Amlodipin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung vom 10.02.2012, Version 1.0 (Auftrag: A11-29)*, 2012.
21. G-BA, *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 - Fingolimod*, 2012.

22. Lehmacher, W., *Methodische Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 124 Extrakt aus Cannabis Sativa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 29.03.2012*, 2012: Köln.
23. Farrar JT, Y.J.J., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM, *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale*. *Pain*, 2001. **94**(2): p. 149-58.
24. IQWiG, *Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG Berichte - Nr. 113 (Auftrag A11-23, Version 1.0 vom 11.01.2012)*, 2012.
25. IQWiG, *Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung vom 12.01.2012, Version 1.0 (Auftrag: A11-24)*, 2012.
26. IQWiG, *Apixaban – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung vom 12.03.2012, Version 1.0 (Auftrag: A11-30)*, 2012.
27. IQWiG, *Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG Berichte Nr. 126 (Auftrag A12-03, Version 1.0 vom 12.04.2012)*, 2012.
28. IQWiG, *Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung vom 29.12.2011, Version 1.0 (Auftrag: A11-20)*, 2011.
29. IQWiG, *Pirfenidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung vom 12.12.2011, Version 1.0 (Auftrag: A11-18)*, 2011.

5.2 Stellungnahme von Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Datum	23.April 2012
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex®)
Stellungnahme von	Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das NeuroCentrum Odenwald mit den Standorten Erbach und Groß-Umstadt betreut im Quartal über 7000 Patienten.</p> <p>In der von uns geführten Datenbank überschauen wir 800 Patienten mit einer Multiplen Sklerose. Während in der Schubbehandlung und in der immunmodulatorischen Therapie in der Vergangenheit erhebliche Fortschritte gemacht werden konnten, ist die Situation hinsichtlich der symptomatischen Therapie von MS-assoziierten Symptomen deutlich schwieriger. Insbesondere die Behandlung der Spastik ist aktuell nicht befriedigend.</p> <p>In diesem Kontext begrüßen wir ausdrücklich die Zulassung von Sativex als Therapieoption in der Behandlung der MS-induzierten Spastik.</p> <p>Aus unserer klinischen Erfahrung ist der IQWiG-Bericht in keinster Weise nachvollziehbar.</p> <p>Zunächst zu den Vortherapien. In der Tat werden in aller Regel ältere Antispastika, insbesondere Baclofen und Tizanidine „first line“ zur Anwendung gebracht. Ähnlich wie bei der Behandlung von Epilepsieerkrankungen ist es aber bei der Erwägung von ad on Therapien nicht Gang und Gäbe, dass jegliche Therapieoption vor der Gabe eines neuen Medikamentes in Erwägung gezogen werden muss. Von daher ist es in keinster Weise nachzuvollziehen, dass für die Gabe von Sativex zwei vorangegangene Therapieversuche gefordert werden. Dies umso mehr als die älteren Antispastika wie z.B. Baclofen und Tizanidin keine ausreichende Wirkung zeigen, d.h. die Patienten sind</p>	<p>Soweit der pharmazeutische Unternehmer die Abweichung von zwei geforderten Vortherapieversuchen unter Bezugnahme auf die Zulassung des Arzneimittels Sativex® begründet, wonach die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie ausreicht, vermag der G-BA dem nicht zu folgen. Gemäß der Zulassung wird nicht die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie gefordert, sondern explizit eine „Arzneimittel-Therapie“. Das Wort „eine“ ist in diesem Zusammenhang ersichtlich nicht als Zahlwort zu verstehen, sondern wird in seiner</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht symptomfrei, so dass wir auf weitere neue Medikamente angewiesen sind. Unsere Beobachtung lässt sich mit Studienergebnissen belegen. Lediglich eine leichte Besserung der Spastik unter der Therapie mit Antispastika wird von den meisten Patienten berichtet, wie eine große Studie mit über 20.000 Patienten zeigte [1]. In dieser Untersuchung berichteten 79,8% der Patienten trotz Therapie von nächtlichen Krämpfen, Steifheit der Beine (82%) und Krämpfen am Tag (89%). Weiterhin bestärken uns in unserem Vorgehen bei der Behandlung der MS-induzieren Spastik Ergebnisse eines Cochrane Reviews von Shakespeare, Boggild und Young (2009) [2]. Die Autoren zeigen, dass verschiedene Studien mit Antispastika für Patienten mit Multiple Sklerose sehr heterogen sind. In einer Vielzahl der betrachteten Studien wurden unvalidierte Skalen eingesetzt, so dass die Ergebnisse schwer zu interpretieren sind. Insgesamt wird in nur 15 der RCTs die Ashworth Skala als validiertes Instrument verwendet. Nur drei der Plazebo-kontrollierten und keine der Vergleichsstudien zeigt ein signifikantes Ergebnis. In unserer Praxis werden sehr häufig Patienten, die bereits eine Vortherapie mit einem Antispastikum hatten und nicht ausreichend respondierten, auf Sativex eingestellt, da es für dieses Medikament RCTs gibt, die dem heutigen Wissensstand entsprechen. In diesen Studien konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Anzahl der Responder (gemessen mit der NRS) unter THC/CBD mit weit über 30% signifikant höher lag, als die unter Plazebo [3-5]. Bei einer Verbesserung des Spastizitätsgrades um >18% spricht man von einer „minimal clinically important difference“ und bei 30% von einer „clinically important difference“, so dass die in den Zulassungsstudien gezeigten Effekte sogar als klinisch bedeutend anzusehen sind.</p> <p>Weiterhin ist für uns nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG zu dem Schluss kommt, dass die Studien nicht zu beurteilen seien, da kein</p>	<p>Bedeutung als unbestimmter Artikel verwendet. Das ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des Begriffs der Bezug nimmt auf den Begriff „Arzneimittel-Therapie“.Der Begriff „eine andere Arzneimittel-Therapie“ impliziert, dass ein therapeutisches Gesamtkonzept vorliegen muss und grenzt sich somit gegen eine beliebige, unspezifische Therapie (vorher: „andere Medikamente“) ab. Die Änderung unterstützt somit vielmehr inhaltlich die Anforderungen an eine optimierte Standardtherapie, die der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie formuliert hat.</p> <p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Firma Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinweis in den Studien zu finden ist, dass die Standardtherapie optimiert war. In der Praxis wird die Dosierung von Antispastika gemäß der jeweiligen Fachinformation so lange angepasst, bis die maximale Dosierung erreicht oder aufgrund von Nebenwirkungen keine weitere Dosissteigerung mehr möglich ist. Mehr als die Hälfte aller Patienten zeigen trotz intensiver Therapien keine hinreichende Symptomkontrolle. Die optimierte Eindosierung der Therapien wird selbstverständlich regelhaft vorgenommen. Natürlich ist der ärztliche Impetus auch eine grundsätzliche ärztlich-ethische Frage. Aus diesem Grund ist es absurd anzunehmen, dass die rekrutierten Patienten der Zulassungsstudie nicht ausreichend vortherapiert waren.</p> <p>Wir überblicken in unserer Praxis mehr als 60 Patienten, die zusätzlich mit Sativex behandelt werden. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Verträglichkeit von Sativex sehr sehr positiv zu beurteilen ist. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sind die Ausnahme. Insbesondere was die Sedierung anbetrifft, ist aus unserer Erfahrung Sativex den Therapieoptionen Tizanidin und Baclofen vorzuziehen. Aus den gemachten Erfahrungen ist Sativex natürlich nicht bei allen Patienten gleichsam wirksam. Wir sehen ein deutliches klinisches Ansprechen auf Sativex bei ca. 50% aller Patienten. Ich verweise auf Patienten, die durch Sativex deutlich an Mobilität gewonnen haben. So berichtet mir die Pflege eines an MS erkrankten Patienten, dass dieser nunmehr in der Lage ist, wieder selbstständig die Toilette aufzusuchen. Eine andere Patientin, die unter stärksten Spastik-assoziierten Schmerzen leidet und neben antispastischen Medikamenten mit Antikonvulsiva gegen neuropathische Schmerzen und Morphinderivaten behandelt wird, zeigt unter Sativex eine deutliche Reduktion der Schmerzsymptomatik. Wir konnten unterdessen auch die Morphintherapie reduzieren.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese beiden Fallbeispiele sollen nur cursorisch aufzeigen, wie wichtig im Einzelfall die Therapie mit Sativex ist. Es ist aus unserer Sicht in keinster Weise nachzuvollziehen, dass diese Therapie diesen oft schwer kranken Menschen vorenthalten werden sollte.</p> <p>Aus unserer Sicht ist die Zulassung dergestalt, dass ohnehin die Anwendung sehr restriktiv gehandhabt wird. Wegen der vorbekannten limitierten Wirksamkeit und den erheblichen Nebenwirkungen von Baclofen und Tizanidin würden wir uns Sativex eher auch als eine First line Option wünschen. Nicht nachvollziehbar ist aber eine Einschätzung dahingehend, dass diese Therapie hinsichtlich der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit fragwürdig ist. Die Kritik an dem Studiendesign ist in keinster Weise nachvollziehbar. Alle Studien im Bereich der Epilepsie werden in Analogie als ad on Design durchgeführt. Auch hier wird nicht hinterfragt, ob die Vortherapien mit den zur Anwendung kommenden Antikonvulsiva tatsächlich bis zur Grenze der Verträglichkeit ausgereizt wurden. Auch bei diesen Studien wird davon ausgegangen, dass die vorbehandelnden Kollegen unter Verwendung der zugelassenen Substanzen eine optimale Therapie erreichen wollten. Dass hier bezüglich der verschiedenen Indikationsgebiete mit unterschiedlicher Elle gemessen wird, ist medizinisch überhaupt nicht nachvollziehbar.</p> <p>Sativex stellt für die chronisch schwer kranken MS-Patienten eine wirksame und darüber hinaus gut verträgliche weitere Therapieoption mit großem Nutzen dar und ist aus unserer Sicht inzwischen unverzichtbar.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kasuistiken zu Sativex</p> <p>Anamnese:</p> <p>Fall I:</p> <p>53 Jährige weibliche Patientin. Sie erkrankte 1998 an Multiples Sklerose (MS), die rechte Körperhälfte war von Beginn an stärker betroffen. Bei der Patientin zeichnete sich frühzeitig ein rasch progredienter Verlauf auf, welcher sie bereits 2006 zwang ihren Beruf aufzugeben.</p> <p>Aktuell lebt die Patientin in der häuslichen Umgebung ist aber auf die ständige Unterstützung durch ihre Familienangehörigen angewiesen, zur Sicherstellung der allgemeinen Versorgung (Hygiene etc).</p> <p>Spastisch ataktisches Gangbild, pathologische Zeigerversuche vor allem rechts, feinmotorische Störungen in der rechten oberen Extremität. Gegenwärtig hat die Patientin einen EDSS von 7.</p> <p>Medikation vor Beginn mit Sativex:</p> <p>Baclofen 5mg 3x1 über den Tag verteilt</p> <p>Dreimonatige Cortisonpulstherapie</p> <p>In der klinischen Untersuchung zeigt sich eine ausgeprägte, insbesondere Paraspastik. Die Spastik ist deutlich merklich in Ruhe, insbesondere kommt es aber zu einschließenden Spasmen bei der individuellen Bewegungsinitiierung. Auch nachts bestehen deutliche schmerzhaft einschließende Spasmen.</p> <p>Aufgrund der zunehmenden Einschränkung in der Grundversorgung der Patientin, sowie eine Zunahme der schmerzhaften Steifigkeit in den unteren und oberen Extremitäten entschieden wir uns hier für einen</p>	<p>Es handelt sich hierbei nicht um eine repräsentative Stichprobe. Aus dem Einwand und den Ausführungen ergeben sich für die Bewertung des Extraktes aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delt-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusätzlichen Behandlungsversuch mit Sativex.</p> <p>Die tägliche Dosis Sativex wurde über einen Zeitraum von 10 Tagen langsam nach Schema gesteigert, bis zu einer Gesamtdosis von 8 hub.</p> <p>Nach vier Wochen pendelte sich die Patientin auf 6 Sprühstöße ein. Bereits nach kurzer Zeit war eine Besserung der Feinmotorik und der allgemeinen Beweglichkeit zu erkennen.</p> <p>Nach drei Monaten war eine deutliche Stabilisierung und gleichbleibender Erfolg zu erkennen. War die Patientin vor der Behandlung nur in der Lage wenige Schritte mit Unterstützung durch einen Dritten in der häuslichen Umgebung zurückzulegen, so kann Sie sich bereits nach 8 Wochen 20m im häuslichen Rahmen frei bewegen, auch die Sturzgefahr ist deutlich zurückgegangen. Die durch die Spastik nicht bewegliche Hand rechts, lässt sich wieder öffnen und bewegen. Im Hinblick auf die Grundversorgung hat sich somit eine erhebliche Erleichterung für die Familie ergeben. Die Patientin ist jetzt wieder in der Situation aktiv an der Grundversorgung mitzuwirken.</p> <p>Insbesondere auch die nächtlich einschließenden schmerzhaften Spastiken zeigten sich unter der gewählten Therapie deutlich gebessert.</p> <p>Wichtig dabei, während der gesamten Zeit ergab sich kein Anhalt für Nebenwirkungen, die Therapie wurde während des gesamten Zeitraums bis einschließlich Heute problemlos vertragen.</p> <p>Fall II:</p> <p>69 jährige Patientin. Bereits bei der Mutter vorbekannte MS Erkrankung. Patientin selbst leidet seit 1989 an MS, die</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diagnosestellung erfolgte jedoch erst im Jahr 2000. Die Patientin selbst bemerkte nie eine Schubsymptomatik, womit hier von einer primär chronischen Progredienz ausgegangen werden muss. Bis zum Sommer 2011 erfolgte keine medikamentöse Behandlung, weder die MS betreffend noch deren zusätzliche Beschwerden betreffend.</p> <p>Die Patientin ist auf die permanente Begleitung und Unterstützung durch ihren Ehemann angewiesen. Sowohl in der Grundversorgung wie auch bei Arztterminen.</p> <p>Deutliches spastisch ataktisches Gangbild mit einer max. Gehstrecke von 20m am Rollator, sowie eine ausgeprägte Urgesymptomatik .</p> <p>Im Vorfeld begannen wir mit der medikamentösen Einstellung auf Baclofen 5mg zur Nacht und einem Serotonin Wiederaufnahmehemmer zur allgemeinen Stabilisierung der psychischen Situation.</p> <p>Acht Wochen später zur Einführung des Sativex, erfolgte die Einstellung der Patientin auf Sativex.</p> <p>Über den Zeitraum von 10 Tagen wurde die Patientin 8 Sprühstöße tgl. ein dosiert.</p> <p>Letztlich pendelte sich die Patientin auf 3 Sprühstöße ein, da sie bereits unter diesen wenigen Sprühstößen eine deutliche Verbesserung verzeichnen konnte.</p> <p>Nach drei Monaten ist die Patientin wieder in der Lage selbstständig Treppen zu bewältigen und kann am Rollator eine max. Gehstrecke von 300m zurücklegen. Auch die Grundversorgung kann nun wieder zum größten Teil von der Patientin selbst übernommen werden: ankleiden, Zähne putzen, Haare kämen, teilweise Körperpflege.</p> <p>Die Patientin ist weiterhin auf die Unterstützung durch den Ehemann</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angewiesen, allerdings in einem deutlich reduziertem Maß.</p> <p>Die über lange Jahre neurologisch kaum betreute Patientin konnte durch unsere Intervention sowohl hinsichtlich der affektiven Situation, als auch hinsichtlich der Schmerzen und Mobilität erheblich von der therapeutischen Intervention profitieren. Insgesamt ergibt sich hieraus eine dramatisch verbesserte Lebensqualität.</p> <p>Während des gesamten Behandlungszeitraumes bis einschließlich heute konnten keine Nebenwirkungen bei der Patientin beobachtet werden, es zeigt sich nur, dass Sativex bereits in geringen Dosen eine überzeugende Wirkung zeigt.</p> <p>Fall III:</p> <p>54 jährige Patientin, verheiratet, Mutter von 5 Kindern, aktuell Erwerbsunfähig</p> <p>2009 Erstdiagnose einer Multiplen Sklerose, wobei ersten Beschwerden bereits 5 Jahre zuvor auftraten. Sie hatte damals das Gefühl, jemand würde ihr die Beine wegziehen. Bereist 2009 bestand eine spastische Paraparese und es zeigte sich ein sekundär chronisch progredienter Verlauf. Da die Patientin stets diszipliniert war, waren keine Schübe zu eruieren.</p> <p>Aktuell erfolgt keine Behandlung der Multiplen Sklerose. Die Patientin ist auf die Unterstützung durch ihren Ehemann angewiesen, beispielsweise Arztbesuche kann sie selbstständig nicht mehr leisten.</p> <p>Im Vorfeld erfolgte bereist die Behandlung mit Pregbalin in Tolperison, allerdings ohne eine ausreichende Reduktion der Spastik und ohne erreichen einer Schmerzfreiheit.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir begannen die Einführung der Sativextherapie mit einer Aufdosierung über 10 Tage auf 8hub Tagesdosis.</p> <p>Nach aktuell 3 Monaten Therapie pendelte sich die Patientin auf 4 hub tgl. ein. Die einschließende Spastik ist deutlich zurückgegangen, ebenfalls konnte eine weitest gehende Schmerzfreiheit erreicht werden. Die Mobilität der Patientin lässt zu, dass sie sich wieder in der häuslichen Umgebung bewegen kann und zumindest dort nicht immer auf die Hilfe und Unterstützung durch Dritte angewiesen ist.</p> <p>Während des gesamten bisher erfolgten Behandlungszeitraumes wurde keine Nebenwirkung auf das Sativex beobachtet, die Patientin, ihre Familienangehörigen sowie die Behandler sind mit dem Therapieerfolg zufrieden.</p> <p>Fall IV:</p> <p>51 jährige Patientin, alleinstehend, Erwerbsunfähig</p> <p>1988 diagnostizierte Multiple Sklerose mit chronisch progredientem Verlauf, aktuell ist die Patientin mit Pflegestufe 3 Härtefall Vollzeit pflegebedürftig und benötigt 24 Std. eine Pflegekraft an ihrer Seite.</p> <p>Ateminsuffizienz aufgrund der MS, massiver Intentionstremor an der oberen Extremität bds., MER allseits, insbesondere an der UE gesteigert, spastische Tonuserhöhung an allen Extremitäten, schon in Ruhe massiv verstärkt bei passiver und an der OE auch aktiver Bewegung, deutliche Kraftminderung Kraftgrad 2 – 3 an der OE, Plegie der Beine. Transfers nur mit Bettlifter oder durch 2 Pflegekräfte zu bewerkstelligen. Massive Einschränkung der Feinmotorik im Bereich der OE. Erheblich ausgeprägte Schmerzsymptomatik mit insbesondere</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Ries, Neuro Centrum Erbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einschießenden spastikassozierten neuropathischen Schmerzen. Intermittierend deutliche depressive Auslenkung, insbesondere aufgrund der Schmerzsymptomatik i. S. einer Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion.</p> <p>Die Patientin ist in allen alltäglichen belangen auf die Unterstützung durch Dritte angewiesen. Eine selbstständige Versorgung, einschl. Hygiene sind ihr nicht mehr möglich.</p> <p>Aktuell wird sie mit Tolperison, Tetrazepam, Baclofen und Targin behandelt.</p> <p>Die Patientin wurde über 10 Tage auf 8hub tgl. auf dosiert. Bereits nach kurzer Zeit, innerhalb der ersten 10 Tage, zeichneten sich die ersten messbaren Erfolge ab. Die Patientin konnte ihre Hände wieder öffnen und selbstständig Besteck oder eine Zahnbürste halten.</p> <p>Nach 3 Monaten zeigt sich eine wesentliche Steigerung der Selbstständigkeit, die Patientin kann sich wieder selbstständig die Haare kämen, die Zähne bürsten und auch eine Cremedose öffnen. Für die Patientin ist dies ein beispielloser Erfolg. Auch gibt es Bartel relevante Erfolge in der allgemeinen Körperhygiene.</p> <p>Die erfolgreiche Therapie mit Sativex führte zu einer erheblichen Verbesserung der Schmerzsituation, so dass die Targin-Dosis im Verlauf reduziert werden konnte. Als Folge des verbesserten Allgemeinbefindens zeigte sich auch eine deutlich positiv Veränderung der depressiven Symptome i. S. der bereits erwähnten Anpassungsstörung. Diese erfolgte unabhängig von einer ohnehin fortbestehenden antidepressiven Therapie.</p> <p>Während des gesamten Zeitraums gab es keine Anzeichen für Nebenwirkungen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Rizzo, M.A., et al., *Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients*. *Mult Scler*, 2004. **10**(5): p. 589-95.
2. Shakespeare, D., *Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Review)*. The Cochrane Library, 2009.
3. Collin, C., et al., *Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis*. *Eur J Neurol*, 2007. **14**(3): p. 290-6.
4. Collin, C., et al., *A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis*. *Neurol Res*, 2010. **32**(5): p. 451-9.
5. Novotna, A., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis*. *Eur J Neurol*, 2011. **18**(9): p. 1122-31.

5.3 Stellungnahme Vorstand des Ärztlichen Beirats der deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft

Datum	19.04.2012
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis sativa – 2011-07-01-D-010
Stellungnahme von	<p>Vorstand des Ärztlichen Beirats der DMSG, Bundesverband e.V.:</p> <p>Prof. Dr. R. Hohlfeld, Vorsitzender, Institut für Klinische Neuroimmunologie, Klinikum der LMU München</p> <p>Prof. Dr. H. P. Hartung, stv. Vorsitzender, Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf</p> <p>Prof. Dr. P. Flachenecker, Schriftführer, Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof in Bad Wildbad</p> <p>Prof. Dr. J. Haas, Neurologische Klinik des Jüdischen Krankenhauses Berlin</p> <p>Prof. Dr. F. Heidenreich, Neurologische Klinik der Henriettenstiftung Hannover</p> <p>Prof. Dr. B. Hemmer, Neurologische Klinik der Technischen Universität München</p> <p>Prof. Dr. P. Rieckmann, Neurologische Klinik des Klinikums Bamberg</p> <p>Prof. Dr. K. V: Toyka, Neurologische Klinik der Universität Würzburg</p> <p>Prof. Dr. H. Wiendl, Institut für Neuroimmunologie der Universität Münster</p> <p>Prof. Dr. F. Zipp, Neurologische Klinik der Universität Mainz</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Spastik ist ein führendes Symptom bei MS Erkrankten, das aufgrund der oft damit verbundenen Schmerzen, Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten und der Einschränkung der Gehfähigkeit erheblich Lebensqualität, Mobilität, Funktionalität und Autonomie der Betroffenen reduziert. In den Spätstadien der MS bei nicht mehr gehfähigen, auf den Rollstuhl angewiesenen, oder bettlägerigen MS-Erkrankten erschwert die Spastik darüber hinaus die Pflege in hohem Ausmaß.

Der Extrakt aus *Cannabis sativa* ist als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik zugelassen, die unzureichend auf andere Antispastika angesprochen haben. Ein Sprühstoß mit 100µl Spray besteht aus einem standardisierten Gemisch von 2,7 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 2,5 mg Cannabidiol (CBD). THC und CBD wirken agonistisch an Cannabinoid-Rezeptoren, die u.a. an Nervenendigungen zu finden sind. Im Tiermodell konnten sie die Steifigkeit der Gliedmaßen reduzieren und die Motorik verbessern. Während lange Zeit die Wirkung von Cannabinoiden auf die MS-bedingte Spastik umstritten war, konnten nun mehrere kontrollierte Studien mit mehr als 1.500 MS-Patienten einen signifikanten Effekt auf die mittelschwere bis schwere Spastik zeigen [1-4]. Diese wurde anhand der "numerischen Rating-Skala" (NRS) gemessen, auf der Patienten den durchschnittlichen Schweregrad ihrer Spastik in den vergangenen 24 Stunden von 0 (keine Spastik) bis 10 (schwerstmögliche Spastik) bewerteten. In der bisher größten Studie erhielten 572 MS-Patienten einfach verblindet Extrakt aus *Cannabis sativa*. Nach 4 Wochen erlebten 271 Patienten (47 %) eine 20%ige Reduktion ihrer Spastik und erfüllten somit das vorab definierte Kriterium eines „Responders“, davon wurden 241 Patienten für die 12-wöchige doppelblinde Phase zu Verum bzw. Plazebo randomisiert. Dabei konnte die Verbesserung der Symptome unter Extrakt aus *Cannabis sativa* erhalten werden, während sich die Plazebogruppe wieder zum Ausgangszustand verschlechterte. Neben der Reduktion der Spastik wurden positive Effekte auch für Spasmen, Schlaf und Gehfähigkeit berichtet. Obwohl der Gebrauch von Cannabis zu kognitiven Störungen führen kann [5], wurden in den zulassungsrelevanten Studien mit den getesteten Dosierungen keine negativen Auswirkungen auf Gedächtnis, Reaktionsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit gefunden. Ein erhöhtes Missbrauchspotenzial war erst bei 8 bis 16 gleichzeitig verabreichten Sprühstößen vorhanden.

Gemäß der Fachinformation und den Empfehlungen des Ärztlichen Beirats der DMSG, Bundesverband e.V. sollte bei der Anwendung des Extraktes aus *Cannabis sativa* die bestehende antispastische Medikation zunächst unverändert fortgeführt werden. Die Dosis wird innerhalb von 14 Tagen titriert und reicht von einem Sprühstoß am Abend bis zu maximal 12 Sprühstößen verteilt auf zweimal tägliche Gaben. Das Ansprechen auf den Extrakt aus *Cannabis sativa* sollte nach 4 Wochen überprüft werden [6].

Die Nutzenbewertung des IQWiG nach § 35a SGB V kann keinen Zusatznutzen feststellen. Diese Einschätzung wird damit begründet,

dass klinische Studien zum Vergleich zwischen dem Extrakt aus Cannabis sativa und einer Optimierung der bisher verfügbaren antispastischen Medikation nicht vorliegen. Obwohl formal richtig, greift dieses Argument aus unserer Sicht zu kurz. Nicht berücksichtigt ist, dass das Einschlusskriterium der zitierten Studien neben der Spastik auch die unzureichende Reaktion auf die bisherige Medikation war. Durch die erfolgte, 20%ige Verbesserung der Spastik bei knapp der Hälfte der Patienten ist zumindest bei dieser Untergruppe von Patienten ein zusätzlicher Nutzen belegt. Dies entspricht auch unserer klinischen Erfahrung. Bei einer Vielzahl von Patienten werden die zur Verfügung stehenden Therapien wie Baclofen, Tizanidin, Tolperison oder andere aufgrund der Nebenwirkungen (vor allem Müdigkeit und Muskelschwäche) entweder gar nicht toleriert, oder können nicht ausreichend hoch dosiert werden. Danach wurde bisher oftmals Baclofen intrathekal als invasive Methode eingesetzt. Mit dem Extrakt aus Cannabis sativa steht ein neuer nichtinvasiver Wirkansatz zur Verfügung, mit dem die therapeutischen Optionen zur symptomatischen Therapie der MS-bedingten Spastik erweitert werden. Zumindest ein Teil der MS-Betroffenen kann davon profitieren. Für diese Patientengruppe hat die Therapie aus unserer Sicht durchaus einen Zusatznutzen, da die Spastik ein das tägliche Leben der MS Betroffenen sehr stark beeinflussendes und die Lebensqualität deutlich minderndes Symptom ist, das mit dem bisherigen Therapieangeboten nur unzureichend behandelt werden kann. Die Erleichterung der Pflege und die Wiedererlangung von Funktionen, die mehr Selbstständigkeit bedeuten, sind ein hoher Wert insbesondere in den Spätstadien der Erkrankung.

Von Vorteil ist, dass das Ansprechen auf den Extrakt aus Cannabis sativa schon nach 4 Wochen beurteilt und die Dosis sehr gut titriert werden kann.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis:

1. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12:639-645
2. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16:707-714.
3. [Notcutt W](#), [Langford R](#), [Davies P](#), [Ratcliffe S](#), [Potts R](#). A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler.* 2012; 18:219-28.
4. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18:1122-1131.
5. Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76:1153-1160.
6. Stellungnahmen der Vorstände des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. und des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose zur Zulassung von Sativex®.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu den hier angeführten Argumenten wird auf die Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1) verwiesen.

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.04.2012
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung</p> <p>Am 2. April 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex®) von Almirall Hermal GmbH zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose veröffentlicht. Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass sich aus formalen Gründen kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie ergibt. Sativex® ist ein Extrakt aus Cannabis Sativa mit den Wirkstoffen THC/CBD (Delta-9-Tetrahydrocannabinol/ Cannabidiol) für die Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. Die Gabe von THC/CBD ist als Zusatztherapie zu der bereits angewendeten antispastischen Medikation vorgesehen. Das IQWiG führte die Nutzenbewertung von Sativex® gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin) durch. Der Hersteller benennt in seinem Dossier als Komparator die Fortführung der bisherigen individuellen antispastischen</p>	<p>Abweichend von der IQWiG- Dossierbewertung 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 „<i>stabiler Krankheitsverlauf über mindestens 3 Monate vor Studienstart</i>“ sowie „<i>stabiles Behandlungsregime der antispastischen Medikation über mindestens 30 Tage vor Studienbeginn</i> [...]“ 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.</p> <p>Der G-BA stellt somit keine Abweichung von wesentlichen</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikation. Begründet wird dieses Vorgehen zum Einen durch die Annahme, dass bei länger vorbehandelten Patienten von einer optimierten Therapie ausgegangen werden kann. Zum Anderen sei die Vortherapie die Summe der prozentualen Anteile aller bei den betroffenen Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die Indikation THC/CBD zugelassen sind. Diese Begründung des Herstellers sieht das IQWiG als unzureichend an. Somit könne für Sativex® laut IQWiG kein Zusatznutzen attestiert werden. Erneut ist nach Auffassung des vfa wegen abweichender Vergleichstherapie zwischen Hersteller und G-BA in der frühen Nutzenbewertung die Folge eingetreten, dass das IQWiG keinen Zusatznutzen festgestellt hat, ohne allerdings auf die im Dossier vorgelegten Studien einzugehen. Damit zeigt sich, wie die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die frühe Nutzenbewertung determiniert, und dass bei divergierenden Auffassungen zumindest die Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch eine neutrale Instanz als notwendig erscheint.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Michael H. Freitag, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Jena) und Patienten bzw. Patientenvertreter eingebunden (Pitschnau-Michel, Dorothea; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V). Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool sowie 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Einführend zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist anzumerken, dass ordnungspolitisch das Vorgehen des IQWiG, die Auswahl der ZVT durch den pU bzw. seine Begründung bei einer potenziellen Abweichung zu der vom G-BA festgelegten ZVT zu bewerten, hinterfragbar ist, weil Argumente der „Good Governance“ gegen ein solches Vorgehen sprechen. Da das IQWiG einen Generalauftrag für die frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom G-BA erhalten hat, fungiert es de facto als Auftragsinstitut des G-BA. Eine Begutachtung der Sinnhaftigkeit des Auftrags hinsichtlich kardinaler Punkte wie der Bestimmung der ZVT durch den Auftraggeber seitens des Auftragnehmers kann nicht ohne Weiteres objektiv und neutral erfolgen und somit ist die</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unabhängigkeit des IQWiG in dieser Frage nicht per se gegeben.</p> <p>Laut IQWiG weicht der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Er benennt als ZVT zunächst die Fortführung der individuellen Vormedikation. In der Begründung seiner Wahl der ZVT erweitert der pU seine Definition der ZVT aufgrund der Annahme, dass bei länger vorbehandelten Patienten von einer optimierten Therapie ausgegangen werden könne. Er benennt als ZVT die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen antispastischen Therapie. Die Vortherapie ergibt sich laut pU aus der Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die Indikation von THC/CBD zugelassen sind. Das IQWiG merkt weiter an, dass eine zusätzliche Überprüfung der vorgelegten Studien ergab, dass in keiner der Studien eine Optimierung der antispastischen Vormedikation geplant war. Die Studien waren deshalb nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie (wie vom G-BA festgelegt) zu machen. Dementsprechend hat der pU keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien vorgelegt. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT. Das IQWiG führt unter Abschnitt 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool weiter aus, dass seine eigene Recherche zu THC/CBD in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 13.01.2012 keine Studien zusätzlich zu den im</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Firma Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier des pU dargestellten Studien identifizierte und somit die identifizierten Studien dem Studienpool des pU entsprachen. Nun stellt sich aber die rationale Frage, wenn es keine weitere Evidenz zu dieser Thematik gibt, als die vom pU in seinem Dossier zusammengestellte und vom IQWiG auch so in seiner Recherche vorgefundene, wie dann für die Nutzenbewertung nicht-existierende relevante Studien vorgelegt werden sollen. Es scheint so, dass auch hier verkannt wird, dass im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung oft nur Evidenz aus Zulassungsstudien vorliegen wird, die darüber hinaus für die Zulassungsbehörden vor mehreren Jahren geplant wurden, entsprechende Voten von Ethikkommissionen einholen mussten und nicht die deutsche Sozialgesetzgebung zum damaligen Zeitpunkt antizipieren konnten. Weiter ergibt sich die Frage nach einem pragmatischen Vorgehen des G-BA bei der Festsetzung der ZVT unter Einbeziehung der dargelegten Sachlage und einer entsprechenden „Sensibilisierung“ des die Begründung der Abweichung der ZVT seitens des pU bewertenden Instituts, selbst unter dem Vorbehalt einer mangelnden „Good Governance“.</p> <p>Nach Auffassung des vfa begründet der pU durchaus seine Abweichung mit plausiblen Argumenten zu einzelnen Aspekten, wie auch aus der Kommentierung des IQWiG diesbezüglich dem Bericht zu entnehmen ist. So kommentiert das IQWiG hinsichtlich der Fortführung der individuellen Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD: <i>„Es ist unstrittig, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand</i></p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sein muss. Dies heißt jedoch nicht, dass sich die zweckmäßige Vergleichstherapie allein aus dem Zulassungsstatus des zu bewertenden Medikaments ableiten kann. Die Tatsache, dass THC/CBD als Zusatzbehandlung zugelassen ist, rechtfertigt nicht per se die Festlegung der fortgeführten Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie“.</i> Nach Auffassung des Verbandes geht es nicht um eine per se Rechtfertigung sondern um die zulassungskonforme Anwendung, auf die sich der G-BA und das IQWiG auch sonst beziehen. Laut Zulassung ist die Argumentation des pU plausibel und nachvollziehbar, die Festlegung der ZVT durch den G-BA restriktiv und über den Zulassungstext hinausgehend. Weiter merkt das IQWiG an: „<i>Es ist richtig, dass THC/CBD als Zusatzbehandlung zu einer bestehenden Therapie zugelassen ist. Das Ziel dieser Zusatzbehandlung ist es, die Symptome bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS zu verbessern, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Insofern stellt die zusätzliche Gabe von THC/CBD für diese Patienten eine Optimierung der bisherigen Therapie dar. Diese Optimierung durch THC/CBD soll anderen verfügbaren Optimierungsmöglichkeiten gegenübergestellt werden“.</i> Genau dieser Zielsetzung folgt das Unternehmen, wenn es davon ausgeht, dass länger vorbehandelte Patienten eine optimierte Therapie erhalten. Deswegen erscheint es für den vfa nicht nachvollziehbar, wieso das IQWiG der expliziten ZVT als Optimierungsmöglichkeiten folgt: „<i>Gemäß der Festlegung des G-</i></p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>BA umfasst die Optimierung eine Therapie mit Baclofen, Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind [...]“; auch in Anbetracht der Tatsache, dass es keine Studien zur Beantwortung der vom G-BA aufgeworfenen Fragestellung samt der von ihm festgesetzten ZVT gibt. Dass daraus noch ein Vorwurf gemacht wird: „Studien, die auf Grundlage einer unverändert fortgeführten Vortherapie die Gabe von THC/CBD mit einer Placebogabe vergleichen, sind demzufolge nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von THC/CBD zu treffen“, scheint die Realität der Studienlage im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln zu verkennen.</i></p> <p><i>Zur Annahme, dass länger vorbehandelte Patienten eine optimierte Therapie erhalten, merkt das IQWiG folgendes an: „Der pU argumentiert, dass bei länger vorbehandelten Patienten davon auszugehen sei, dass die Therapie an die spezifischen Anforderungen dieser Patienten angepasst, d. h. optimiert worden sei. Aufgrund dieser Annahme spezifiziert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie und definiert diese als die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen antispastischen Therapie. Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Es ist zwar richtig, dass Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer möglicherweise eine höhere Anzahl an Optimierungsversuchen erfahren haben als Patienten im Anfangsstadium der Behandlung; allein aufgrund der Dauer der Behandlung kann aber nicht per se darauf geschlossen werden, dass der Patient unter Ausschöpfung aller zur Verfügung</i></p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>stehenden Therapieoptimierungen an seine spezifischen Anforderungen angepasst und somit optimiert ist. Der pU liefert keine Belege, die seine Argumentation stützen“.</i> Der vfa kann die Argumentation des IQWiG nicht nachvollziehen. Einerseits erkennt das IQWiG an, dass es zwar richtig sei, dass Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer möglicherweise eine höhere Anzahl an Optimierungsversuchen erfahren haben als Patienten im Anfangsstadium der Behandlung, andererseits moniert es fehlende Belege hierfür. Jedoch liegen auch keine Belege vor, die der Argumentation des pU zuwiderlaufen. Angesichts der Studienlage scheint die Argumentation des IQWiG fast wie ein Totschlagargument. Denn sollten solche Belege vorliegen, handelt es sich nicht mehr um Annahmen im Rahmen einer Evaluation, sondern um gegebene Fakten hinsichtlich der Versorgungsrealität. Das IQWiG lässt sich weiter zu diesem Punkt wie folgt aus: <i>“Legt man die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU zugrunde, müssten Studien durchgeführt werden, in denen für die eingeschlossenen Patienten (mit bestehender Spastik) nachweislich keine weiteren Optimierungsmöglichkeiten der Therapie (außer THC/CBD) bestehen. Diese Situation ist in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Bandbreite an Optimierungsmöglichkeiten unrealistisch“.</i> Nach Auffassung des vfa verkennt das Institut die Argumentation des pU, dass es nicht um die vorhandenen Optionen zur Optimierungsmöglichkeit primär geht, sondern um die Annahme einer bzw. mehrerer bereits erhaltenen optimierten Therapie(n) aufgrund der längeren Vorbehandlung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme des Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V

Datum	23.04.2012
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex®)
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA</p> <p>Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet ‚Spastik bei Multipler Sklerose‘ ist die 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.“</p> <p>Die Vorgabe des G-BA, dass mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein sollen, bleibt unerklärlich, da der G-BA hierzu keine begründenden Ausführungen gemacht hat. Sie kann aber auch im Hinblick auf die Bestimmungen der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht nachvollzogen werden. In § 6 Abs. 2 AM-NutzenV ist ausgeführt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein muss. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse sieht unseres</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wissens jedoch nicht vor, dass ein Therapieschema mit zwei vorangegangenen Therapieversuchen – mindestens einer mit Baclofen oder Tizanidin – stattgefunden haben muss. Gleiches gilt für die weitere Vorgabe in § 6 Abs. 2 AM-NutzenV, wonach sich die zweckmäßige Vergleichstherapie in der „praktischen Anwendung bewährt“ haben soll.</p>	
<p>zu 2.7.1 der Dossierbewertung des IQWiG</p> <p>1) Fortführung der individuellen Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Dossierbewertung aus, dass THC/CBD als Option für Patienten zugelassen sei, die nicht angemessen „eingestellt“ sind. Dies ist nicht in Übereinstimmung mit den Zulassungsvorgaben für Sativex (Abschnitt 4.1 der Fachinformation), die von Patienten sprechen, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie „angesprochen“ haben (1). Letzteres geht aus Sicht des BAH davon aus, dass eine Optimierung der Arzneimitteltherapie bereits stattgefunden hat, ein angemessenes Ansprechen trotzdem nicht erfolgt ist und somit der Einsatz von THC/CBD angezeigt ist. Für eine solche Sichtweise des Begriffes „optimierte Standardtherapie“ sprechen auch die Vorgaben in den Fachinformationen von Baclofen (2) und Tizanidin (3):</p> <p>1. Abschnitt 4.2 der Fachinformation für Baclofen („Die Therapie sollte immer mit einer niedrigen Dosierung einschleichend begonnen werden, um Nebenwirkungen</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>möglichst gering zu halten. Die niedrigste optimal wirksame Dosis wird empfohlen. Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln.“)</p> <p>2. Abschnitt 4.2 der Fachinformation für Tizanidin („Sirdalud hat eine geringe therapeutische Breite und eine von Patient zu Patient hohe Variabilität bzgl. der Tizanidin-Plasmakonzentrationen. Dies führt dazu, dass die Einstellung der Dosis wesentlich ist, um den Bedürfnissen der Patienten Rechnung zu tragen. [...] Die Dosis sollte gemäß den Bedürfnissen des einzelnen Patienten vorsichtig gesteigert werden.“)</p> <p>Andere wissenschaftlich belegte Ausführungen zur Optimierung der Therapie der Spastik gibt es unseres Wissens nicht. Von einer Optimierung muss deshalb für den Fall ausgegangen werden, dass die Patienten entsprechend der Fachinformation auf die Therapie eingestellt wurden. Ein angemessenes und für den Patienten ausreichendes Ansprechen ist damit aber nicht automatisch gewährleistet.</p>	
<p>zu 2.7.1 der Dossierbewertung des IQWiG</p> <p>3) Ableitung der Zahl der notwendigen Vorbehandlungen aus der Zulassung von THC/ CBD</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Dossierbewertung aus, dass der Zulassungstext in Abschnitt 4.1 der Fachinformation („...nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben...“) darauf schließen lasse, dass die</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorthherapie nicht als Anwendung eines einzelnen Arzneimittels, sondern im Sinne der Durchführung eines Therapieregimes mit mehreren Arzneimitteln zu sehen sei. Diese Auffassung würde durch einen weiteren Hinweis in Abschnitt 4.2 („Sativex ist nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die mangelhaft auf andere Anti-Spastik-Medikamente angesprochen haben.“) bestätigt.</p> <p>Dieser Argumentation wird nicht gefolgt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das IQWiG lässt außer Acht, dass die Verwendung beider Begrifflichkeiten sowohl den Einsatz <u>eines</u> als auch <u>mehrerer</u> Arzneimittel zulässt.2. Im Laufe des Zulassungsverfahrens hat sich unseres Wissens kein Hinweis darauf ergeben, dass der Einsatz von THC/CBD nur dann möglich sein soll, wenn im Vorfeld mehrere Arzneimittel zur Anwendung gekommen sind.3. Die aktuelle Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (4) gibt hierfür ebenfalls keinen Anhaltspunkt.4. Sowohl die AWMF-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose (5) als auch die AWMF-Leitlinie zur Therapie des spastischen Syndroms (6) lassen keinen Rückschluss auf den zwingenden Einsatz mehrerer antispastischer Arzneimittel zu. <p>Die in 3. genannte, gemeinsame Leitlinie von DGN und KKNMS</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Stand von Januar 2012 führt zum Einsatz von Antispastika Folgendes aus:</p> <p>„5.8.2.2 Medikamentöse Therapie</p> <p>Eine medikamentöse Therapie mit Antispastika ist indiziert, wenn durch physiotherapeutische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist. Die Wirkung Spastik mindernder Medikamente sollte regelmäßig überprüft werden. Die Gabe von Antispastika sollte situations- und zeitgerecht geplant werden: langsame Höherdosierung, erfordernisbezogene Verteilung über den Tag, erste Gabe ggf. bereits 30–45 Minuten vor dem Aufstehen, letzte Gabe vor dem Einschlafen, griffbereite ‚Bedarfsmedikation‘ zur Erleichterung der Nachtruhe. Die individuell beste Dosis muss dabei oft langsam titriert werden.</p> <p>Orale Antispastika:</p> <p>Zur Verringerung der Spastik stehen vor allem die folgenden Substanzen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none">● Baclofen (on label; Sawa u. Paty 1979, Brar et al. 1991)● Tizanidin (on label; Smith et al. 1994, UK-Tizanidine-Trial-Group 1994, Nance et al. 1997)● Gabapentin zur Therapie vor allem der tonischen Spastik und der hiermit verbundenen Schmerzen in Dosierungen von 1200 mg/d bzw. bis 2700 mg/d (off-label; Mueller et al. 1997, Cutter et al. 2000). Ein Vergleich von Gabapentin gegen die etablierten Antispastika fehlt. Gabapentin wird in aller Regel gut vertragen.	

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>● Dantrolen, Tolperison, Benzodiazepine: Eine positive Wirkung auf die Spastik ist für diese Substanzen nicht durchgehend dokumentiert. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen von Dantrolen (Leber) sowie der Benzodiazepine (Sedierung, Muskelschwäche, Abhängigkeit) sollten diese Medikamente nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Insbesondere die Therapie der Spastik mit Benzodiazepinen ist nur bei anderweitig nicht beherrschbarer generalisierter Spastik vertretbar.</p> <p>Die Wirkung von Cannabinoiden, insbesondere Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), auf die Spastik war bislang umstritten (u.a. Zajicek et al. 2003). Zuletzt wurden jedoch mehrere Studien mit Nabiximols, einem oromukosalen Spray (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD pro Sprühstoß), publiziert, das eine signifikante antispastische Wirkung zeigte (Wade et al. 2010, Novotna et al. 2011) und gut verträglich ist. In diesen Studien wurde Nabiximols zumeist zusätzlich zu einer Therapie mit Baclofen oder Tizanidin oder anstelle einer nicht ausreichenden medikamentösen Therapie gegeben. Die Wirkung sollte vor einer Langzeittherapie allerdings in einem 3- bis 4-wöchigen Behandlungsversuch getestet werden, da nur etwa 40% der Patienten auf eine antispastische Therapie mit Cannabinoiden mit einer Reduktion ihrer Spastik reagieren. Kürzlich erfolgte unter dem Handelsnamen Sativex die Zulassung einer Kombination aus THC und einem antieuphorisierenden Rezeptorblocker als oromukosales Spray.“</p> <p>Aus den vorstehenden Aspekten ist nicht ersichtlich, weshalb bei</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Vortherapie von einem „Therapieregime mit mehreren Arzneimitteln“ ausgegangen werden sollte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	23.04.2012
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex®)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Bedeutung von Cannabinoiden in der Therapie schwerer Erkrankungen</u></p> <p>Trotz der wissenschaftlich anerkannten positiven Wirkungen von Cannabinoiden bei vielen schweren Erkrankungen haben nur wenige betroffene Patienten in Deutschland Zugang zu diesen Stoffen, insbesondere auch deshalb, weil sie die Kosten in der Regel selbst tragen müssen. Seit Mai 2011 ist in Deutschland mit der 25. Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften Cannabis „zur Herstellung von Zubereitungen zu medizinischen Zwecken“ verkehrsfähig, cannabishaltige Fertigarzneimittel sind verschreibungsfähig und diese können damit betroffenen Patienten unabhängig von deren finanzieller Leistungsfähigkeit zur Verfügung gestellt werden. Sativex® ist das erste zugelassene Fertigarzneimittel mit Cannabinoiden zur Behandlung der MS-bedingten Spastik in Deutschland.</p> <p>Angesichts des hohen finanziellen Aufwands für die arzneimittelrechtliche Zulassung werden weitere Zulassungen für cannabishaltige Fertigarzneimittel nur für häufig auftretende Erkrankungen erwartet. Da aber für Schwerkranke ein dringender medizinischer Bedarf an Cannabismedikamenten besteht, diskutiert der Bundestag im Rahmen einer Anhörung am 9. Mai 2012 zum Thema „Zugang zu medizinischem Cannabis für alle</p>	<p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>betroffenen Patientinnen und Patienten ermöglichen“ u.a. bereits die Beauftragung der Off-Label-Experten nach § 35 c SGB V, um betroffenen Patienten solche Arzneimittel sogar außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung zur Verfügung zu stellen (vgl. BT-Drs. 17/6127).</p> <p>Neben der Tatsache, dass mit Sativex® in Europa erstmals ein Cannabismedikament in den Verkehr gebracht wurde, bietet dieses Arzneimittel zugleich die erste neuartige Therapieoption für die Behandlung der Spastik bei MS-Patienten seit Jahrzehnten.</p> <p>Sativex® wurde in der aktuell publizierte Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS der DGN/ KKNMS (AWMF-Registernummer: 030 – 050, abrufbar unter http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de) als signifikant antispastisch wirksames und zugleich verträgliches neues Medikament empfohlen.</p> <p>Dass in Deutschland dringend weitere Therapieoptionen für die Behandlung der MS-bedingten Spastik benötigt werden, zeigt auch der im Jahr 2005 vom G-BA erteilte Auftrag an die Off-Label-Expertengruppe im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Bewertung der Off-Label-Anwendung von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose. Im</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungsbericht der Expertengruppe mit Stand vom 16.02.2011 wird festgehalten, dass bei Patienten mit MS insbesondere therapeutische Optionen zur Behandlung einer Spastik mit schmerzhaften Muskelspasmen unzureichend sind.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die IQWiG-Bewertung für Sativex, auf die nachfolgend noch im Einzelnen einzugehen sein wird, ein schlechtes Signal für die Forschung und Entwicklung solcher Produkte. .</p> <p>Die IQWiG-Nutzenbewertung von Cannabis Sativa verstößt in mehrfacher Hinsicht gegen die rechtlichen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie und Auftragsrahmen des IQWiG</u></p> <p>Im Gegensatz zu den Fallgestaltungen anderer Frühbewertungsverfahren hat der pU im vorliegenden Fall nicht etwa einen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abweichenden Wirkstoff als Vergleichstherapie für das Dossier gewählt.</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) alle Wirkstoffe akzeptiert, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischen Grunderkrankungen zugelassen sind. Dies entspricht der ZVT des pU: Fortführung der individuellen antispastischen Medikation.</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Speziell für die Fälle, in denen mit Baclofen oder Tizanidin behandelt wurde, hat der G-BA gefordert, dass diese optimiert eingesetzt wurden - also eine Anwendung gemäß Fachinformation erfolgt, in der die optimierte Anwendung explizit vorgegeben ist. Die ebenfalls als ZVT akzeptierte Behandlung mit anderen Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischen Grunderkrankungen zugelassen sind, sollte unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen erfolgen, da eine optimierte Anwendung für diese Wirkstoffe in den Fachinformationen teilweise nicht dezidiert genannt ist.</p> <p>Das IQWiG geht fehl, wenn es meint, dass über die zulassungsgemäße Anwendung der Arzneimittel hinaus eine ständige Änderung der Art und/oder Anzahl der jeweils eingesetzten Medikamente und/oder der Dosierung als Optimierung hätte erfolgen müssen. Die Anwendung der betreffenden Arzneimittel im durch die Fachinformation vorgegeben Rahmen ist als optimierte Anwendung zu verstehen.</p> <p>Fraglich ist, auf welcher Grundlage das IQWiG zu einem Verständnis der optimierten Standardtherapie über die zulassungsgemäße Anwendung der betreffenden Arzneimittel hinaus kommt. Auch im aktuell veröffentlichten Bewertungsbericht für Belatacept prüft das IQWiG die patientenindividuelle Optimierung der ZVT anhand der Vorgaben der Fachinformation. In diesem Fall wird als Optimierung der Therapie die Behandlung der Patienten in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation akzeptiert, sogar Abweichungen von den</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgabe der Fachinformation sind unschädlich, da diese im Ergebnis nicht relevant sind. In vergleichbarer Konstellation wird im hier zu betrachtenden Fall die vor Studienbeginn bereits erfolgte Optimierung der Therapie in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation vom IQWiG hingegen nicht als ausreichend akzeptiert, sondern es wird über die Vorgaben der Fachinformation hinaus eine weitere Optimierung im Rahmen der klinischen Studien gefordert.</p> <p>Wenn der G-BA im vorliegenden Fall eine Optimierung über die Vorgaben der Fachinformation hinaus für erforderlich erachtet hätte, hätte er explizit vorgeben müssen, in welchem Rahmen diese zu erfolgen hat. Da keine Begründung oder nähere Erläuterungen zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist nicht erkenntlich auf welche Grundlage das IQWiG seine Interpretation stützt.</p> <p>Das IQWiG ist nicht berechtigt, seine eigene Interpretation der ZVT einer Nutzenbewertung zugrunde zu legen, sondern ist an die Vorgaben seines Auftraggebers, des G-BA, gebunden.</p> <p>Abgesehen davon kann die vom IQWiG geforderte Optimierung im Rahmen der Frühbewertung nach § 35 a SGB V auch deswegen nicht gefordert werden, da gemäß § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (= Kap. 5 § 18 Abs. 3 VerfO G-BA) die Grundlage für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung „<i>grundsätzlich die Zulassungsstudien</i>“ sind.</p>	<p>Der G-BA hat eine Bewertung der mit dem Dossier vorgelegten (Zulassungs-)Studie GWSP0604 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</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Tianzidin. Es ist ohne entsprechende Begründung keine Evidenz ersichtlich, die diese Vorgabe rechtfertigen würde.</p> <p>Es bleibt damit festzuhalten, dass das eingereichte Dossier im Hinblick auf die ZVT den Vorgaben des G-BA entspricht: Die vom G-BA verlangte Optimierung der Standardtherapie entsprechend den Vorgaben der Fachinformationen der Einzelwirkstoffe war bei den Patienten in den vom pU vorgelegten Studien bereits bei Studienbeginn abgeschlossen. Die optimierte Standardtherapie wurde den Einschlusskriterien der Studien folgend mit Einverständnis der Patienten während der Studie fortgesetzt. Ergänzend erhielten die Patienten den Cannabis-Extrakt. Die in den vorgelegten Studien eingeschlossenen Patienten wiesen vor Beginn der klinischen Studien über einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen eine stabil eingestellte Medikation auf. Eine stabil eingestellte Medikation wird erst nach Abschluss der Einstellungsphase im Rahmen der Optimierung der Therapie erreicht. Mit dem Erreichen einer stabil eingestellten Medikation ist damit eine optimierte Standardtherapie gegeben, wie sie vom G-BA in den Vorgaben zur ZVT gefordert worden ist.</p> <p>Folglich hätte das IQWiG das Dossier für Extrakt aus Cannabis Sativa bewerten können und müssen. Da dies pflichtwidrig unterblieben ist, obliegt es nunmehr dem G-BA, unter Berücksichtigung des ursprünglich eingereichten Dossiers des pU und der im Stellungnahmeverfahren eingereichten weiteren Unterlagen eine Bewertung durchzuführen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p> <p>Der G-BA hat eine Bewertung der mit dem Dossier vorgelegten (Zulassungs-)Studie GWSP0604 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 vorgelegte Studie, bei der ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Sativex[®] durchgeführt wurde und die zulässige Gesamt-Tagesdosis gemäß Fachinformation nicht überschritten wurde.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Verfahrenssicherheit/ Bindungswirkung der Vorberatung/Übergangsphase</u></p> <p>Grundsätzlich gilt, dass sich der G-BA mit der Festlegung der ZVT an diese Entscheidung bindet und davon ohne besondere Begründung nicht nachträglich abweichen darf. Diese Verbindlichkeit muss insbesondere in den Dossierberatungsverfahren der AMNOG-Übergangsphase gelten, die dem pharmazeutischen Unternehmer verlässliche Rahmenbedingungen für die Frühbewertung gewährleisten sollten.</p> <p>Das vorliegende Bewertungsverfahren stammt aus der Übergangsphase und ist damit auch eines der ersten Beratungsverfahren gewesen. Der G-BA hat das Beratungsverfahren nicht als Dialog zwischen G-BA und pU ausgestaltet, sondern als einseitiges Auskunftsverfahren. Wenngleich hier inzwischen Modifikationen erfolgt sind, wurde in den ersten Beratungsverfahren, und damit auch im vorliegenden Fall, keine Begründung für die Auswahl der ZVT durch den G-BA geliefert.</p> <p>Dass eine Begründung für die Auswahl der ZVT dringend notwendig ist, zeigt sich in der Praxis an verschiedenen Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der pU in seinem Dossier eine andere ZVT wählt, muss er dies ausreichend begründen. Dies kann er aber 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>valide nur dann, wenn die Argumentation des G-BA bekannt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hat der pU keine Beratung in Anspruch genommen und trifft der G-BA eine vom Dossier abweichende Wahl für die ZVT, bedarf dies spätestens bei der Veröffentlichung der Nutzenbewertung für das Stellungnahmeverfahren einer schriftlichen Begründung des G-BA, mit der sich der pU in seiner Stellungnahme auseinandersetzen kann. • Die endgültige Zulassung kann sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Beratung noch ändern – hier muss es dem pU möglich sein zu prüfen, ob die vom G-BA bestimmte ZVT unter den geänderten Rahmenbedingungen noch einschlägig ist oder nicht. Ohne nähere Kenntnis der Gründe für die Auswahl der ZVT ist ihm dies nur schwer möglich. • Aktuell zeigt sich, dass eine Begründung für die Auswahl der ZVT erforderlich ist, um für den pU hier im beiderseitigen Interesse eindeutige Festlegungen zu treffen und damit Rechtssicherheit zu gewährleisten. 	<p>Es hat eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV, insbesondere zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, stattgefunden. Zum Zeitpunkt der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lautete das Anwendungsgebiet „[...] die nicht angemessen auf andere antispastische <i>Medikamente</i> angesprochen haben.“ In der Fachinformation wurde der Begriff „andere <i>Medikamente</i>“ durch „[...] <i>andere Arzneimitteltherapie</i>“ ersetzt. Dem Argument des pharmazeutischen Unternehmers, wonach die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie ausreiche, vermag der G-BA nicht zu folgen. Gemäß der Zulassung wird nicht die Behandlung mit einem einzigen anderen anti-spastischen Arzneimittel als Vortherapie gefordert, sondern explizit eine „Arzneimittel-Therapie“. Das Wort „eine“ ist in diesem Zusammenhang ersichtlich nicht als Zahlwort zu verstehen, sondern wird in seiner Bedeutung als unbestimmter Artikel verwendet. Das ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des Begriffs, der Bezug nimmt auf den Begriff „Arzneimittel-Therapie“. Der Begriff „Arzneimittel-Therapie“ impliziert, dass ein therapeutisches Gesamtkonzept vorliegen muss und grenzt sich somit gegen eine beliebige, unspezifische Therapie (vorher: „andere <i>Medikamente</i>“) ab. Die Änderung unterstützt somit vielmehr inhaltlich die Anforderungen an eine optimierte Standardtherapie, die der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie formuliert hat. Der pharmazeutische Unternehmer wurde nach Änderung der Fachinformation vor diesem Hintergrund über</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Kosten</u></p> <p>Allgemein ist anzumerken, dass durch die sozialrechtlichen Vorgaben und die sich daraus ergebende Vergütungssystematik bei Arzneimitteln ohne Zusatznutzen, wonach keine höheren Kosten gegenüber der Vergleichstherapie entstehen dürfen, bei Add-On-Therapien ein so geringer Vergütungsbetrag verbleibt, dass das Produkt nicht kostendeckend im Markt gehalten werden kann. Im Ergebnis kommt dies also in der praktischen Auswirkung einem Verordnungsausschluss gleich.</p> <p>Unter Zugrundelegung der Kostenberechnungen des IQWiG würden sich im vorliegenden Fall und unter der Voraussetzung, dass für das Arzneimittel durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt würde, die Kosten der Vergleichstherapie und damit die Kostenobergrenze für die Vergütung von Sativex® auf die vom IQWiG nicht bezifferten und auch kaum bezifferbaren Kosten der Optimierung der Standardtherapie belaufen. Eine angemessene Vergütung der Add-On-Therapie wäre nicht gewährleistet.</p>	<p>die Beibehaltung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e.V

Datum	23.April 2012
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis Sativa
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e.V. (ACM), Am Mildeweg 6, 59602 Rütten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit Jahrzehnten wurden in Deutschland keine neuen Medikamente zugelassen, die einen therapeutischen Nutzen bei der Spastik von Multiple-Sklerose-Patienten zeigen. Neue Medikamente wurden in den letzten Jahren ausschließlich für andere Symptome und für die Beeinflussung der Grunderkrankung zugelassen (Barten et al. 2010).</p>	
<p>Die Häufigkeit der Spastik bei MS wird mit 75 % oder höher beziffert (Schapiro 2005). Die meisten Medikamente (Baclofen, Botulinumtoxin, Clonazepam, Dantrolen, Diazepam, Gabapentin, Pregbalin, Tizanidin) sind nicht spezifisch für die Behandlung von MS-Patienten zugelassen.</p> <p>Diese Medikamente sind bei einem Teil der Patienten gut wirksam, bei vielen jedoch nicht ausreichend wirksam oder mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden (Beard 2003, Shakespeare 2003). Es werden daher weitere Therapieoptionen dringend benötigt.</p>	
<p>Viele MS-Patienten verwenden Cannabisprodukte zur Linderung ihrer Symptome darunter auch der Spastik, weil sie diese Produkte als wirksamer und nebenwirkungsärmer als andere Medikamente erleben (Clark 2004).</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cannabiszubereitungen und einzelne Cannbinoide haben in mehreren kleinen und einigen großen Studien eine gute Wirksamkeit bei der Spastik von Querschnittsgelähmten und MS-Patienten ergeben (Killestein et al. 2002, Zajicek et al. 2003 und 2005, Centonze et al. 2009, Petro et al. 1981, Ungerleider et al. 1987, Vaney et al. 2004, Wade et al. 2004 und 2006, Collin et al. 2007, Conte et al. 2009, Hanigan et al. 1986, Hagenbach et al. 2007, Pooyania et al. 2010).</p>	
<p>Im Jahre 2011 wurde von Novotna und Mitarbeitern eine Studie zur Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose publiziert, die zur Zulassung des Cannabisextraktes Sativex in dieser Indikation in Deutschland und anderen europäischen Ländern führte (Novotna et al. 2011). Von 572 Patienten, die primär in die Studie eingeschlossen wurden, sprachen 272 Patienten (47,6%) während einer 4-wöchigen einfach-blinden Behandlung auf die Therapie an (=Reduktion der Spastik um >20%) und nahmen anschließend an einer 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo kontrollierten zweiten Studienphase teil (enriched-design). Im Vergleich zu Placebo verbesserte der Cannabisextrakt Spastik, Spasmenhäufigkeit und Schlafqualität signifikant.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>
<p>Nun erfolgte durch das IQWiG die Einschätzung, dass für Sativex in dieser Studie kein Zusatznutzen belegt worden sei. Das IQWiG argumentierte bei</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dieser Frage rein formal. Es liege kein Beleg für einen Zusatznutzen des Extrakts im Vergleich mit einer "optimierten Standardtherapie" bei Patienten mit Spastik bei Multiple Sklerose vor, weil Sativex in der Zulassungsstudie mit einer anderen Standardtherapie verglichen worden sei als die vom G-BA festgelegte "zweckmäßige Vergleichstherapie". Da also Sativex nicht mit der optimierten Standardtherapie verglichen worden sei, sei auch ein Zusatznutzen gegen diese Standardtherapie bisher nicht nachgewiesen worden. Der G-BA habe als Vergleichstherapie die Behandlung mit den Muskelrelaxanzien Baclofen und Tizanidin festgelegt. Die Patienten mussten dabei nach mindestens zwei Therapieversuchen optimal eingestellt worden sein. Der Hersteller von Sativex begründete seine abweichende Haltung damit, dass nur Patienten in die Zulassungsstudie aufgenommen wurden, die seit langem mit antispastischen Medikamenten behandelt wurden und daher bereits optimal eingestellt waren. Diese Auffassung ist auch medizinisch sinnvoll, da angenommen werden darf, dass ein Patient, dessen Spastik lange behandelt wurde, die auf dem Markt verfügbaren antispastischen Medikamente ausprobiert und schließlich die optimale Therapie für sich gefunden hat.</p>	
<p>Die Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin hat in den vergangenen 15 Jahren auf Grund vieler Gespräche mit Patienten und Ärzten den Eindruck gewonnen, dass Cannabinoidmedikamente eine sinnvolle und notwendige</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergänzung des medizinischen Repertoires bei der Behandlung der Spastik bei MS darstellen. Alle bisher zugelassenen Medikamente sind nur bei einem Teil der Patienten wirksam und verträglich. Ein nicht unerheblicher Teil dieser bisher nicht ausreichend behandelten Patienten profitiert von Cannabisprodukten. Die ACM würde es als erheblichen Rückschlag für eine mögliche neue Therapieoption betrachten, wenn auch der G-BA aus rein formalen Gründen entscheiden würde, dass der Cannabisextrakt Sativex für die betroffenen Patienten keinen Zusatznutzen liefert. Die praktische Erfahrung mit Sativex in den vergangenen Monaten belegt das Gegenteil.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:343-66.
- Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Tech Assess.* 2003;7:1–111.
- Centonze D, Mori F, Koch G, et al.: Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2009; 30(6): 531-4.
- Clark AJ, Ware MA, Yazer E, Murray TJ, Lynch ME. Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62:2098–2100.
- Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group: Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurology* 2007; 14(3): 290–6.
- Conte A, Bettolo CM, Onesti E, et al.: Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: a neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2009; 13(5): 472-7.
- Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al.: The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45(8): 551-62.
- Hanigan WC, Destree R, Truong XT: The effect of D9-THC on human spasticity. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 198.
- Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, et al.: Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58(9): 1404-7.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1122-31.
- Petro DJ, Ellenberger C: Treatment of human spasticity with Δ 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981; (Suppl 21): 413-6.
- Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D: A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(5): 703-7.
- Schapiro RT. Managing symptoms of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005;23(1):177–187, vii.
- Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2003. p. CD001332.
- Ungerleider JT, Andyrsiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW: D9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1987; 7: 39-50.
- Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, et al.: Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis* 2004; 10(4): 417-24.

- Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C: Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10(4): 434-41.
- Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P: Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(5): 639-45.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al.: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9385): 1517-26.
- Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, et al.: Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(12): 1664-9.

5.8 Stellungnahme des Behandlungszentrums Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke

Datum	<< 23. April 2012 >>
Stellungnahme zu	<< THC & CBD / Sativex >>
Stellungnahme von	<< <i>Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jürgen Koehler, MA, Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter des Behandlungszentrums Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH, Vorsitzender des Ärztlichen Beirates der DMSG LV Bayern, Mitglied des Ärztlichen Beirates des Bundesverbandes der DMSG.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Oberstes Ziel einer frühen Nutzenbewertung einer neu zugelassenen Wirkstoffkombination sollte der therapeutische Benefit für den Patienten sein. Gesundheitsökonomische Aspekte sind dabei gleichermaßen zu beachten. In der Bewertung des Institutes zu o.g. Wirkstoffkombination werden diese Ziele nicht entsprechend gewürdigt. Basierend auf der klinischen Erfahrung mit dem Präparat zeigen sich im Gegensatz zu den publizierten Daten erkennbare Unterschiede. Etwa 80% der Patienten geben eine deutliche Verbesserung ihres Befindens unter Gabe von Sativex® an. Bei damit erreichter Reduktion der Spastik kann häufig eine Dosisreduktion von Baclofen durchgeführt werden, was eine geringere Abgeschlagenheit und Schwäche bedingt und damit die Lebensqualität der Betroffenen deutlich steigert. Auch ist zu Bedenken, dass die Patienten meist mit deutlich niedrigerer Tagesdosierung einen verbesserten Gesundheitszustand erreichen. Nach unserer Erfahrung (aktuell 70 Patienten) und Mitteilungen von Kollegen liegt die mittlere Tagesdosis bei 4-5 Hüben und nicht bei 8-12 Hüben, was die avisierten Tagestherapiekosten gemäß Dossier somit halbiert. Vergleicht man dies mit den zuvor häufig verwendeten 9-Tetrahydrocannabinol in Tropfenform (off-label) so zeigt sich eine geringere Kostendifferenz, als in der aktuellen Diskussion angenommen wird. Bei dieser Bewertung sollte daher der klinische Nutzen für die Patienten nicht vollständig aus den Augen verloren werden, was jedoch aufgrund der Strukturen im IQWiG aktuell regelhaft zu beobachten ist. Auch verwundert es</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jürgen Koehler, MA, Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter des Behandlungszentrums Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH, Vorsitzender des Ärztlichen Beirates der DMSG LV Bayern, Mitglied des Ärztlichen Beirates des Bundesverbandes der DMSG.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zunehmend, dass Zulassungsstudien und damit verbunden Zulassungsverfahren der EMA und FDA scheinbar kaum Aussagekraft mehr besitzen. Anders ist der gravierende Unterschied in der Bewertung der Studien durch das IQWiG einerseits und der Zulassungsverfahren o.g. Gremien andererseits nicht zu erklären. Hier ist dringender Handlungsbedarf mit entsprechender Abstimmung anzuraten, da bereits aktuell viele Patienten darüber klagen, dass einmal mehr auf ihrem Rücken eine Kostendiskussion ausgefochten wird und sie als Patienten die Verlierer sein werden. Denn sowohl für das hier besprochene Präparat als auch für Fampridin und Fingolimod finden sich vergleichbare Mechanismen und Schwächen der Bewertung des Institutes und der Zulassungsbehörden..</p>	<p>Der G-BA hat eine Bewertung der mit dem Dossier vorgelegten (Zulassungs-)Studie GWSP0604 durchgeführt und begründet seine Bestimmung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bewerteten Ergebnisse dieser Studie.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jürgen Koehler, MA, Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter des Behandlungszentrums Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH, Vorsitzender des Ärztlichen Beirates der DMSG LV Bayern, Mitglied des Ärztlichen Beirates des Bundesverbandes der DMSG.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10, 31ff	<p>Anmerkung: <i>„Diese Optimierung durch THC/CBD soll anderen verfügbaren Optimierungsmöglichkeiten gegenübergestellt werden.“</i></p> <p>Diese Formulierung ist im Zusammenhang mit der G-BA Vorgabe von zweckmäßigen Vergleichspräparaten und im Rahmen der Zulassung von Sativex® nicht nachvollziehbar. Bei Prüfung eines neuen Wirkstoffes als add-on Therapie zu einer bestehenden Behandlung der Spastik bei MS ist ein Placeboarm notwendig, um eine Überlegenheit des neuen Wirkstoffes belegen oder negieren zu können, was in der Zulassungsstudie entsprechend durchgeführt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ersatzlos streichen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jürgen Koehler, MA, Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter des Behandlungszentrums Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH, Vorsitzender des Ärztlichen Beirates der DMSG LV Bayern, Mitglied des Ärztlichen Beirates des Bundesverbandes der DMSG.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10, 36ff	<p>Anmerkung: <i>„Studien, die auf Grundlage einer unverändert fortgeführten Vortherapie die Gabe von THC/CBD mit einer Placebogabe vergleichen, sind demzufolge nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von THC/CBD zu treffen.“</i></p> <p>Diese Aussage ist in dieser Form nicht haltbar. Klassische Studiendesigns werden regelhaft derart zur Prüfung eines Zusatznutzens eines neuen Wirkstoffes gewählt. Auch entspricht dies der klinischen Praxis in der Behandlung der Spastik. Sofern ein Wirkstoff (z.B. Baclofen) bestmöglich eindosiert wurde und trotzdem die Spastik nicht optimiert behandelt erscheint, wird bei unveränderter Dosierung von Baclofen z.B. Tizanidin zusätzlich eindosiert und erst bei gutem Therapieerfolg im weiteren z.B. die Baclofendosierung reduziert.</p> <p>Unabhängig davon zeigt sich in der klinischen Anwendung, dass unter Einsatz von Sativex® die bestehende antispastische Vormedikation häufig in der Dosierung reduziert werden kann und dadurch der subjektive als auch physiotherapeutisch erkennbare Nutzen hinsichtlich der motorischen Funktion erreicht wird. (Reduktion der durch Vormedikation [i.d.R. Baclofen /Tolperison] induzierten Schwäche, bei gleichzeitiger Reduktion des Tonus unter Sativex®)</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jürgen Koehler, MA, Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter des Behandlungszentrums Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH, Vorsitzender des Ärztlichen Beirates der DMSG LV Bayern, Mitglied des Ärztlichen Beirates des Bundesverbandes der DMSG.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Ersatzlos streichen und Zulassungsstudien in der Bewertung berücksichtigen.	Der G-BA hat eine Bewertung der mit dem Dossier vorgelegten (Zulassungs-)Studie GWSP0604 durchgeführt und begründet seine Bestimmung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bewerteten Ergebnisse dieser Studie.
11, 15ff	<p>Anmerkung: <i>„Es ist zwar richtig, dass Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer möglicherweise eine höhere Anzahl an Optimierungsversuchen erfahren haben als Patienten im Anfangsstadium der Behandlung; allein aufgrund der Dauer der Behandlung kann aber nicht per se darauf geschlossen werden, dass der Patient unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Therapieoptimierungen an seine spezifischen Anforderungen angepasst und somit optimiert ist.“</i></p> <p>Allein die Auslegung des Institutes nach „Ausschöpfung <u>aller</u> zur Verfügung stehenden Therapieoptimierungen“ ist aus der Definition des pU nicht abzuleiten und weicht auch von den Vorgaben des G-BA ab. Das Institut geht demnach davon aus, daß behandelnde Ärzte/Ärztinnen in der Praxis bei Behandlung einer MS bedingten Spastik innerhalb von Jahren nicht regelhaft Versuche unternehmen, die Spastiktherapie zu optimieren. Es</p>	Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jürgen Koehler, MA, Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter des Behandlungszentrums Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH, Vorsitzender des Ärztlichen Beirates der DMSG LV Bayern, Mitglied des Ärztlichen Beirates des Bundesverbandes der DMSG.

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>entsteht der Eindruck, dass dem Institut hier praktische Kenntnisse fehlen und somit realitätsfern bewertet. Durch derartige Formulierungen scheint es, daß es dem Institut nicht um eine Nutzenbewertung im Sinne der Patienten geht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Argumentation des Instituts überdenken und prüfen, ob hier der mögliche Nutzen auf der Basis der Zulassungsstudien und unter Einbeziehen von Ärzten/innen mit praktischer Erfahrung evaluiert werden kann.</p>	

5.9 Stellungnahme der Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Bonn

Datum	<< 24. April 2012 >>
Stellungnahme zu	<< Sativex >>
Stellungnahme von	<< <i>Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Bonn</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Lukas Radbruch, Direktor der Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Bonn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Stellungnahme des IQWiG wird ausgeführt, dass es keine Patientengruppe gibt, bei der ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist.</p> <p>Demgegenüber wird in einer Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft ausgeführt:</p> <p>"Der Nutzen einer Therapie mit Cannabinoiden ist für einige medizinische Indikationen durch kontrollierte Studien dargestellt worden, in denen überwiegend standardisierte und/oder synthetische Cannabinoidpräparate verwendet wurden (1). Der Einsatz dieser Präparate kann demnach bei Patienten, die unter einer konventionellen Behandlung keine ausreichende Linderung von Symptomen wie Spastik, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Appetitmangel haben, sinnvoll sein. Besonders bei Patienten, die unter mehreren Symptomen gleichzeitig leiden, beispielsweise Schmerzen und Übelkeit, kann der Einsatz von Cannabinoiden nützlich sein, z. B. in der Palliativmedizin. Cannabinoide sollten nicht als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden, da bei begrenzter Wirksamkeit unerwünschte Arzneimittelwirkungen, in erster Linie des Zentralnervensystems, häufig sind. Insbesondere bei mittel- und längerfristigem Einsatz überwiegt nur bei wenigen Patienten der Nutzen."</p> <p>Die Kommission schlussfolgert daraus, dass:</p> <p>"bei Patienten, bei denen durch die Therapie mit zugelassenen Arzneimitteln kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis erzielt werden kann und die an einer Erkrankung leiden, bei der der Nutzen von Cannabisprodukten wissenschaftlich nachgewiesen ist, der</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Lukas Radbruch, Direktor der Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Bonn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutische Einsatz standardisierter Cannabinoide sinnvoll sein kann. Die Finanzierung der Medikation über die Kostenträger sollte für diese Fälle sicher gestellt werden, "</p> <p>Die klinische Praxis in der Palliativmedizin bestätigt, dass bei einzelnen Patienten eine Linderung der Symptome mit 9-THC erreicht werden kann, die auch nach einer Optimierung einer analgetischen oder antiemetischen Therapie nicht erreicht werden konnte.</p> <p>In der Stellungnahme sollte deshalb bei der Patientengruppe ein Zusatz erfolgen: "in Einzelfällen kann eine Therapie bei Palliativpatienten mit komplexen Symptomen (Schmerzen, Übelkeit, Appetitmangel) indiziert sein."</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Eintragungen

5.10 Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Henze Reha-Zentrum Nittenau

Datum	20.04.2012
Stellungnahme zu	Nabiximols (Sativex®)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Thomas Henze, Reha-Zentrum Nittenau, Eichendorffstr. 21, D-93149 Nittenau</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Meine Stellungnahme bezieht sich allgemein auf die zweckmäßigen Vergleichstherapie, die ausschließlich auf eng gefasste, formale Aspekte zurückgreift, die von der klinischen Realität und Praxis der Spastikbehandlung allerdings weit entfernt sind und daher nicht zu einer realistischen Klärung eines Zusatznutzens von Nabiximols beitragen können. Meine Stellungnahme enthält daher einige kurze Ausführungen zu den täglichen klinischen Aspekten der Spastik, zu der gegenwärtigen Praxis der Spastikbehandlung zu dem – wahrscheinlichen – Stellenwert von Nabiximols.</p>	
<p>Zu der Dossierbewertung des IQWiG (Bericht Nr. 124: Extrakt aus Cannabis Sativa – Nutzenbewertung gemäß §53a SGB, vom 29.3.12 Version 1 gebe ich die folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Als koordinierender Autor der Konsensus-Empfehlungen „Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose“ [1] beschäftige ich mich seit vielen Jahren mit der symptomatischen Therapie der MS und in diesem Zusammenhang auch mit der Therapie der MS-bedingten Spastik. Als Ärztlicher Direktor einer</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klinik für Neurologische und Geriatriische Rehabilitation, in der zahlreiche Patienten mit einer MS betreut werden, ist mir der klinische Alltag der antispastischen Therapie sehr vertraut.</p> <p>In der Frühen Nutzenbewertung A 12-01 Extrakt aus Cannabis Sativa wird ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verneint. Das IQWiG kommt zu dieser Bewertung, weil der pharmazeutische Unternehmer (pU) in dem von ihm verfassten Dossier von der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgewichen sei [Nutzenbewertung S. 4]. Der G-BA hatte die zweckmäßige Vergleichstherapie als</p> <p><i>„die 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 2 vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika,</i></p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind“</i> <i>[Nutzenbewertung S. 6]</i></p> <p>festgelegt. Demgegenüber habe der pU – nach einem Gespräch mit dem G-BA – als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>„die Fortführung der individuellen antispastischen Vormedikation“ (Definition 1); und „die zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher entsprechend angepasst und definiert als die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen antispastischen Therapie. Die Vortherapie ergibt sich aus der Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die vorliegende Indikation zugelassen sind“ (Definition 2)</i> <i>[Nutzenbewertung S. 6]</i></p> <p>benannt.</p> <p>Die Abweichungen von der Definition des G-BA seien nicht ausreichend begründet. Da der pU eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>habe, sei er auf die Fragestellung, inwieweit für THC/CBD ein Zusatznutzen zur Vergleichstherapie (wie vom G-BA festgelegt) belegt werden könne, nicht eingegangen. Einen Beleg für den Zusatznutzen des Arzneimittels gebe es daher nicht; es könne auch keine Patientengruppe definiert werden, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt sei [Nutzenbewertung S. 5]. Da in den zum Zwecke der Zulassung von THC/CBD vom pU eingereichten Studien eine Optimierung der antispastischen Medikation nicht geplant worden sei, habe das IQWiG diese Studien nicht zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA heranziehen können. Eine relevante Studie zur Nutzenbewertung habe daher nicht vorgelegen (Nutzenbewertung S. 7).</p> <p>Diese vorstehenden Ausführungen des Berichts zur Nutzenbewertung greifen ausschließlich auf eng gefasste, formale Aspekte zurück, die von der klinischen Realität und Praxis der Spastikbehandlung allerdings weit entfernt sind und daher nicht zu einer realistischen Klärung eines Zusatznutzens von Nabiximols beitragen können. Meine Stellungnahme enthält daher einige kurze Ausführungen zu den täglichen klinischen Aspekten der Spastik, zu der gegenwärtigen Praxis der Spastikbehandlung und zu dem – wahrscheinlichen</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>– Stellenwert von Nabiximols.</p> <p>Klinische Aspekte der Spastik im Alltag</p> <p>Die Spastik ist ein vielgestaltiges und in seiner Ausprägung und seinen Folgen für die Betroffenen häufig wechselndes Symptom, so dass eine statische Therapie dem Symptom und den Erwartungen der Patienten nicht gerecht wird. Eine optimierte Therapie, die dann über Wochen, Monate oder Jahre mit gleichbleibenden Medikamenten und Dosierungen durchgeführt wird, ist daher nicht möglich.</p> <p>Die Spastik betrifft bis zu 70 % aller Menschen mit Multipler Sklerose (MS). Im Verlauf der Erkrankung nimmt sie oft so erheblich zu, dass die Betroffenen bei vielen grundlegenden Aktivitäten vor allem Körperhygiene, An- und Auskleiden, Mobilität auf fremde Hilfe angewiesen sind.</p> <p>Die Spastik ist nahezu immer mit muskulären Paresen vergesellschaftet. Ihre Ausprägung fluktuiert, wobei sie besonders in der Nacht – zumindest subjektiv – oft zunimmt, hierbei auch oft von Schmerzen begleitet. Auch im langfristigen Verlauf variiert die Ausprägung der Spastik erheblich; sie ist u.a. von</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>intermittierenden Begleiterkrankungen oder –symptomen (z.B. Blaseninfektion, Obstipation, Schmerzzustände, psychische Belastungen) abhängig.</p> <p>Die Beine sind häufiger betroffen als Arme und Rumpf. Besonders bei stark ausgeprägter Spastik können zusätzlich motorische (spinale) Automatismen auftreten, z.B. das Taschenmesserphänomen mit einem plötzlichen Einknicken eines Beines, bei dem der Patient sogar stürzen kann.</p> <p>Am häufigsten ist die Spastik tonisch, d.h. der Muskeltonus ist dauerhaft erhöht bzw. ändert sich nur geringfügig (tonische Spastik). Zahlreiche Patienten klagen auch über eine phasische Spastik, also kurzdauernde („einschießende“) Spasmen unterschiedlicher Frequenz und Dauer, oft sehr schmerzhaft und oft wiederum mit nächtlicher Betonung. Sie können sowohl durch externe Stimuli ausgelöst werden oder spontan auftreten.</p> <p>Wesentliche Folge der Spastik ist die eingeschränkte Mobilität. Die Gehstrecke, die ein Patient zurücklegen kann, wird kürzer, es sind vermehrte Pausen erforderlich, auch wird das Gehen unsicherer. Die Geschicklichkeit der Hände nimmt ab. Der Nachtschlaf kann zunehmend gestört sein. In sehr ausgeprägten Fällen ist sogar die Körperpflege erschwert (z.B. Intimhygiene</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei starker Adduktorenspastik). Blasen- und Darmentleerung und auch das Sexualleben sind beeinträchtigt. Bei zunehmender Immobilität mit daraus resultierender Bettlägerigkeit besteht die Gefahr von Dekubitalulzera. Bei schwerster Spastik können sich außerdem Muskel- und Sehnenkontrakturen mit Fehlstellungen der Arme und/oder Beine entwickeln. Insgesamt bedingt die Spastik damit auch eine zunehmende Abhängigkeit von Fremdhilfe und einen zum Teil erheblichen Verlust an Lebensqualität (Übersicht bei [2]).</p> <p>Neben diesen ausgeprägten funktionellen Beeinträchtigungen bietet die Spastik manchmal auch eine funktionelle Unterstützung, so dass ein Patient trotz erheblicher muskulärer Paresen eventuell doch kurze Strecken ohne Rollstuhl zurücklegen kann.</p> <p>Behandlungsmöglichkeiten bei Spastik</p> <p><u>Behandlungsziele:</u> Ziel der Therapie ist die Verbesserung der Mobilität von Armen und Beinen durch Reduktion der Spastik und Steigerung der Muskelkraft, das Erreichen angemessener Bewegungsmuster, die Verbesserung der Geschicklichkeit, die Verringerung spastik-bedingter Schmerzen, die Verringerung des Fremdhilfebedarfs sowie die Erleichterung</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pflegerischer Maßnahmen, die Vermeidung von Komplikationen wie Kontrakturen oder Dekubitalulzera und in der Summe eine Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p><u>Behandlungsoptionen:</u> Auf Grund der wechselnden Intensität der Spastik ist es oftmals sinnvoll, dass die Patienten ein "Spastik – Tagebuch" führen, in die sie die Ausprägung der Spastik im Tagesverlauf, Zeitpunkt, Dauer, Zahl und Stärke von Muskelspasmen und die Zeitpunkte der Einnahme ihrer Medikamente eintragen. Dies dient der Optimierung der medikamentösen Therapie (s. unten). Starre Therapieschemata („3 x 1 Tablette täglich“), ggf. über Monate hinweg, werden den häufigen Wechseln der Intensität einer Spastik nicht gerecht.</p> <p>Zunächst müssen schlecht angepasste Hilfsmittel (Gehstock, Rollstuhl) oder zu enge Kleidung, die durchaus die Spastik verstärken können, vermieden werden, ebenso weitere Spastik-verstärkende Faktoren wie Fieber, eine Obstipation, Schmerzen oder auch Dekubitalulzera.</p> <p>Die eigentliche Behandlung umfasst verschiedene Formen der Physiotherapie und Bewegungstherapie sowie orale und parenterale medikamentöse Therapien. Chirurgische Maßnahmen wie eine dorsale Rhizotomie oder eine</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>periphere Neurotomie bei fokaler Spastik sind letzte therapeutische Möglichkeiten bei ansonsten nicht ausreichend beeinflussbarer Spastik.</p> <p><u>Physiotherapie, Bewegungstherapie und physikalische Therapie:</u> Die Physiotherapie ist die Basis jeder Spastikbehandlung, z.B. die Therapie nach Bobath oder die Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF). Darüber hinaus werden zunehmend neuere Methoden wie das Aufgaben-spezifische Training, das Repetitive Training einer spastisch-paretischen Hand oder die Constraint-Induced Movement Therapy nach E. Taub eingesetzt, die ebenfalls zur Reduktion einer Spastik beitragen, auf jeden Fall aber die Funktionalität der beübten Extremität verbessern können. Auch werden vermehrt apparative Verfahren entwickelt, mit denen ebenfalls nicht nur das Symptom „Spastik“ behandelt wird, sondern auch die funktionellen Fähigkeiten der betroffenen Extremität(en) verbessert werden sollen: Arm-Hand Trainer, Bi-Manu-Track, motorgetriebene Standfahrräder, Laufbandtraining mit Körpergewichtsentlastung und weitere (Übersicht bei [2]). Ergänzend sind physikalische Maßnahmen wie das Kühlen eines spastischen Arms oder – in ausgeprägten Fällen – eine Versorgung mit Schienen möglich.</p> <p><u>Orale medikamentöse Therapie:</u> Bei nicht ausreichender Wirkung der</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verschiedenen Verfahren der Physiotherapie werden ergänzend orale Antispastika eingesetzt. Zu dieser Gruppe gehören Baclofen, Tizanidin, Gabapentin (in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht erwähnt), Tolperison, Dantrolen sowie verschiedene Benzodiazepine (vor allem Tetrazepam). Zu der Gruppe der oralen Spastiktherapien zählt auch Nabiximols (Sativex®).</p> <p>Diese Medikamente müssen jeweils individuell dosiert und insbesondere langsam gesteigert werden. Die individuelle Dosierung bezieht sich auf das unterschiedliche Ansprechen der Spastik bei individuellen Patienten, den unterschiedlichen Schweregrad der Spastik und dessen Variabilität in Abhängigkeit zahlreicher exogener und endogener Einflussfaktoren, vor allem Fieber, Schmerz, psychisches Befinden, Begleitkrankheiten, Änderungen der Krankheitsaktivität, Reparaturvorgänge im ZNS, etc. Im klinischen Alltag ist eine gleichbleibende Dosierung über einen längeren Zeitraum – wie sie in Studien zur Optimierung der Spastik gefordert wird –daher weder medizinisch sinnvoll noch im Sinne der Patienten bzw. einer optimalen Therapie praktikabel. In klinischen Studien ist es, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, jedoch erforderlich eine zuvor optimierte Therapie über die Dauer der Studie konstant zu halten. Sind Dosisanpassungen im Laufe der</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie aus medizinisch wichtigen Gründen notwendig, können auch diese durchgeführt werden.</p> <p>Auf Grund langjähriger Erfahrung werden heute vorzugsweise Baclofen, Tizanidin und Gabapentin, seltener Tolperison und Dantrolen eingesetzt, Tetrazepam und andere Benzodiazepine nur in Einzelfällen. Die Datenlage zur Effektivität dieser Medikamente ist zumeist aber nicht überzeugend [3, 4]. Die Studien sind z.T. alt (ab Mitte der 70er Jahre [1, 2]); zur Messung der Spastik wird ganz überwiegend die (modifizierte) Ashworth-Skala eingesetzt, die heute als weder valide noch verlässlich gilt und daher nicht mehr eingesetzt werden sollte [5, 6]. Diese Skala sagt lediglich – in begrenztem Umfang – etwas über die Höhe des Muskeltonus aus, gibt jedoch keinerlei Informationen über die funktionellen Einschränkungen des Patienten durch die Spastik. Diese funktionellen Einschränkungen sind jedoch die entscheidende Zielgröße der Therapie einer Spastik.</p> <p>Die Compliance der Patienten ist bei Behandlung mit Baclofen (bis 120 mg/d) und Tizanidin (bis 36 mg/d) auf Grund häufiger Nebenwirkungen oft nicht gut. Bei Baclofen sind dies vor allem Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit, bei Tizanidin ebenfalls Müdigkeit und Schwindel, aber auch eine arterielle</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hypotonie. Diese Nebenwirkungen treten häufig schon bei sehr geringer Dosierung auf. Gabapentin ist zumeist besser verträglich und entfaltet seine Wirkung vor allem bei der phasischen und dabei oftmals schmerzhaften Spastik (bis 3600 mg/d).</p> <p>Dantrolen, Benzodiazepine und Tolperison sind heute allenfalls Reservemedikamente auf Grund ihrer potentiellen, z.T. erheblichen Nebenwirkungen oder ihrer begrenzten Wirksamkeit. Für das in der Nutzenbewertung des IQWiG erwähnte Pridinolmesilat liegen laut Literaturdatenbank PubMed weder Studien zur Therapie der Spastik noch zur Therapie der MS-bedingten Spastik vor. Sie wird auch in einem Cochrane Review nicht erwähnt [4]. Pridinol wird meines Wissens in Deutschland nicht zur Therapie der Spastik eingesetzt.</p> <p><i>Cannabinoide:</i> Seit kurzem ist mit Nabiximols ein Cannabinoid zur ergänzenden medikamentösen Therapie der Spastik zugelassen, wenn die o.g. Antispastika keinen ausreichenden Erfolg bringen. Nabiximols, ein oromukosales Spray (1 Hub enthält 2.7 mg Tetrahydrocannabinol, THC und 2,5 mg Cannabidiol, CBD) ist bereits seit mehreren Jahren in den USA zur Therapie neuropathischer Schmerzen bei MS zugelassen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In früheren Studien zur Therapie der MS-bedingten Spastik wurden THC oder ein Cannabis-Extrakt mit Placebo verglichen (insbesondere: [7-9]). In diesen Studien konnten im jeweiligen Cannabis-Arm zumeist keine signifikanten Verringerungen der Spastik, gemessen mit der Ashworth-Skala, erzielt werden. Es berichteten aber nach Ende der 15 Wochen andauernden Studie deutlich mehr Patienten in den Verum-Armen über eine subjektive Reduktion der Spastik als im Placebo-Arm [8], während die mittels der bereits erwähnten Ashworth-Skala gemessene Spastik keine signifikante Verbesserung zeigte. In einer Extension der Zajicek-Studie über weitere 12 Monate ergab sich dann eine Verringerung der Spastik, gemessen mit der Ashworth-Skala, in den beiden Cannabis-behandelten Gruppen, während die Spastik in der Placebogruppe zugenommen hatte [9]. In der Studie von Vaney et al. ergaben sich keine signifikanten Besserungen der Spastik in der THC/CBD-Gruppe, jedoch ein Trend hinsichtlich der Reduktion der Häufigkeit von Spasmen, der Verbesserung der Mobilität und des Einschlafens gegenüber der Placebo-Gruppe [7].</p> <p>Gründe für die geringe Wirkung der Cannabis-Präparate (diese enthielten nicht die standardisierte Wirkstoffkombination aus THC/CBD) in diesen</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien könnte vor allem die Tatsache sein, dass sich in den untersuchten Gruppen auch Patienten, die generell auf eine Therapie mit Cannabinoiden nicht ansprechen (Non-responder) befanden und diese nicht – wie in der letzten Zulassungsstudie mit Nabiximols geschehen – vor Beginn der eigentlichen Therapie identifiziert und ausgeschlossen wurden. Zum anderen ist wahrscheinlich auch – wie bereits diskutiert – die Ashworth-Skala als primärer Outcome-Parameter ungeeignet, da sie nicht misst, was für den Patienten entscheidend ist.</p> <p>Nabiximols wurde in mehreren multizentrischen Studien untersucht und führte dabei zu einer signifikanten Verringerung der Spastik [10], die auch in einer Meta-Analyse bestätigt wurde [11]. Diese Studien liegen dem IQWiG vor. Die Verträglichkeit ist offenbar gut. Bei einzelnen Patienten kommt es außerdem zu einer Verringerung neuropathischer Schmerzen und – seltener – auch zur Verbesserung einer neurogenen Blasenstörung. Hervorzuheben ist, dass Nabiximols nicht bei allen Patienten wirksam ist; dies ist jedoch nach 4 Wochen der Therapie erkennbar, so dass es anschließend bei fehlendem Effekt wieder abgesetzt werden kann.</p> <p>Außerdem ist die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) relativ</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>niedrig, so dass Nabiximols als gut verträglich eingestuft werden kann [10, 11].</p> <p><u>Parenterale medikamentöse Therapie</u></p> <p>Für Patienten, die unter Physiotherapie und oraler Medikation keine ausreichende Senkung ihrer Spastik erfahren, kann in Einzelfällen eine parenterale Therapie erfolgen. Hierzu stehen in Deutschland Botulinumtoxin A für die fokale Spastik sowie Baclofen zur intrathekalen Applikation bei ausgeprägter Paraspastik zur Verfügung. Bei letzterer Indikation kann auch – zumindest bei noch begrenzt gehfähigen Patienten – die intrathekale Applikation von Triamcinolon-Acetonid durchgeführt werden.</p> <p>Botulinumtoxin A ist insbesondere bei einer fokalen Spastik, z.B. bei Adduktorenspastik oder einem Pes equinovarus, indiziert [12]. In mehreren Studien konnte seine Wirksamkeit belegt werden. Komplikationen, insbesondere eine hochgradige Parese der behandelten Muskeln, sind selten.</p> <p>Die intrathekale Applikation von Baclofen bewirkt eine hohe „Vor-Ort“-Baclofen-Konzentration und ist vor allem bei sehr ausgeprägter Paraspastik der Beine indiziert, besonders dann, wenn die Muskelkraft partiell erhalten ist. Spastik-bedingte Schmerzen werden verringert. Bei sehr stark ausgeprägter Spastik wird der pflegerische Aufwand reduziert, auch können die Patienten</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besser transferiert und gebettet werden [13]. Die Nebenwirkungen einer ansonsten oft hohen oralen Baclofen-Dosis treten bei dieser Therapie in den Hintergrund, allerdings können sowohl durch das intrathekale Baclofen selbst Nebenwirkungen wie Bewusstseinsstörungen, Übelkeit oder eine Dysarthrie auftreten. Auch kann es in eher seltenen Fällen zu Infektionen durch die implantierte Pumpe oder auch zu technischen Defekten der Pumpe oder einer Diskonnektion des zuführenden Schlauchs kommen. Eine konsequente Überwachung durch ein erfahrenes Team ist bei dieser Therapie daher unabdingbar.</p> <p>Die intrathekale Therapie von Triamcinolon-Acetonid wird in einigen Kliniken in Deutschland durchgeführt und kann bei Patienten mit einer durch Spastik bedingten Gangstörung die Mobilität verbessern. Erforderlich sind zumeist 1 bis 3 Injektionen im Abstand weniger Tage via Lumbalpunktion. Die Nebenwirkungen sind gering. Es liegen nur offene, jedoch keine kontrollierten Studien vor [14, 15].</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung</p> <p>Die antispastische Therapie bei Multipler Sklerose umfasst heute zahlreiche Behandlungsoptionen von der Physiotherapie über orale Medikamente bis zur parenteralen Applikation von Medikamenten. Basis sind immer physiotherapeutische Maßnahmen, deren Wert auch nicht angezweifelt wird, obwohl klare, aus Studien gewonnene Evidenzen hierfür noch immer fehlen. Der positive Effekt dieser Maßnahmen kann allerdings oftmals unmittelbar beobachtet werden.</p> <p>Bei nicht ausreichender Wirkung sollte die Therapie mittels oraler Medikamente ergänzt werden. Hierfür stehen Medikamente zur Verfügung, deren Evidenz zum größeren Teil auf älteren Studien (die heute überwiegend nicht mehr so wie vorliegend durchgeführt würden) beruht. Diese Medikamente haben zumeist eine gute Wirksamkeit, können aber in der täglichen Praxis auf Grund dosisbedingter z.T. erheblicher Nebenwirkungen nicht ausreichend dosiert werden: Baclofen, Tizanidin, Dantrolen, Benzodiazepine. Gabapentin (welches im Bericht des IQWiG zur Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde) wirkt vor allem bei der phasischen, weniger gut jedoch bei der tonischen Spastik. Für Tolperison</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liegen zur Therapie bei MS keine wirklich belastbaren Daten vor.</p> <p>In einigen speziellen Situationen (schwere fokale Spastik, ausgeprägte Paraspastik) können sehr wirksame parenterale Medikamente eingesetzt werden. Deren Einsatz setzt aber sehr spezifische Kenntnisse (Botulinumtoxin A, intrathekales Baclofen, intrathekales Triamcinolon-Acetonid) und ist z.T. mit einem deutlich erhöhten Komplikationsrisiko verbunden (intrathekales Baclofen).</p> <p>Die medikamentöse Spastiktherapie ist damit nach wie vor unbefriedigend. Mit Nabiximols steht jetzt ein Medikament zur Verfügung, welches bei einer Gruppe von MS-Patienten deren Spastik nachweislich senkt und dessen Wirkung nicht durch eine nicht valide und nicht verlässliche Skala (Ashworth-Skala), sondern durch eine validierte patientenseitige Einschätzung (mit der Numerischen Rating Skala (NRS)) nachgewiesen wurde, die deren funktionelle Bedürfnisse sinnvoller abbildet. Nabiximols kann auch bei Patienten, die mit der üblichen antispastischen Therapie keine ausreichende Besserung ihres Symptoms erzielen, zu einer solchen Besserung führen, invasivere Therapien (s.o.) können hierdurch ggf. vermieden werden. Die Therapie mit Nabiximols kann sehr individuell dosiert werden (bis 12 Hübe/Tag), so dass der Patient</p>	

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>selbst auf die Fluktuationen seiner Spastik unmittelbar einwirken kann. Das Risiko von UAW ist außerdem relativ gering. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass nicht alle Patienten auf Cannabinoide positiv ansprechen, so dass eine längere Therapie unbedingt erst nach einer 2wöchigen „Probe“therapie durchgeführt werden sollte.</p> <p>Mit den bisher publizierten Studien konnte eine Wirkung von Nabiximols bei den sog. Respondern nachgewiesen werden. Der Zusatznutzen dieser Substanz ergibt sich in der klinischen Praxis aus der zuvor unbefriedigenden Situation der antispastischen Therapie bei MS.</p>	

Stellungnahme zu den spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Henze, T., [*Symptomatic therapy of multiple sclerosis*]. *Nervenarzt*, 2004. **75 Suppl 1**: p. 2-39.
2. Henze, T., *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose* 2005, Stuttgart: Thieme Verlag.
3. Paisley, S., et al., *Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review*. *Mult Scler*, 2002. **8**(4): p. 319-29.
4. Shakespeare, D., *Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Review)*. The Cochrane Library, 2009.
5. Fleuren, J.F., et al., *Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(1): p. 46-52.
6. Sunnerhagen, K.S., *Stop using the Ashworth scale for the assessment of spasticity*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(1): p. 2.
7. Vaney, C., et al., *Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study*. *Mult Scler*, 2004. **10**(4): p. 417-24.
8. Zajicek, J., et al., *Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2003. **362**(9395): p. 1517-26.
9. Zajicek, J.P., et al., *Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(12): p. 1664-9.
10. Novotna, A., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis*. *Eur J Neurol*, 2011. **18**(9): p. 1122-31.
11. Wade, D.T., et al., *Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2010. **16**(6): p. 707-14.
12. Hyman, N., et al., *Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. **68**(6): p. 707-12.
13. Ben Smail, D. et al., *Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients*. *Mult Scler* 2006; **12**: 101-3
14. Abu-Mugheisib, M., R. Benecke, and U.K. Zettl, *Repeated intrathecal triamcinolone acetonide administration in progressive multiple sclerosis: a review*. *Mult Scler Int*, 2011. **2011**: p. 219049.
15. Hoffmann, V. et al., *Repeat intrathecal triamcinolone acetonide application is beneficial in progressive MS patients*. *Eur J Neurol*, 2006; **13**: p. 72-76

5.11 Stellungnahme von A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Datum	23. April 2012
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis Sativa Sativex®
Stellungnahme von	<i>A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein Zusatznutzen des Einsatzes von THC/CBD wird im Gutachten letztlich aus formalen Gründen verneint, da die bisherigen Studien die vom G-BA vordefinierte Vergleichstherapie nicht untersucht haben.</p> <p>Unsere ersten klinischen Erfahrungen mit dem Medikament spiegeln ein anderes Bild wider, ohne dass diese natürlich Ergebnisse standardisierter klinischer Studien ersetzen könnten.</p> <p>Insbesondere Patienten mit langen, vorwiegend chronisch progredienten Erkrankungsverläufen einer Multiplen Sklerose (MS) leiden häufig bereits langjährig unter einschränkenden Symptomen der Spastik, die mit funktionaler Behinderung und Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie der Lebensqualität einhergehen. Spezifische Symptome insbesondere bei fortgeschrittenen Fällen umfassen zusätzlich Schmerzen, Lagerungs- und Probleme der Grundpflege mit Folgeerscheinungen wie Dekubitus und Infektionen. Diese können ihrerseits die Grunderkrankung wiederum verschlechtern.</p> <p>Erfahrungsgemäß sind in diesem Zusammenhang zumeist bereits verschiedenste Therapieversuche der Spastik zum Einsatz gekommen, die jedoch großen individuellen Verträglichkeits- und Wirksamkeitsunterschieden unterliegen und somit häufige Anpassungen erforderlich machen. Insgesamt ist die Therapie der MS-assoziierten Spastik als dynamisch zu betrachten und bedarf ständiger Kontrolle und Optimierung.</p>	<p>Der G-BA hat eine Bewertung der mit dem Dossier vorgelegten (Zulassungs-)Studie GWSP0604 durchgeführt und begründet seine Bestimmung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bewerteten Ergebnisse dieser Studie.</p>

Stellungnehmer: A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Letzteres liegt zum Teil begründet in der Grunderkrankung selbst: MS-Patienten sind mit einem sehr breiten Symptomspektrum konfrontiert, das die Einsetzbarkeit und Tolerabilität der verfügbaren Medikamente maßgeblich beeinflusst. Hierzu zählen zum Beispiel eine vorzeitige körperliche und geistige Erschöpfbarkeit (Fatigue) oder Krampfanfälle, die den Einsatz bzw. die Aufdosierung der verfügbaren Medikamente limitieren. Daneben kann es bei einem zu starken Ansprechen auf die antispastische Medikation durch diese selbst zu einer Gangverschlechterung kommen.</p> <p>Es bleibt zu bedenken, dass die Mehrzahl der bisher verfügbaren oralen Therapeutika (Baclofen, Gabapentin und Benzodiazepine) über denselben Wirkort (als GABA-Analoga oder -Agonisten) angreifen. Darüber hinaus kommen Benzodiazepine nur in bestimmten klinischen Situationen und über einen begrenzten Zeitraum zum Einsatz. Dies ist in dem Nebenwirkungsspektrum mit hohem Abhängigkeitspotential begründet. Der zusätzliche Nutzen hinsichtlich der Spastik ist aus der Erfahrung heraus ohnehin eher begrenzt.</p> <p>Nach Ausreizen der oralen Therapeutika besteht die Möglichkeit der Implantation einer intrathekalen Pumpe zur kontinuierlichen Applikation von Baclofen, dies ist mit einer potentiell komplikationsbehafteten Operation sowie möglicherweise Folgeoperationen bei Pumpen-/ Katheterersatz, aufwendigen Kontrolluntersuchungen (Durchleuchtung zur Katheterdarstellung bei Verdacht auf Fehlfunktion) und regelmäßiger invasiver</p>	

Stellungnehmer: A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wiederauffüllung verbunden.</p> <p>Die Erweiterung des Spektrums antispastischer Medikamente ist aus unserer Sicht daher aus den angeführten Gründen für unsere Patienten äußerst wünschenswert.</p> <p>Wir möchten die oben besprochenen Aspekte anhand eines Fallbeispiels erläutern:</p> <p>Die 54-jährige Patientin leidet seit 1990 unter einer zunächst schubförmigen, im Verlauf sekundär chronisch progredienten MS mit konsekutiver ausgeprägter Tetraspastik.</p> <p>Letztere resultierte anhand unserer Dokumentation schon 2005 in einem EDSS (<i>expanded disability status scale</i>) von 8,0, also einem Behinderungsgrad mit Rollstuhlpflichtigkeit, jedoch dem weitgehenden Erhalt der Armfunktionen und somit weitgehend selbständiger Grundversorgung.</p> <p>Nach initialer oraler multimodaler Therapie (Baclofen, Tizanidin und Gabapentin) und einem individuellen Heilversuch mittels repetitiver intrathekaler Triamcinolongaben erfolgte bei zunehmender Spastik und Wirkverlust der Therapie im Jahr 2008 die Anlage einer intrathekalen Baclofenpumpe, deren Laufrate von zunächst 125 µg pro Tag sukzessive bis Mitte des Jahres 2011 gesteigert wurde bis zuletzt auf 1750 µg pro Tag ohne ausreichende Kupierung der Symptomatik.</p> <p>Diese Laufrate bedeutete bei einem Pumpenvolumen von 20 ml für die Patientin Auffüllintervalle von drei Wochen.</p> <p>Hierzu stellte sie sich jeweils in unserer Ambulanz vor, verbunden</p>	

Stellungnehmer: A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Krankentransportfahrten für Hin- und Rückweg, zusätzlich zur rezeptierten Medikation und den Pumpenauffüllsets.</p> <p>Es traten unter dieser hohen intrathekalen Baclofendosis außerdem ausgeprägte Nebenwirkungen ein; die Patientin litt an massivem Schlafdrang und Tagesmüdigkeit.</p> <p>Ein Therapieversuch mittels Botulinumtoxin-Injektion in den rechten Unterarm führte zum vollständigen Funktionsverlust der Hand aufgrund hochgradiger Parese, so dass Wiederholungen nicht sinnvoll waren.</p> <p>Der Untersuchungsbefund im August 2011 zeigte eine hochgradige linksbetonte Tetraspastik mit fixierter Streckfehlstellung des linken Fußes und nicht willkürlich durchbrechbarer Beugefehlstellung des linken Armes mit Kontrakturen im Bereich der linken Hand. Rechtsseitig war tagesformabhängig eine geringe Restfunktion der unteren Extremität zur Mithilfe bei Transfers vorhanden, die rechte, vormalige Gebrauchshand sowie der rechte Arm waren bei nicht fixierter, jedoch hochgradiger Beugespastik weitgehend funktionslos, entsprechend einem EDSS von 9,0. Neben den beschriebenen Einschränkungen litt die Patientin unter Verspannungen und Schmerzen durch die Spastik. Die Patientin war vollständig auf Unterstützung bei der Grundpflege, Nahrungsaufnahme und Aktivitäten des täglichen Lebens angewiesen. Es bestand Pflegestufe 3.</p> <p>Bei Hinzunahme von THC/CBD mit initial einem, dann zwei Sprühstößen pro Tag bot die Patientin nach Rückgang</p>	

Stellungnehmer: A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anfänglicher Nebenwirkungen (Hypotonie, Schwindel für einige Tage) eine Verbesserung der Spastik mit Rückgewinn alltagsrelevanter Funktionen der rechten Hand (selbständig trinken, ein wenig schreiben, Haare kämmen), so dass die Baclofen-Laufrate im Verlauf um 6.9% reduziert werden konnte.</p> <p>Für die Patientin bedeutete dies einen maßgeblichen Rückgewinn von Lebensqualität und teilweiser Selbständigkeit. Der EDSS stabilisierte sich somit bei 8,5.</p> <p>Die ergänzende Therapie mit THC/CBD war im dargestellten Fall eine wertvolle Option der symptomatischen Spastikbehandlung, durch die die hochdosierte Komedikation reduziert werden konnte zugunsten eines günstigeren Nebenwirkungsprofils.</p> <p>Hypothetisch könnten unterschiedliche Wirkmechanismen des THC/CBD (CB1/CB2-Rezeptoren) dazu geführt haben, dass die Patientin, die zuvor frustriert mit hochdosiertem intrathekalem Baclofen (GABA-Analogon) behandelt war, unter der Kombinationstherapie deutlich profitierte. Gerade die Kombination unterschiedlicher Wirkmechanismen stellt einen attraktiven Ansatz dar, die antispastische Wirksamkeit bei möglichst geringen Nebenwirkungen zu optimieren. In der klinischen Praxis wird dies bereits mit bestehenden oralen Therapieformen wie z. B. Baclofen, Tizanidin oder Gabapentin durchgeführt.</p> <p>Aufgrund dieses und ähnlichen Fällen aus der klinischen Praxis sind wir der Überzeugung, dass THC/CBD als zusätzliches orales Therapeutikum der MS-assozierten Spastik einen zusätzlichen Nutzen zu den bisherigen Therapieformen für unsere Patienten</p>	

Stellungnehmer: A. Stroet, A. Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bietet, im individuellen Fall ggfs. sogar vor der invasiveren Therapie mittels Baclofenpumpe.	

Stellungnahme zu den spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.12 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23.04.2012
Stellungnahme zu	THC/CBD/Sativex®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Präambel

Am 02.04.2012 hat der G-BA den IQWiG-Bericht - Nr. 124 (Dossierbewertung A12-01) Sativex – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen mit Substanzen zur Behandlung der MS in der Entwicklung, zwei zugelassenen Produkten in diesem Therapiegebiet (Extavia®/Gilenya®), sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

1. Verbindlichkeit zur Bewertung des eingereichten Dossiers
2. Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Verbindlichkeit zur Bewertung des eingereichten Dossiers</p> <p>Es ist nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH nicht statthaft, dass sich das IQWiG nicht mit den im Dossier vorgelegten Daten zum Zusatznutzen von Sativex gegenüber der vom pU begründet konform zur Fachinformation zu Sativex (1) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der <i>Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen anti-spastischen Therapie</i>, befasst hat. Da die frühe Nutzenbewertung auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens gemäß § 35a Abs. 1 S. 3 SGB V zu erfolgen hat, müssen unter Berücksichtigung von § 7 Abs. 2 AM-NutzenV die im Dossier vorgelegten Unterlagen im Hinblick auf ihre Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens bewertet werden. Damit wird die inhaltliche Auseinandersetzung mit dem Dossier impliziert und somit eine rein formale Ablehnung der Befassung mit den Dossierinhalten durch das IQWiG ist aus Sicht der Novartis Pharma GmbH rechtswidrig.</p> <p>Da die Dossierbewertung des IQWiG die Basis für den Beschluss der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses schaffen kann, der Gemeinsame Bundesausschuss jedoch nicht an die Beurteilung des IQWiG zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gebunden ist, muss sich das IQWiG mit den im Dossier eingereichten Daten auseinandersetzen, damit eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens vom Gemeinsamen Bundesausschuss – unter der Prämisse der zutreffend gewählten Vergleichstherapie – erfolgen kann.</p> <p>Die Berücksichtigung der mit dem Dossier eingereichten Daten</p>	<p>Der G-BA hat eine Bewertung der mit dem Dossier vorgelegten (Zulassungs-)Studie GWSP0604 durchgeführt und begründet seine Bestimmung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bewerteten Ergebnisse dieser Studie.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch das IQWiG hat vor dem Hintergrund zu erfolgen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss auch der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers im Hinblick auf eine im Dossier begründet gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie folgen kann.</p>	
<p>2) Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet ‚Spastik bei Multipler Sklerose‘ ist die 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.“</i></p> <p>Gemäß Ausführungen im Dossier ist das pharmazeutische Unternehmen (pU) der Festlegung des G-BA nicht gefolgt, da nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA eine Änderung der Fachinformation erfolgte. Das Anwendungsgebiet der Fachinformation zum Stand 2011 (1) lautete wie folgt:</p> <p><i>„Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von</i></p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH (5.1).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>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.“ [Hervorhebung durch den pU]</i></p> <p>Dies führt aus Sicht des pU dazu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis der Änderung der Fachinformation wie folgt angepasst werden muss:</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher entsprechend angepasst und definiert als die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen anti-spastischen Therapie. Die Vortherapie ergibt sich aus der Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die vorliegende Indikation zugelassen sind.“</i></p> <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH muss bei einer relevanten Anpassung des Fachinformationstextes und somit einer Änderung der Zulassungssituation eine entsprechende Anpassung der zuvor festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen, die vom IQWiG durch Prüfung der mit dem Dossier eingereichten Daten entsprechend zu berücksichtigen ist. Dies resultiert aus §7 Abs. 3 Satz 4 VerfO. Hierin wird konstatiert, dass die vom G-BA erteilten Auskünfte zu Beratungsthemen nicht verbindlich sind. Damit können nachträglich erteilte Änderungen der Fachinformationen und damit Änderungen der Zulassungssituation zu abweichenden</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entscheidungen des G-BA führen.</p> <p>„Es ist unstrittig, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sein muss. Dies heißt jedoch nicht, dass sich die zweckmäßige Vergleichstherapie allein aus dem Zulassungsstatus des zu bewertenden Medikaments ableiten kann. Die Tatsache, dass THC/CBD als Zusatzbehandlung zugelassen ist, rechtfertigt nicht per se die Festlegung der fortgeführten Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.“</p> <p>Der vom IQWiG angeführten Begründung für die Belassung der vom G-BA ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie kann von der Novartis Pharma GmbH nicht gefolgt werden, da der Kontext des Zulassungsstatus die entscheidende Grundlage für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie bildet.</p> <p>Im vorliegenden Fall können nach der Änderung der Fachinformation nicht mehr mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, sondern es kann nur, wie vom pU in seinem Dossier ausgeführt, die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen anti-spastischen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens für das Präparat Sativex® herangezogen werden.</p> <p>Der Operationalisierung des IQWiG im Hinblick auf die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen anti-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>spastischen Therapie kann die Novartis Pharma GmbH nicht zustimmen.</p> <p><i>„Eine Optimierung kann dabei z. B. durch die Änderung der Dosis, der Art und/oder der Anzahl der eingesetzten Medikamente erfolgen. Studien, die auf Grundlage einer unverändert fortgeführten Vortherapie die Gabe von THC/CBD mit einer Placebogabe vergleichen, sind demzufolge nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von THC/CBD zu treffen.“</i></p> <p>Diese Ausführungen des IQWiG zur Operationalisierung berücksichtigen nicht §5 Abs. 3, AM-NutzenV, wonach für die Bewertung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. Zudem bleibt in der Ausführung des IQWiG unberücksichtigt, dass bei der untersuchten Studienpopulation bereits von einer optimierten, jedoch unzureichend erfolgreichen individuellen Vortherapie der Spastik bei MS ausgegangen werden kann. Somit sind noch verbleibende Optionen für eine weitere Optimierung der unter Sativex fortzuführenden Basistherapie stark eingeschränkt.</p> <p>Selbst in der aktuellen Leitlinie zur „Therapie des Spastischen Syndroms“ (2) werden keine expliziten Empfehlungen hinsichtlich einer Therapieoptimierung gegeben, sondern es wird lediglich eine Empfehlung bezüglich der Mittel der ersten Wahl (Baclofen, Tizanidin) dargelegt.</p> <p>Damit geht die Operationalisierung des IQWiG über die Empfehlungen der Leitlinien hinaus. Darüberhinaus schränkt die Vorgehensweise den Grundsatz der ärztlichen Therapiefreiheit ein. Die Fortführung der individuellen Vortherapie erscheint aus Sicht der Novartis Pharma GmbH mit Blick auf die ärztliche</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiefreiheit als zweckmäßige Vergleichstherapie geboten, da davon auszugehen ist, dass der behandelnde Arzt dabei bereits eine hinsichtlich Dosierung und Art und/oder der Anzahl der eingesetzten Medikamente individuell für den Patienten optimierte Therapie anwendet.	

Stellungnahme zu den spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Extrakte aus Cannabis sativa

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 8. Mai 2012
von 11.10 Uhr bis 12.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Prechtl
Frau Dr. Essner
Frau Dr. Niermann
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Hager
Frau Freyer

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch
Herr Dr. Markos- Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH):**

Herr Dr. Münchberg

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz
Herr Anders

Beginn der Anhörung: 11.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer mündlichen Anhörung zu dem Extrakt aus Cannabis sativa mit den Zusätzen TetraHC/CBD – Wirkstoffkombination.

Ich möchte zunächst feststellen, wer an der Anhörung teilnimmt. Ich beginne mit der Firma Almirall Hermal GmbH und begrüße Herrn Dr. Prechtel, Frau Dr. Essner, Frau Dr. Niermann, Frau Dr. Sickold. Für Novartis sind erschienen Frau Hager und Frau Freyer. Für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller sind anwesend Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios. Herr Dr. Markos ist nicht da; seine Teilnahme wurde abgesagt. Für den Bundesverband der Arzneimittelhersteller begrüße ich Herrn Dr. Münchberg. Für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie begrüße ich Frau Lietz und Herrn Anders. – Damit sind wir komplett.

Wir folgen bei diesen Anhörungen immer einer gewissen Struktur, die sich an den Stufen der Bewertung orientiert. Ich bitte Sie, wenn es möglich ist, keinen Gesamtvortrag zu halten, sondern sich an der von uns vorgelegten Struktur zu orientieren. Sie können es natürlich auch anders machen. Sie können selbstverständlich einleitende Anmerkungen machen bzw. Grundsätzliches ausführen; das ist Ihrem Vortrag überlassen. Es wäre aber gut, wenn wir uns im weiteren Verlauf auf die vorgelegten Punkte konzentrieren könnten. Dabei steht bei dieser Anhörung wohl die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vordergrund.

Ich rufe jetzt erst einmal Punkt 1 auf:

Allgemeine Aspekte

Wer wünscht das Wort? – Herr Prechtel oder Frau Sickold?

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess. – Ich würde gerne davon Gebrauch machen, einige einleitende Worte zu sagen und dabei ein paar allgemeine Aspekte anzusprechen.

Wir möchten einleitend etwas zum Krankheitsbild und zum Therapieumfeld sagen. Dann möchten wir noch einmal über die Bedeutung der Zulassungsstudien sprechen und auch darüber, wie sich aus unserer Sicht der Verfahrensablauf auf die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgewirkt hat. Den Schwerpunkt wollen wir dann auf Punkt 2 legen, nämlich auf die optimierte Standardtherapie bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Wenn es Ihnen recht ist, würde ich das Wort gerne an meine Kollegin Frau Dr. Niermann weitergeben, damit sie kurz etwas zur Indikation und zum Krankheitsbild sagen kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Niermann.

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Bei dem zu bewertenden Arzneimittel THC/CBD handelt es sich um eine therapeutische Innovation für ein sehr schwer zu behandelndes, chronisch progredientes Erkrankungsbild, nämlich Spastik bei Multipler Sklerose. Der Großteil der davon betroffenen Patienten kann mit den bisherigen oralen Antispastika nur sehr unzureichend behandelt werden; aus Literatur und Praxis gibt es dazu entsprechende Daten. Die therapeutische Lücke ist sogar so groß, dass es von der Off-Label-Kommission die Empfehlung gibt, Gabapentin zuzulassen, und das auf der Grundlage von zwei kleinen Studien mit unter 20 Patienten. Der Leidensdruck dieser Patienten entsteht nicht nur durch die verringerte Mobilität der Extremitäten, sondern wird oft auch von schmerzhaften Spasmen, von Schlafstörungen, Blasenstörungen und weiteren assoziierten Symptomen begleitet.

Anfang der 90er-Jahre hat man beim Menschen das Endocannabinoid-System entdeckt. 1990 wurde der erste Rezeptor gefunden. Das ist ein wichtiger Regulationsmechanismus im menschlichen Körper, der an sehr vielen Dingen beteiligt ist. Seitdem ist er Target neuester medizinischer und wissenschaftlicher Forschung für sehr schwere Erkrankungen und Indikationen, wie sie, neben Spastik bei Multipler Sklerose, morgen ein Thema beim Gesundheitsausschuss sein werden.

Bei Sativex[®] handelt es sich um ein sehr relevantes Produkt, welches erstmals überhaupt die Substanzgruppe von unterschiedlichen Cannabinoiden in einem geprüften Fertigarzneimittel für Patienten verfügbar macht. Für die Forschung zu relevanten Indikationen wurden und werden große Anstrengungen unternommen. Die Studien mit der Indikation „Spastik bei Multipler Sklerose“ zeigen einen signifikanten Vorteil von THC/CBD bei Patienten, die zuvor bei oraler Therapie nicht angemessen angesprochenen haben. Wenn dann Sativex[®] als Zusatzmedikation gegeben wird, gibt es einen ganz klaren signifikanten Vorteil zugunsten von Sativex[®]. Die Relevanz für die Behandlung bei Spastik bei Multipler Sklerose zeigt sich auch ganz aktuell in den neue Leitlinien zu diesem Bereich, in denen Sativex[®] ganz klar empfohlen wird.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal):

Wenn ich darf, würde ich jetzt gerne etwas zum Thema Zulassungsstudien sagen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal):

Wie wir gerade ausgeführt haben, handelt es sich um ein sehr relevantes Krankheitsbild. Sativex[®] wird als Zusatztherapie angewendet und ist laut Fachinformation indiziert zur

Verbesserung von Symptomen 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.

Unter Punkt 4.2 der Fachinformation, nämlich Dosierung, steht, dass Sativex[®] als Zusatzbehandlung zu der von Patienten bereits angewendeten antispastischen Medikation vorgesehen ist. Damit ist also Indikation und Art der Dosierung als Add-on-Therapie angelegt. So war auch das Studiendesign der Zulassungsstudien aufgebaut, nämlich dass Sativex[®] zur bereits bestehenden Medikation hinzugegeben wurde. Somit hat Sativex[®] also nicht nur den Nutzen im Sinne der Wirksamkeit, sondern auch den Zusatznutzen unter Beweis gestellt, da es zu der bestehenden Medikation gegeben wurde und den Patienten hinsichtlich der Verbesserung der Symptome über die bereits bestehende Wirkung der Begleitmedikation hinaus weiterhelfen konnte.

Da in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung steht, dass die Zulassungsstudien grundsätzlich für die Bewertung eines Arzneimittels im Rahmen der frühen Nutzenbewertung heranzuziehen sind, ist es aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt, die Aussagekraft der Studien und die pauschale Ablehnung der Studiendaten innerhalb der Nutzenbewertung heranzuziehen. Von daher bedauern wir sehr, dass das IQWiG die vorhandene Evidenz in dem Report nicht gewürdigt hat. Wir hätten uns hier ein anderes Vorgehen gewünscht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es einen weiteren ergänzen Vortrag? – Ja, Herr Anders.

Herr Anders (BPI):

Vielen Dank. – Ich würde den Punkt, den Frau Dr. Sickold angesprochen hat, gerne kurz ergänzen. Das unterstützt nämlich die Bedeutung der Zulassungsstudien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung und insbesondere in diesem Verfahren. Ganz allgemein war ja eines der Ziele des AMNOG, zwischen den Interessen der Unternehmen einerseits und denen der Solidargemeinschaft andererseits einen Interessenausgleich herzustellen.

Bei einer frühen Nutzenbewertung hat man durchaus das Problem gesehen, dass möglicherweise ein nur begrenztes Studienpotenzial zur Bewertung zur Verfügung steht. Man hat gesagt, dass das natürlich besonders berücksichtigt werden müsse, wenn eine Frühbewertung durchgeführt werde. Im Gesetz selbst hat man sich dazu eigentlich enthalten und hat die Bewertungskriterien nicht festgesetzt; diese werden in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung konkretisiert. In ihr wird an mehreren Stellen sehr bewusst ausgeführt, dass bei einer Bewertung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. Grundsätzlich heißt: Es gibt begründungsfähige Ausnahmen. Das ist klar.

Wir haben hier aber die Situation – ich glaube, das ist eine besondere Situation –, dass der Hersteller genau die Arzneimittel in den Zulassungsstudien eingesetzt hat, die auch der G-BA vorgegeben hat.

Da haben wir also überhaupt keine Abweichung. Wir diskutieren also nicht darüber, wie es manchmal in anderen Verfahren der Fall ist, dass der Hersteller komplett von der Vergleichstherapie abgewichen ist, sondern wir diskutieren später bei dem Thema „Zweckmäßige Vergleichstherapie“, ob der Hersteller diese Arzneimittel hinreichend optimiert eingesetzt hat. Dazu werden wir später noch etwas sagen.

Ich glaube, wir müssen ein Thema hier sehr klar platzieren – ich bitte Sie, das aufzunehmen –: Die Zulassungsstudien entsprechen von den Medikamenten her, die eingesetzt wurden, genau den Vorgaben, die der G-BA gemacht hat. Ich glaube, wenn ein Hersteller so etwas schon bei der Zulassung und bei der Markteinführung geleistet hat, ist das etwas, was man anerkennen muss und was aus meiner Sicht auch genau der gesetzgeberischen Intention entspricht. In so einem Fall muss man, wie ich finde, die Zulassungsstudien natürlich auch berücksichtigen und darf sie nicht einfach nicht bewerten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Das wird nachher noch einmal zu diskutieren sein. – Frau Dr. Wieseler direkt dazu. – Frau Dr. Wieseler kommt ja vom IQWiG; das wissen Sie ja.

Frau Dr. Wieseler:

Zur Berücksichtigung der Zulassungsstudien. Das ist richtig: So ist das im Gesetz formuliert. Natürlich haben wir die Zulassungsstudien berücksichtigt. Die Studien sind im Dossier eingereicht worden. Wir haben diese Studien berücksichtigt, indem wir sie intensiv dahingehend geprüft haben, ob sie hinsichtlich der für die Nutzenbewertung vorliegenden Fragestellungen geeignet sind und zum Vergleich von Sativex[®] mit einer optimierten Standardtherapie, wie sie vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden ist, Aussagen machen können. Ich denke, es ist nicht richtig zu sagen, wir haben die Zulassungsstudie nicht berücksichtigt oder wir hätten die Evidenz nicht gewürdigt. Wir haben uns die vorliegenden Studien im Detail auch über die in den Modulen I bis IV vorgelegten Informationen hinaus angeschaut. Wir haben die eingesetzten Therapien in diesen Studien genau geprüft, um eben sicherzustellen, ob die Frage, die diese frühe Nutzenbewertung an das Präparat stellt, mit diesen Studien beantwortet werden kann. Wir sind eben zu dem Schluss gekommen – das haben wir in unserem Bericht auch ausführlich begründet –, dass diese Frage durch diese Studie nicht beantwortet werden kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Wortmeldungen? – Frau Lietz.

Frau Dr. Lietz (BPI):

Noch eine Anmerkung zu Frau Wieseler. Ein wesentlicher Kritikpunkt in Ihrer Bewertung war die Optimierung im Rahmen der Zulassungsstudien, auf der das Dossier basiert. Uns fehlt dort allerdings die Diskussion, welches Studiendesign denn regelhaft überhaupt noch durchführbar ist. Sie selber haben in dem Dossier problematisiert, dass das Studiendesign, das Sie sich zur Beantwortung dieser Fragestellung idealerweise vorstellen, im Rahmen der Zulassung eigentlich gar nicht durchführbar ist. Wir werden unter Tagesordnungspunkt 2 sicherlich noch weiter darüber diskutieren, aber das ist ein Punkt, den wir als Verband insgesamt bemängeln, nämlich dass man sich im Rahmen der Frühbewertung eben nicht an das Grundprinzip erinnert, dass dem frühen Zeitpunkt der Nutzenbewertung Genüge zu tun ist. Hier wird dann aus formalen Gründen ein Zusatznutzen abgelehnt und man bemüht sich hier nicht, dem Präparat ausreichend Genüge zu tun. So wird aus unserer Sicht – und das ist nicht nur in diesem Verfahren so – das Verfahren mehr oder weniger zum Selbstzweck.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Zwei Punkte. Erstens. Ich sehe nicht, dass wir in unserem Bericht geschrieben hätten, solche Studien seien nicht durchführbar. Im Gegenteil, wir haben sogar einen Vorschlag gemacht, wie ein Studiendesign aussehen könnte. Vielleicht können wir Details über die Durchführung dieser Studien unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ diskutieren.

Der zweite Punkt betrifft die frühe Nutzenbewertung und deren Evidenzgrundlage. Herr Anders hat es hier ja schon beschrieben, dass sehr früh nach der Zulassung vielleicht noch nicht so ein breites Studienprogramm vorliegt, dass man alle Fragen aus direkten Vergleichen beantworten könnte. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sieht vor, dass in so einem Fall indirekte Vergleiche vorgelegt werden können. Ob das hier gegebenenfalls eine Option gewesen wäre, weiß ich nicht. Die Recherchen, ob das eine Option ist, sind in dem Dossier nicht vorgelegt worden. Aber das ist die Maßnahme, die die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vorschlägt, um dieser frühen Situation mit gegebenenfalls begrenzt verfügbaren Daten gerecht zu werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Wortmeldungen zu allgemeinen Aspekten? – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ich denke einmal, die Option des indirekten Vergleichs, die Frau Wieseler in die Diskussion gebracht hat, wenn keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, ist gut und schön. Aber wenn es keine Studien gibt, die zu einem indirekten Vergleich eingesetzt werden können, dann läuft das Ganze in die Leere.

Darüber hinaus möchte ich auch noch auf ein aktuelles Papier hinweisen, das von Herrn Windeler für das IQWiG sowie von den Präsidenten von zwei Fachgesellschaften, der GMDS und der Internationalen Biometrischen Gesellschaft, unterzeichnet wurde. Hier steht wortwörtlich, dass auch im Falle von adjustierten indirekten Vergleichen oft „verfälschte Ergebnisse“ zutage treten. Man bezieht sich dabei auf einen aktuellen systematischen Review von Herrn Song aus dem Jahre 2011, gemäß dem das auf bis zu 14 Prozent der indirekten Vergleiche zutrifft. 5 Prozent mögen zufallsbedingt sein, aber 14 Prozent sind zu viel. Das IQWiG muss aber nun entscheiden: Sind Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen, wenn sie adjustiert sind, verfälscht – ja oder nein? Eine weitere Frage ist, was man macht, wenn keine dementsprechenden Studien vorliegen. Dann führt sich das Ganze ja ad absurdum.

Die von Frau Wieseler dargelegte Option mag rein rechtlich vorhanden sein, sie ist aber in dem Fall, über den wir diskutieren, nicht realisierbar; denn hier gab es nicht einmal die Studien für den indirekten Vergleich. Somit kann man die Forschungsfrage gar nicht beantworten. Und eine entsprechende Antwort wäre, methodisch betrachtet, nach eigenen aktuellen Aussagen des IQWiG ja auch höchst fragwürdig.

Ich appelliere, sich in solchen Fällen auf die Zulassungskomparatoren zu stützen; denn hier liegt Evidenz vor. Diese Evidenz, wenn es sie gibt, zu verwerfen, ist auch wissenschaftstheoretisch äußerst hinterfragbar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Jetzt Herr Carl.

Herr Dr. Carl:

Zweck des Verfahrens ist ja, festzustellen, ob bei einer neuen Substanz ein Zusatznutzen vorliegt, wie hoch dieser Zusatznutzen veranschlagt werden kann und welche wirtschaftlichen Auswirkungen dies auf den Preis des neuen Medikamentes hat. In diesem Zusammenhang ist meiner Ansicht nach die Forderung des IQWiG verstehbar, dass man die Wirkung eines neuen Präparats im Vergleich mit einem anderen Präparat oder zumindest einer alternativen Intervention misst. Eine alternative Intervention hat ja in der vorliegenden Studie nicht stattgefunden, weil die bisherige Therapie ohne Intervention weiterlief. Insofern handelt es sich hier also um eine Add-on-Gabe mit Placebo-Vergleich als Intervention. Eigentlich ist es nicht statthaft, nur einen Placebo-Vergleich durchzuführen, statt ein neues Medikament gegen eine Alternative zu testen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Prechtl.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal):

Ich möchte gerne noch etwas zu der Frage des indirekten Vergleichs sagen. Es handelt sich ja um eine Add-on-Therapie. Wir haben dies auch im Vorfeld mit dem G-BA und dem IQWiG besprochen, als wir genau diese Art der Zulassungsstudien eingereicht haben, also „Vortherapie plus Placebo“ gegenüber „Vortherapie plus Sativex®“. Aus unserer Sicht lagen direkte Vergleichstherapien vor. Von

daher gibt es gar keinen Anlass und keinen Grund, einen indirekten Vergleich vorzulegen. So sehe ich die Sache mit dem indirekten Vergleich.

Wenn wir schon bei dem Thema sind, dann darf ich vielleicht gleich auf Punkt 2 der Tagesordnung eingehen, falls es keine Wortmeldungen mehr zum indirekten Vergleich gibt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist nicht der Fall. Dann rufe ich Punkt 2 auf:

Zweckmäßige Vergleichstherapie
– Optimierte Standardtherapie

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal):

Bevor ich Ihnen jetzt erläutere, warum sich die zweckmäßige Vergleichstherapie in unserem Dossier aus unserer Sicht an die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie hält, möchte ich noch einmal ganz gerne für alle den Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie ins Gedächtnis rufen. Er lautet:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet „Spastik bei Multipler Sklerose“ ist die 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 2 vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.

Das ist sozusagen die Grundlage, von der wir ausgehen. Ich werde auf folgende Themen etwas näher eingehen.

Erstens werde ich Ihnen erläutern, warum sich Almirall im Rahmen des Nutzendossiers an die vom G-BA vorgegebene Vergleichstherapie gehalten hat, und zwar zum einen in Bezug auf die Optimierung der Therapie und zum anderen in Bezug auf die Forderung nach mindestens zwei vorangegangenen Therapieversuchen.

Danach möchte ich zwei, drei Sätze verlieren zu der Subgruppenanalyse von Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, mindestens eine davon mit Tizanidin oder Baclofen, die wir eingereicht haben. Beim Vergleich dieser Subgruppe mit dem eingereichten Dossier haben sich dann keinerlei Unterschiede gezeigt.

Drittens möchte ich auf ein Missverständnis zum Anwendungsgebiet von Sativex® in der Dossierbewertung zu sprechen kommen.

Erlauben Sie mir vorab zwei Bemerkungen zur vorhandenen Evidenz für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zum Thema „Optimierung einer Therapie“ haben wir in den Leitlinien keinerlei Hinweise gefunden. Allerdings findet man in den Fachinformationen zu Tizanidin und Baclofen sehr wohl Hinweise, die sich auf die Optimierung der Therapien beziehen. Darauf komme ich später noch einmal zurück.

Zum Thema „mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche“: Uns ist keine Evidenz bekannt, in der gezeigt wurde, dass die Anzahl der Therapieversuche mit einem verbesserten Behandlungsergebnis korreliert. Auch in Leitlinien oder in Zulassungstexten findet sich nichts zu dieser Thematik, also zur Anzahl von Vortherapien.

Jetzt möchte ich gerne zu der angeblichen Abweichung von Almirall von der vom G-BA vorgegebenen Vergleichstherapie kommen, und zwar im ersten Schritt zu der Frage: Hat eine Abweichung von der Vergleichstherapie bezüglich der Optimierung stattgefunden? Wir gehen davon aus – und müssen eigentlich auch davon ausgehen –, dass eine Vorbehandlung im Rahmen der Standards der ärztlichen Kunst erfolgt, das heißt aber auch, dass sie im Rahmen der Zulassung erfolgt, und damit ist sie, wenn die Patienten mit Baclofen oder Tizanidin behandelt werden, per se optimiert. Denn die Fachinformation zu Baclofen besagt:

Die Therapie sollte immer mit einer niedrigen Dosierung einschleichend begonnen werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die niedrigste optimal wirksame Dosis wird empfohlen. Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln.

Sehr Ähnliches findet man auch in der Fachinformation zu Tizanidin. Dies beschreibt nichts anderes als eine Optimierung der Therapie. Genau diese Optimierung wird bei einer zulassungskonformen Vortherapie sichergestellt.

Die Fachinformation zu Baclofen besagt also zu diesem Thema: „Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln.“ Die Fachinformation von Tizanidin besagt: „Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Einnahme sollten daher individuell angepasst werden“. Das heißt aus unserer Sicht, dass die Patienten, bevor sie in die Studie eingeschleust werden, ganz klar optimiert vortherapiert sind.

Das ist deswegen so relevant, weil die Ablehnung der Bewertung des Zusatznutzens in der Dossierbewertung im Wesentlichen genau mit der angeblich fehlenden Optimierung begründet wird. Dazu steht in der Dossierbewertung auf Seite 5:

Eine zusätzliche Überprüfung der vorgelegten Studien ergab, dass in keiner der Studien eine Optimierung der antispastischen Vormedikation geplant war. Die Studien waren deshalb nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie (wie vom G-BA festgelegt) zu machen.

Für die Optimierung gibt es darüber hinaus keine Definition, die das irgendwie anders fasst.

Ich komme hinsichtlich des Aspekts „Optimierung“ zum Fazit: In dem Punkt „optimierte Vortherapie“ gab es, wie dargelegt, keine Abweichung, da die Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studien bereits optimiert behandelt waren.

Jetzt komme ich zum zweiten Punkt, zur angeblichen Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich der Forderung nach zwei vorangegangenen Therapieversuchen: Der G-BA legt fest, dass mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein sollen. „Sollen“ heißt nach unserer Auffassung nicht „müssen“, und wir interpretieren das als Forderung nach einer Mehrheit von Patienten mit mindestens zwei Vortherapien. Genau solch ein Kollektiv haben wir in unsere Studien eingeschlossen.

Schon aufgrund der Vorbehandlungsdauer der Patienten, die in die Studien eingeschlossen worden sind – sie beträgt im Durchschnitt mehr als sieben Jahre –, und weil es sich um unzureichend behandelte Patienten mit einem hohen Leidensdruck handelt, haben diese Patienten mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit mehrere Vorbehandlungen. Wir haben dies auch überprüft. Die uns vorliegenden Zahlen aus den Zulassungsstudien zeigen, dass ungefähr 70 Prozent der Patienten nachweisbar mehr als zwei Vorbehandlungen hatten. Der tatsächliche Anteil der Patienten wird wahrscheinlich darüber liegen, da wir wissen, dass Therapieversuche, die mehrere Jahre zurückliegen, oft nicht mehr erinnert werden, weder vom Arzt noch vom Patienten.

In der Dossierbewertung wird das im Prinzip genauso gesehen. Selbst das IQWiG schreibt – ich zitiere jetzt aus Seite 29 –:

Die Annahme, dass 100 % der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik medikamentöse Therapieversuche

– also Plural –

unternommen haben, erscheint plausibel.

Also auch in diesem Punkt sind wir eigentlich mit dem IQWiG einer Meinung.

Als Fazit zum Aspekt „Abweichung von der vom G-BA festgesetzten Vergleichstherapie“ stelle ich fest, dass eine Abweichung von dieser Vergleichstherapie nicht stattgefunden hat, zum einen, da die Patienten – dies wissen wir aufgrund der Fachinformationen zu Baclofen und/oder Tizanidin – vor Studieneinschluss bereits eine optimierte Therapie erhalten haben, und zum anderen, da laut unseren Studiendaten, aber auch laut den Angaben in der Dossierbewertung davon auszugehen ist, dass eine überwiegende Mehrheit der Patienten mindestens zwei Vortherapien hatte.

Trotzdem haben wir eine Aufbereitung der im Nutzendossier enthaltenen Daten vorgenommen und diese gemeinsam mit unserer Stellungnahme eingereicht. Wir haben dabei Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nachweislich mindestens zwei Vortherapien hatten, mindestens eine davon mit Baclofen oder Tizanidin. Dies war bei 73 Prozent aller Patienten im Verum-Arm und bei 69 Prozent der Patienten im Placebo-Arm der Fall. Bei der Analyse dieser Daten zeigte sich ganz klar, dass es im Vergleich mit den Patienten mit mindestens einer Vortherapie

keinerlei Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit und auch keinerlei Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit gab. Details dazu kann man in unserer schriftlichen Stellungnahme nachlesen.

Ich komme zum dritten und letzten Punkt, zum Missverständnis bezüglich des Anwendungsgebiets von Sativex® in der Dossierbewertung: Wir sind der Auffassung, dass das Anwendungsgebiet in der Dossierbewertung missinterpretiert wird. Auf Seite 10f. – das ist die einzige Stelle im Dossier, an der sich etwas zum Anwendungsgebiet findet – steht:

Darüber hinaus ist zu beachten, dass THC/CBD als Option für Patienten zugelassen ist, die nicht angemessen eingestellt sind.

Die Zulassung spricht allerdings von „nicht angemessen angesprochen“. Jetzt kann man sich natürlich fragen: Warum ist dieser Unterschied überhaupt wichtig? Nicht angemessen eingestellt – so wird es in der Dossierbewertung interpretiert – bedeutet: Eine Therapie ist nicht optimal durchgeführt, und deswegen ist eine Optimierung nicht nur möglich, sondern auch sinnvoll und notwendig. In dem Fall wäre sie zu Recht gefordert.

Sativex® aber wird bei Patienten, die nicht angemessen angesprochen haben, eingesetzt. Das ist der Text aus der Zulassung. Das bedeutet etwas ganz anderes. Nicht angemessen angesprochen heißt: Die Vortherapie wirkt nicht im erforderlichen Ausmaß. Das kann aus mehreren Gründen so sein. Wenn man aber davon ausgeht, dass die Vortherapien – so steht es in deren Fachinformationen – optimiert eingesetzt sein müssen – ich habe vorher ausgeführt, warum das so ist –, ist eine weitere Optimierung eben nicht mehr möglich; denn niemand kann optimieren, was bereits optimiert ist. Genau in dieser Situation, also wenn die Patienten optimiert eingestellt sind, wird Sativex® laut Zulassung eingesetzt, nämlich bei Patienten, die trotz einer optimierten Vortherapie nicht angemessen angesprochen haben.

Jetzt noch ganz kurz etwas zum Vorschlag für das Studiendesign aus der Dossierbewertung, das gerade auch Gegenstand der Debatte hier gewesen ist. Hier wird ein Vergleich Sativex® vs. Optimierung der antispastischen Therapie vorgeschlagen. Aber das macht meiner Meinung nach aus zwei Gründen keinen Sinn. Erstens sind die Patienten bereits optimiert behandelt – das habe ich gerade ausgeführt – und können nicht weiter optimiert werden. Zweitens kann bei einem solchen Design nicht zwischen Therapieeffekten durch Sativex® und Effekten durch Dosisveränderungen im Vergleichsarm unterschieden werden. Das würde eine Zulassung natürlich unmöglich machen. Das haben wir auch in dem Gutachten von Professor Lehmacher dargelegt. Dies hätte darüber hinaus auch noch Off-Label-Use zur Folge.

Ich komme jetzt zum Fazit hinsichtlich der Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt. Das Anwendungsgebiet gilt für Patienten, die nicht angemessen auf eine Vortherapie angesprochen haben, und nicht für Patienten, die nicht angemessen eingestellt sind, wie in der Dossierbewertung dargestellt. Wenn die Patienten in den Zulassungsstudien so behandelt würden, wie in der Dossierbewertung vorgeschlagen, dann wäre das medizinisch und wissenschaftlich sinnlos. Almirall hat sich in allen Punkten an die vom G-BA festgesetzte Vergleichstherapie gehalten. Ein Ausschluss der Bewertung des Zusatznutzens ist daher aus unserer Sicht nicht zulässig.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Prechtl. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ich denke, einen Punkt können wir ganz schnell klären. Sie behaupten, dass wir das Zulassungsgebiet falsch interpretiert haben und zitieren einen Satz von Seite 10f., der aus dem Zusammenhang gerissen ist. Ich möchte Sie nur darauf hinweisen, dass wir auf Seite 10 am Anfang dieses Absatzes formulieren, dass es darum geht, dass die Patienten auf andere antispastische Arzneimitteltherapien nicht angesprochen haben. Ich denke, damit können wir diesen Punkt ad acta legen.

Ich glaube, unser Hauptproblem hier ist, dass wir unterschiedliche Vorstellungen davon haben, was wir unter Optimierung verstehen. Sie beschreiben, dass Sie unter Optimierung die optimierte Dosierung eines einzelnen Wirkstoffes verstehen. Ich würde unter Optimierung noch mindestens zwei andere Aspekte verstehen.

Erstens. Eine Optimierung für den individuellen Patienten ist eine konstante Anpassung der Dosierung an seinen Krankheitsverlauf. Das war in der Studie nicht möglich, weil die Therapie fix gehalten

werden sollte. Im Verlauf der Studie war es in diesem doch sehr fluktuierenden Krankheitsbild nicht möglich, eine Dosisanpassung durchzuführen. Die individuelle Dosisanpassung, wenn notwendig, würde ich als Bestandteil der Optimierung ansehen.

Eine zweite Komponente von Optimierung in diesem Therapiefeld wäre sicherlich, dass weitere Therapieoptionen in Kombination eingesetzt werden. Es gibt in diesem Therapiefeld nicht nur Baclofen und Tizanidin als Therapieoptionen, sondern es gibt weitere Präparate, die in der Situation, in der ein Patient auf eine Therapie nicht ausreichend angesprochen hat, zusätzlich eingesetzt werden können. Ich denke, dieses unterschiedliche Verständnis von Optimierung ist der Knackpunkt in der Diskussion, die wir führen.

Aus unserer Sicht wäre ein Studiendesign denkbar, in dem Sie erlauben, dass der Patient in der Studie individuell die Medikation an seinen Krankheitsverlauf anpasst, und in dem zusätzliche Therapiemöglichkeiten, die es ja in diesem Anwendungsgebiet gibt, ausgeschöpft werden. Dann kämen wir zu der Situation, die Herr Carl beschrieben hat, nämlich zu der eigentlichen Fragestellung der frühen Nutzenbewertung. Wir möchten hier nicht wissen: Was ist der absolute Effekt von Sativex®? Diesen messen Sie in Ihren Studien. Wir möchten den relativen Effekt im Vergleich zu anderen Therapieoptionen, nämlich zu einer Optimierung in den zwei verschiedenen Ausprägungen, die ich beschrieben habe, kennen. So viel zum Thema Optimierung.

Jetzt zu dem vorgeschlagenen Studiendesign – dazu habe ich eben schon ausgeführt –: Ich denke, eine weitere Optimierung wäre möglich. Sie könnten zum Beispiel in dem Vergleichsarm eine Anpassung der Vortherapie erlauben und nach Urteil des Arztes zusätzliche Therapieoptionen. Das wäre aus meiner Sicht eine Optimierung, die Sie im Kontrollarm anbieten könnten. Natürlich verlangen wir nicht eine Dosierung, die außerhalb der Zulassung liegt. Es ist vollkommen klar, dass jedes dieser Präparate innerhalb der zugelassenen Dosierung einzusetzen wäre. Wir propagieren damit auch in keiner Art und Weise einen Off-Label-Use. Ich denke – und das haben wir in unserer Nutzenbewertung eigentlich auch beschrieben –, dass es gut möglich wäre, ein Studiendesign zu erstellen, in dem Sie die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung, nämlich den relativen Vergleich, den Vergleich von Sativex® zur Optimierung, untersuchen können.

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Dazu gibt es mehrere Antworten. Es ist nach wie vor so, dass in unserer Zulassung steht: Es dürfen nur Patienten eingestellt werden, die vorher nicht angemessen angesprochen haben. Mein Kollege Herr Dr. Prechtel hat ausgeführt, was zum Beispiel in den Fachinformationen zu Baclofen und Tizanidin steht. Das heißt, man hat im Vorfeld die optimale Dosis zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkung für den einzelnen Patienten gefunden. Das heißt, weitere Optimierungsschritte könnten jetzt in dem Arm bei dieser Medikation überhaupt nicht gemacht werden. Es ist nicht möglich, die Dosis zu erhöhen, wenn man vorher schon individuell für den Patienten die entsprechende Dosis gefunden hat.

Man kann sicherlich darüber spekulieren, dass man die Patienten, wenn sie sehr lange und über Jahre krank sind, individuell im Verlauf anpassen muss. Hier war es aber so, dass die optimierte Therapie in der Vormedikation lediglich in den 30 Tagen vor der Studie festgesetzt worden ist; die Studie ist dann zwölf Wochen gelaufen. Das entspricht genau dem Versorgungsalltag bei der Einstellung der Medikation bei Spastik. Der Patient kommt normalerweise einmal im Quartal in die ärztliche Praxis, wo dann eventuell eine Änderung der Medikation oder eben eine Kombination oder anderes beschlossen wird. Also spiegeln unsere Studien – vor allen Dingen die letzte, die GWSP0604 – sehr genau den Versorgungsalltag wider; denn eine Optimierung ist bei einer kürzlich optimierten Vortherapie nicht weiter möglich.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Carl.

Herr Dr. Carl:

Eine Optimierung bei der Therapie der Spastik geschieht in der Regel in erster Linie über eine Anpassung der Dosis oder über eine Anpassung der Tagesverteilung der Substanz und erst in zweiter Linie über Hinzufügung oder Austausch gegen ein anderes Präparat. Die Optimierung in der täglichen Arbeit läuft so ab, dass man die Dosis des einen Präparates, das man gewählt hat, so weit anhebt, bis eine Nebenwirkung auftritt. Nebenwirkungen sind in der Regel Parese, also Gangschwäche – die Patienten kommen aufgrund der Medikamentennebenwirkung dann nicht mehr die Treppe hoch oder können nicht mehr vom Stuhl aufstehen –, oder Sedierung. Wenn das eintritt, setzt man die Dosis

wieder etwas herunter. Dann hat man sozusagen die optimale Dosis gefunden. Das kann man, je nach Verträglichkeit, mit mehreren Substanzen nacheinander ausprobieren. Eine solche Optimierung als Intervention im Vergleichsarm war eigentlich die Forderung des IQWiG.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal):

Ich habe versucht auszuführen, dass diese Patienten, die ja bereits über Jahre vorbehandelt sind – sie sind ja nicht kurz behandelt worden, sondern wurden im Durchschnitt seit mehr als sieben Jahren wegen einer Spastik behandelt –, genau diese Optimierung im Vorfeld längst erfahren haben. Das Problem ist nur, dass die antispastische Medikation eben nicht in der Lage ist, dieser Spastik komplett Herr zu werden, und sie somit immer noch eine mäßig gradige Restspastik haben. Deswegen macht es genau in diesem Zustand aus klinischer Sicht wirklich Sinn, zusätzlich als Add-on-Therapie eine andere Therapie einzusetzen.

Noch einmal: Wir sind der Meinung, dass diese Patienten, von denen wir reden und die wir in unsere Studien eingeschlossen haben, bereits optimiert sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Jetzt erst einmal Frau Niermann.

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Darüber hinaus muss man zu dem Studiendesign sagen: Selbst wenn die Patienten jetzt nicht sieben Jahre krank gewesen wären und es wären noch weitere Optimierungsschritte möglich, die wir hier wirklich ausschließen, weil die meisten dieser Patienten aufgrund des sehr hohen Leidensdrucks alles durchhaben inklusive Off-level-Anwendungen, aber immer noch mittlere bis schwere Spastik haben. Wir reden ja bei den Patienten, die hier eingeschlossen worden sind, nicht von ein bisschen Spastik.

Wenn Sie aber dennoch eine weitere Optimierung vornehmen, dann haben Sie so viele zusätzliche Studienarme und ein so großes Verzerrungspotenzial, dass man auch dann wieder den Zusatznutzen nicht hätte darstellen können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Anders.

Herr Anders (BPI):

Ich würde für mich gerne noch einmal sortieren, was Optimierung heißt. Ich glaube, wir vermengen in der Diskussion zwei Dinge etwas.

Das eine ist die Anzahl der Vortherapien. Darüber wurde gesprochen. Dort ist nachgewiesen, dass mindestens 70 Prozent der Patienten, wenn nicht mehr, zwei oder mehr Vortherapien hatten. Durch nachgereichte Daten ist auch nachgewiesen, dass für diese Patientenpopulation die Ergebnisse die gleichen sind wie in der Gesamtstudie, also: signifikante Verbesserungen.

Jetzt kommt der zweite Aspekt, den Sie aufgeworfen haben, Herr Dr. Carl. Dabei geht es darum, den Patienten noch weiter zu optimieren. Ich habe keine Vorstellung davon, was das in zwölf Wochen noch signifikant anderes bringen soll, wenn ich das im Durchschnitt schon sieben Jahre bei den Patienten getan habe. Es handelt sich um schwer kranke Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden. Das sind schwer kranke Patienten, die nach sieben Jahren Behandlung keine ausreichende Verbesserung ihres Krankheitsbildes erfahren haben und die dann eine Zusatzbehandlung bekommen haben, die eine signifikante Verbesserung ihres Krankheitszustandes mit sich gebracht hat.

Ich finde, ehrlich gesagt, diese Diskussion, ob ich jetzt noch einmal 1 mg mehr in diesen zwölf Wochen geben sollte oder nicht, wird der frühen Nutzenbewertung aus meiner Sicht in keinsten Weise gerecht. Wir entfernen uns hier derart weit von dem, was wir eigentlich vorhaben. Das finde ich erschreckend.

Zweitens möchte ich kurz auf die Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingehen. Dort wurde als Frage 6 vom Hersteller die Frage gestellt: Was ist eine optimierte Standardtherapie? Die Antwort lautete – ich darf sie vorlesen –:

Die optimierte Standardtherapie ist die bestmögliche auf den Patienten bezogene Arzneimitteltherapie im Rahmen der Zulassung.

– So weit klar: Sie muss sich im Rahmen der Zulassung bewegen. –

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.

Der Hersteller hat sich genau daran gehalten. Das ist genau die Vorgabe der Fachinformation für Baclofen und Tizanidin, diese Patienten so einzustellen. Und so eingestellt sind sie in die Studie gekommen. Wenn jetzt heute gesagt wird, diese Formulierung ist nicht abschließend und uns fällt noch mehr ein, was wir jetzt gerne optimiert hätten, dann wäre es sehr hilfreich gewesen, es damals schon zu wissen. Das wurde damals aber nicht kundgetan.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal):

In dem Zusammenhang möchte ich noch ergänzen, dass wir im Rahmen der Übergangsfrist unser erstes Dossier eingereicht hatten und dort dieselbe Datengrundlage präsentiert haben. Wir wurden ja dann im Rahmen der Übergangsfrist noch einmal über Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers gemeinsam mit dem IQWiG und dem Gemeinsamen Bundesausschuss beraten. Dort wurde uns zu keiner Zeit signalisiert, dass wir grundsätzlich den Studienaufbau oder die Fragestellung nicht getroffen hätten. Wir haben ansonsten aus der Beratung sehr viele Hinweise bekommen, die uns auch geholfen haben, das Dossier so aufzusetzen, wie man sich das vorstellt. Und wir haben das auch, glaube ich, ganz gut umgesetzt.

Aber dazu, dass der Studienaufbau grundsätzlich nicht geeignet ist oder dass dort ein eklatanter Mangel ist, hätten wir uns zumindest dann einen Hinweis gewünscht, um das entsprechend zu verbessern. Ich glaube, das wäre auch die Aufgabe dieser Beratung im Rahmen der Übergangsfrist gewesen, weil ja damals der ganze Prozess noch sehr frisch war und keine Erfahrungen hinterlegt waren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Nur zwei kleinere Richtigstellungen.

Es ist nicht so, dass wir uns bezüglich des Studiendesigns vorstellen, dass es für jede Optimierungsoption einen eigenen Studienarm gibt, sondern in der Vergleichstherapie müsste die antispastische Medikation freigegeben werden. Das ist ein Studienarm. Damit treten nicht diese Power-Probleme auf, die Sie angesprochen haben.

Was die Beratungen zu Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers angeht, möchte ich darauf hinweisen, dass wir damals auch schon darauf hingewiesen haben, dass die Fortführung der Vortherapie von der Festlegung des GBA, der optimierten Standardtherapie, abweicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer hat sich jetzt gemeldet? – Herr Anders.

Herr Anders (BPI):

Frau Wieseler, bezüglich Ihrer ersten Anmerkung habe ich eine andere Auffassung; vielleicht habe ich es auch noch nicht richtig verstanden. Das von Ihnen vorgeschlagene Studiendesign, gemäß dem im Vergleichsarm weiter optimiert werden soll, setzt ja voraus, dass die Patienten in die Studienarme randomisieren, die bisher nicht optimal therapiert sind. Das würde aber unter den jetzigen Zulassungsbedingungen bei Sativex[®] nicht möglich sein; denn Sativex[®] dürfen Sie erst einsetzen, wenn nach den Fachinformationen die optimale Therapie ausgeschöpft ist, also nicht angemessen angesprochen wurde. Das heißt, unter dem jetzigen Studiendesign könnten Sie solche Patienten nicht in einen Sativex[®]-Arm einschließen. Das wäre off-level.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Carl.

Herr Dr. Carl:

Gibt es denn im Rahmen der Zulassungsstudien Patienten, die im Nichtinterventionsarm dennoch eine Anpassung ihrer antispastischen Medikation erfahren haben, und wie viele Patienten sind das? Und könnten diese Patienten, bei denen ja dann offenbar zwangsläufig irgendeine Art von Optimierung stattfinden musste, als Subpopulation genommen werden?

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal):

Eine Optimierung war natürlich möglich bei den Patienten, die entweder Nebenwirkungen hatten – da konnte die Dosis reduziert werden –, oder die noch keine ausreichende Wirkung hatten – da konnte die Dosis auch erhöht werden. Das sind aber sehr, sehr wenige Patienten gewesen. Das waren insgesamt vier Patienten, wenn ich das richtig erinnere. Das können wir aber gerne auch noch nachreichen, wo so etwas stattgefunden hat. Mit so einer kleinen Subgruppe kann man natürlich keinerlei Auswertungen machen. Es sind wirklich sehr wenige Patienten gewesen.

Wir müssen uns auch immer vorstellen: Die Studien sind ja keine Langzeitstudien mit einer Dauer von einem halben Jahr oder länger, wo man natürlich heutzutage so ein Design überlegt. Gerade bei progredienten Erkrankungen nimmt man bei langfristigen Studien ja tatsächlich eine Optimierung vor. Aber wir haben es ja hier doch mit relativ kurzer Studiendauer zu tun, und im Laufe des langen Zeitraums, über den die Patienten schon erkrankt sind, hat schon sehr viel Optimierung stattgefunden. Dennoch war es natürlich – wie ich bereits erwähnt habe – im Studiendesign auch erlaubt, Entsprechendes vorzunehmen, aber einfach bei einer zu geringen Anzahl an Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt Frau Hager.

Frau Hager (Novartis Pharma):

Ich möchte noch einmal auf das vorgeschlagene Studiendesign eingehen, dass man in einer Studie Sativex[®] gegen eine Optimierung, die in der gleichen Studie stattfindet, testen würde: Pragmatisch stelle ich mir das sehr schwierig vor, hier eine vollständige Verblindung herstellen zu können. Wäre das dann nicht auch ein Aspekt, der es sehr schwierig macht, mit einer solch gearteten Studie, die nicht verblindet sein könnte, einen Zusatznutzen zu belegen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Also ich will die Frage nicht beantworten, die gerade durch Frau Hager gestellt wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das muss ich denen überlassen, die die Frage vielleicht beantworten können. Ich kann es jedenfalls nicht. – Sie können aber eine weitere Frage stellen.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich möchte eine weitere Frage an Frau Dr. Niermann stellen. Sie sprachen vorhin von der Studie mit den Endziffern 0604. Habe ich das richtig verstanden, dass diese Studie eine Langzeitstudie ist und noch weiter läuft, weil Sie von Ergebnissen sprachen?

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Nein. Die Studie 0604 ist die letzte Zulassungsstudie, die am deutlichsten den Versorgungsalltag widerspiegelt. Dort gab es zwei Phasen. Man hat in der Phase A Responder ermittelt, weil man sehen wollte, was bringt es den Respondern wirklich, und in der Phase B wurde doppelblind placebo-kontrolliert randomisiert, dann eben auf Placebo und Sativex[®] eingestellt. Die Studie ist abgeschlossen und 2011 publiziert worden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Können Sie etwas zur Frage „Verblindung oder nicht Verblindung“ sagen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ja, es ist richtig, dass so eine Studie wahrscheinlich offen durchgeführt würde. Wenn sie aber denn die Frage adressiert, die wir stellen, dann ist sie eher geeignet als eine doppelblinde Studie, die die Frage, die wir stellen, nicht adressiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Anders.

Herr Anders (BPI):

Das ist ein interessanter Aspekt. Ich denke, es hätte dann noch nahegelegen, den Hersteller in der Beratung auf solche Aspekte hinzuweisen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Wer wünscht jetzt noch zur Vergleichstherapie das Wort? – Ich glaube, das ist Ihrerseits hinreichend dargestellt. Wir müssen dann jetzt in den internen Beratungen sehen, wie wir mit diesen Argumenten umgehen.

Ich würde jetzt gerne zu Punkt 3 kommen:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Unter der Prämisse, Sie hätten den Zusatznutzen belegt: Wie hoch würden Sie ihn denn dann einschätzen?

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal):

Erst einmal: Meine Kollegin hat es ja schon gesagt: Wir bedauern natürlich sehr, dass sich das IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu Sativex[®] nicht geäußert hat. Wir möchten Ihnen jetzt gerne erläutern, warum wir dennoch der Meinung sind, dass wir einen Beleg erbracht haben, um einen beträchtlichen Zusatznutzen für Sativex[®] zeigen zu können.

Für Sativex[®] liegt ein umfangreiches und komplettes Studienprogramm vor, das in dem eingereichten Dossier in Modul 4 dargestellt wurde. Insgesamt sind fünf randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt und dargestellt worden, auch einschließlich Metaanalysen. In diesen Studien haben wir Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Multipler Sklerose induzierter Spastik, die auf eine andere antispastische medikamentöse Therapie nicht angemessen angesprochen haben, add-on mit Sativex[®] behandelt.

Näher möchte ich auf die Studie, die hier schon öfter genannt wurde, GWSP0604, eingehen, da dies eine ganz besondere Studie ist und außerdem, wie alle anderen Studien auch, mit den Zulassungsbehörden abgestimmt wurde. Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass Patienten mit einem Anfangstherapieversuch auch weiterhin auf eine Therapie mit Sativex[®] reagiert haben. Mit einem solchen Design kann man innerhalb kürzester Zeit bewerten, ob ein Patient auf eine Therapie anspricht und so das Risiko einer Therapie ohne Zusatznutzen sehr klein halten. Dies stellt, wie von Frau Niermann bereits erwähnt, den Versorgungsalltag dar: Jeder Arzt, der Patienten in seiner Praxis therapiert, macht das ja tagtäglich, indem er regelmäßig kontrolliert, ob Patienten tatsächlich auf die Medikamente ansprechen.

In die Studie 0604 wurden Patienten eingeschlossen – das haben wir jetzt schon bereits mehrfach erwähnt –, die vor Studienbeginn auf eine optimierte Standardtherapie nicht angemessen reagiert haben. Die Patienten – um Ihnen noch einmal so ein Gefühl zu geben – litten im Durchschnitt seit zwölf Jahren an einer Multiplen Sklerose und seit siebeneinhalb Jahren an einer Spastik, die bislang nicht angemessen behandelt werden konnten. Dies zeigt auch den hohen Leidensdruck, den diese Patienten haben. Ich glaube, wir können uns alle vorstellen, was es für Patienten bedeutet, seit über sieben Jahren an einer Spastik zu leiden.

Zunächst hat man alle Patienten einfach blind vier Wochen mit Sativex[®] zusätzlich zu ihrer optimierten Standardtherapie behandelt. Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung hatten, die so definiert war, dass sie eine 20-prozentige Reduktion in der numerischen Bewertungsskala zeigten – also die Spastizität um 20 Prozent reduziert werden konnte –, konnten nach diesen vier Wochen entweder auf Placebo oder auf Sativex[®] randomisiert werden.

Insgesamt sind 572 Patienten in diese Studie eingeschlossen worden. 538 Patienten schlossen diese erste offene einfachblinde Phase der Studie ab, und insgesamt 273 Patienten – das sind etwa

50 Prozent – zeigten eine Reduktion der Spastizität um die in der Literatur als klinisch relevanter Unterschied definierten 20 Prozent. Das war aber nur die Schwelle, wo die Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Der Prozentsatz selber lag aber höher: Im Schnitt haben die Patienten eine Reduktion ihrer Spastizität um 43,5 Prozent erfahren, was doch wirklich deutlich ein klinisch relevanter Unterschied ist.

Im primären Endpunkt, dem Grad der Spastizität, zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen am Ende der placebokontrollierten Doppelblindphase. Um Ihnen noch einmal ein Gefühl zu geben, was die Punktzahl bedeutet, um die sie sich verbessert haben: Die numerische Bewertungsskala ist eine elfstufige Skala. Die Patienten lagen zu Beginn ihrer Therapie bei 6,8 Punkten und am Ende der zwölfwöchigen Doppelblindphase lagen die Patienten unter Sativex® bei 3,68 Punkten. Man sieht hier also deutlich eine klinisch relevante Verbesserung.

Als weiteren Endpunkt hat man sich die Reduktion der Spastizität, die Responder, angeschaut. Responder waren so definiert, dass sie mit einer 30-prozentigen Reduktion von Spastizität einhergingen, was für die Patienten nicht nur eine leichte klinische Verbesserung, sondern eine wirklich deutliche klinische Verbesserung bedeutet. Die lag bei den Patienten, die positiv auf einen Anfangstherapieversuch reagiert haben, bei 74 Prozent. Also 74 Prozent der Patienten haben dieses Responderkriterium erreicht.

Warum ist dieses Ergebnis für uns so beeindruckend? Es handelt sich bei dieser Studienpopulation um wirklich sehr schwer erkrankte Patienten. Ich glaube, ich brauche es jetzt nicht noch einmal zu wiederholen: Siebeneinhalb Jahre Spastik sind sicherlich nicht so ganz einfach und zeigen wirklich den hohen Leidensdruck.

Auch bei den anderen relevanten weiteren sekundären Endpunkte dieser Studie haben wir signifikante Ergebnisse zugunsten von Sativex®. So konnten zum Beispiel die Anzahl der Spasmen, die für die Patienten zum Teil sehr schmerzhaft sind, um die Hälfte reduziert werden. Auch Schlafstörungen und Schlafunterbrechungen, unter denen die Patienten sehr häufig aufgrund ihrer Spastik leiden, konnten unter der Verum-Therapie signifikant reduziert werden.

Die Verbesserung im klinischen Gesamteindruck, die Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens wird anhand des Barthel-Indexes – ich glaube, den kennen Sie alle; er misst solche Aktivitäten wie Essen, Trinken, Körperpflege, Toilettengang – gemessen. Auch hier haben wir signifikante Ergebnisse bei den Sativex®-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Was bedeutet das jetzt für den Patienten? Manchmal glauben wir ja, dass die Ergebnisse, die wir in den Studien sehen, nicht ganz so groß sind. Aber für den Patienten bedeutet das unter Umständen, alleine zur Toilette gehen zu können, statt von jemandem gebracht zu werden. Gerade der Aspekt Körperpflege bedeutet ja für jeden – das wissen wir alle – wirklich sehr viel, und es stellt für die Patienten einen großen Fortschritt dar, wenn sie Teile der Körperpflege noch selber erledigen können.

Auch die Verbesserung des klinischen Gesamteindruckes bewertet von den Patienten, von den Betreuern bzw. Pflegern und vom Arzt zeigt eine statistische höchst bedeutende Überlegenheit von Sativex®.

Von der englischen Zulassungsbehörde wurden die Ergebnisse der Responderanalyse und die Effekte auf die ebenfalls patientenrelevanten sekundären Endpunkte als Beleg für eine überzeugende Überlegenheit von Sativex® mit einer deutlichen klinischen Signifikanz in dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation gesehen. Die Daten dieser Studie 0604 und die Ergebnisse der in Modul 4 des Dossiers dargestellten randomisierten kontrollierten Studien GWMS0001, GWMS0106, GWCL0403, GWSP0702 sowie die Metaanalysen zeigen auf dem höchsten Evidenzniveau konsistente Ergebnisse in den patientenrelevanten Endpunkten.

Darüber hinaus haben wir, auch im Hinblick auf die Sicherheit, eine nicht vom Hersteller gesponserte Studie aufgeführt, die unsere Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit unterstützen. Dieser beobachtete gleichgerichtete Effekt gibt eine hohe Ergebnissicherheit. Aus diesem Grund ist der Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens erbracht – und das bei Patienten, die schon sehr lange erkrankt sind.

Ich möchte noch einmal ganz kurz zusammenfassen: Wir haben es hier mit Patienten mit einer langen Dauer der Erkrankung zu tun, die bislang nicht angemessen auf eine Therapie der Spastik angesprochen haben. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte konnten konsistent signifikante Effekte der Sativex®-Therapie gezeigt werden. Die eingereichten Studien und Metaanalysen

entsprechen der höchsten Evidenzklasse, und somit haben wir den Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens gegenüber der optimierten Standardtherapie erbracht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Essner. – Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Ich würde gerne noch einmal nachfragen, wie Sie auf einen Beleg kommen. Sie haben Ihre Zulassungsstudien genannt. Studie 0001 – ich nenne jetzt immer nur die letzten Ziffern – wurde nicht akzeptiert, weil lediglich 40 Prozent der Patienten tatsächlich eine Spastizität hatten. In der 0106 konnten Sie keine statistische Signifikanz im Hinblick auf die primären und sekundären Endpunkte nachweisen. In der nächsten Studie, der 0403, konnten Sie dies ebenfalls nicht.

Letztlich – darauf sind Sie ja jetzt eingegangen – haben Sie eigentlich nur in der Responderanalyse, nämlich in der Studie 0604, einen Gruppenunterschied nachgewiesen. Sie haben gerade auch gesagt, dass sich die Patienten auf der NRS von einer Baseline – ich glaube, sie lag bei 6,84 – dann am Ende auf 5,38 verändert haben. Man muss natürlich auch den Gruppenvergleich gegenüber Placebo betrachten. Der Gruppenunterschied liegt bei ungefähr 0,5 Punkten. Ich würde Sie gerne fragen, wie diese 0,5 Punkte aus Ihrer Sicht einzuschätzen sind, auch vor dem Hintergrund, dass natürlich darüber diskutiert wurde, wie valide dieser primäre Endpunkt insgesamt ist.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal):

Ich fange mit den ersten Studien, die Sie genannt haben, an. Sie haben recht, in der Studie 0001 waren nicht so viele Patienten mit einer Spastik. Man hat die Daten der Patienten, die nur eine Spastik als Primärsymptom angegeben haben, ausgewertet und bei diesen Patienten hinsichtlich der Spastizität gerade auf der NRS ein signifikantes Ergebnis gesehen. Auch in der 0106 war der primäre Endpunkt, „die Reduktion der Spastizität“, signifikant im Vergleich zu Placebo. In der Studie 0403 gab es sehr viele Drop-outs. Aufgrund dessen war in der ITT-Analyse dieser primäre Endpunkt nicht signifikant. Hat man die Patienten per Protokoll ausgewertet, lag eine Signifikanz vor.

Den bei der Studie 0604 ermittelten Unterschied erwähnten Sie. Es waren zum Ende der placebobehandelten Phase 3,68 Punkte. Man muss sich anschauen, wie diese zwei Phasen gegliedert waren. Die Patienten wurden erst einmal offen behandelt. Die Symptome haben sich in der Zeit sehr stark reduziert, und am Ende der Studie, als zwischen Placebo und Verum verglichen wurde und der Punktwert ermittelt wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Natürlich haben auch die Patienten, die anfangs mit Sativex® behandelt wurden und dann in der Randomisierung auf Placebo geschickt wurden, in der ersten Phase von der Sativex®-Therapie sehr stark profitiert. Diese Patienten haben sich nachher unter Placebo um 16 Prozent verschlechtert, während sich die Patienten unter Sativex® in der zweiten Phase weiterhin verbessert haben – natürlich nicht mehr in dem Ausmaß wie in der ersten Phase; das ist klar, das kann man auch nicht erwarten. Die Patienten unter Sativex® haben sich verbessert, und die Patienten unter Placebo haben sich um 16 Prozent verschlechtert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Niermann.

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Ich würde gern einen Punkt ergänzen bzw. korrigieren: Alle Studien, die wir eingereicht haben, sind in dem Punkt „Linderung der Spastik“ gemessen an der NRS – oder in der ersten Pilotstudie, die Sie angeführt haben, an der VAS – statistisch signifikant. Es gibt lediglich eine einzige Studie, in der der Endpunkt nicht erreicht ist, aber in der Per-Protocol-Analyse. Für diese Studie gibt es umfassende Metaanalysen. Die Population zeigt in der Metaanalyse, in der ITT-Analyse, auf jeden Fall wieder ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Zum Unterschied bei der 0604: Natürlich ist es so, dass der große Anteil an Verbesserung in der Phase A zu sehen war. Aber die sekundären Endpunkte, die meine Kollegin eben ausgeführt hat, dieser kleine Unterschied, den Sie bei diesem Studiendesign nach Phase B sehen, war selbst für den Barthel-Index statistisch signifikant und hat einen deutlichen Unterschied für die Patienten hinsichtlich ihrer täglichen Körperpflege und anderer Aktivitäten ihres täglichen Lebens ausgemacht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Frau Steiner hat in ihren Fragen ja schon einige Punkte aufgegriffen; diese haben Sie schon beantwortet. Ich habe noch eine Frage zur Validität der Instrumente. Wie sensitiv sind sie quasi für diese Fragestellung? Die NRS ist gut zur Validierung, zur Analyse von Schmerz. Ist sie das auch für diese spezielle Gruppe der Patienten? Ich möchte gern noch eine Frage stellen: Warum haben Sie Lebensqualität nicht mit einem Fragebogen abgefragt?

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Darauf antworte ich gern. Es hat natürlich im Vorfeld mit den Zulassungsbehörden sehr intensive Gespräche darüber gegeben, wie man Spastik überhaupt fassen kann. Es gibt ja auch unterschiedliche Literatur dazu, dass die bisherigen Skalen nicht geeignet waren. Es gibt dazu ein Cochrane-Review von 2009, in dem ganz klar gefordert wird, dass man andere Messinstrumente braucht. Man hat sehr intensiv mit den Zulassungsbehörden gesprochen und hat zur Messung von Spastik gesagt: Was der Patient individuell über 24 Stunden erfährt, ist so ähnlich wie Schmerz und muss auch so gemessen werden. Wenn Sie als Arzt tagsüber zum Beispiel anhand der Ashworth-Skala feststellen, wie der Widerstand in der Muskulatur ist, sagt das nichts darüber aus, wie viele schmerzhaft Spasmen der Patient nachts hat und wie seine Situation über 24 Stunden allgemein ist. Letztendlich war der Vorschlag der Zulassungsbehörden, hier genau wie bei Schmerz die NRS über 24 Stunden individuell für die Patienten zu nutzen.

Es gibt dazu Sekundärliteratur, Farrar et al. zum Beispiel, in der auch die entsprechenden markanten Punkte, die meine Kollegin Frau Dr. Essner eben vorgestellt hat, beschrieben werden. Ab 18 Prozent Veränderungen auf der NRS für Spastik spricht man von einer minimalen klinisch relevanten Verbesserung und ab 30 Prozent von einer erheblichen klinisch relevanten Verbesserung.

Der Aspekt Lebensqualität ist in den Erhebungen mit dem SF-36 mitgelaufen. Man hat hier zwar eine numerische Überlegenheit festgestellt, aber keine Signifikanz im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigen können. Wir gehen davon aus, dass dieses Instrument bei einer chronisch-progredienten Erkrankung – sie bleibt, auch wenn sich die Spastik verändert – wohl nicht sensitiv genug ist, um diese Ergebnisse darzustellen. Wenn man allerdings die anderen sekundären Endpunkte betrachtet – sowohl in der mehrdimensionalen Analyse des klinischen Gesamteindrucks der Veränderung durch Arzt, Betreuer und Patient als auch im Barthel-Index zeigt sich ganz klar eine funktionelle Verbesserung –, erkennt man, dass das für den Patienten Bedeutung hat, auch wenn der SF-36 hier keine statistisch signifikanten Ergebnisse hatte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Niermann. – Bitte schön, Frau Malack.

Frau Malack:

Ich wollte nur kurz nachfragen, weil Sie ja schon gesagt haben, dass es ein statistisch signifikantes Ergebnis ist, das auch patientenrelevanten Einfluss hat. Inwieweit äußern sich diese 0,8 Unterschied zwischen Placebo und Sativex®? 0,8 auf einer Elf-Nummern-Skala hört sich jetzt nicht so gravierend an.

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Ich denke, dass man hier noch einmal grundsätzlich etwas zum Studiendesign sagen muss. Es ist nicht so, dass die Studie gestartet ist und man dann im Endeffekt lediglich diesen kleinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet hat. Vielmehr diente diese Studie dazu, herauszufinden, was es den Respondern im Versorgungsalltag wirklich bringt. Die Fachinformation besagt ja auch: Nach vier Wochen muss überprüft werden, ob die Patienten ansprechen. Von daher haben in einer vierwöchigen Single-blind-Phase alle Sativex® bekommen. Die Responder haben sich in dieser Zeit um 42 Prozent verbessert. Ich habe ja eben schon ausgeführt, dass man laut der Sekundärliteratur Farrar et al. ab 30 Prozent von einer erheblichen klinischen Verbesserung spricht. Das heißt, die Patienten haben sich in diesen ersten vier Wochen erheblich klinisch verbessert. Danach sind die Responder randomisiert worden, der Hälfte hat man Sativex® wieder weggenommen und Placebo gegeben. In den weiteren zwölf Wochen hat sich die Sativex®-Gruppe weiter verbessert, und die

Placebo-Gruppe hat angefangen, sich zu verschlechtern, aber nicht wieder zurück auf den Basisausgangswert. Das würde jedoch im Laufe der weiteren Zeit passieren.

Der Endpunkt nach zwölf Wochen zeigt, dass Patienten, die vorher vier Wochen Verum bekommen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung hatten, dann in der Phase der Randomisierung der Responder trotzdem noch, auch wenn sich die Placebo-Gruppe in der Zeit noch nicht wieder auf den Ausgangspunkt zurückentwickelt hat, statistisch signifikante Werte hatten. Das heißt, der kleine Eckwert am Ende, der auch hinsichtlich Barthel-Index statistisch signifikant war, gibt nicht das ganze Ausmaß der klinischen Verbesserung wieder, das diese Patienten insgesamt haben. Aber auch auf diese wenigen Punkte bezogen zeigt der Barthel-Index ganz klar, dass der Patient die Funktionen des täglichen Alltags wieder besser wahrnehmen konnte.

Frau Malack:

Wäre es vor diesem Hintergrund nicht interessant, Langzeitdaten zu haben?

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Ja, die Zulassungsbehörden haben dann als Ersatz für eine prospektive Langzeitstudie als Design eine kontrollierte Absetzungsstudie von Patienten, die schon mehrere Jahre Sativex[®] bekommen haben, vorgeschlagen. Sie ist ebenfalls Bestandteil des Dossiers; das ist die 0702. Die Patienten in dieser Studie haben im Schnitt 3,6 Jahre vorher Sativex[®] bekommen und sind dann placebokontrolliert doppelblind randomisiert abgesetzt worden. Man hat dann anhand eines Kaplan-Meier-Diagramms geschaut, wie schnell Spastik wieder aufgetreten ist. Man konnte ganz klar zeigen, dass sich die Patienten, die im Schnitt 3,6 Jahre vorher mit Sativex[®] behandelt worden sind, sobald man es absetzt, innerhalb von wenigen Wochen statistisch signifikant im Vergleich zu der Sativex[®]-Gruppe wieder verschlechtern. Das galt dann als Beleg für den Langzeitnutzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Malack, noch einmal.

Frau Malack:

Gab es nach Absetzen von Sativex[®] auch andere Symptome, die Sie messen konnten?

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Wollen Sie jetzt auf Absetzungssymptomatik hinaus? Dazu haben wir insgesamt auch sehr umfangreiche Sicherheitsdaten erhoben und diese auch im Dossier dargestellt. Die Fachinformation sagt hier ganz klar: Es gibt keine einheitliche konsistente Absetzungssymptomatik.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich habe beim Lesen wahrgenommen, dass ein Großteil der Studienteilnehmer Vorerfahrungen mit Cannabis hatte. Hatte das eine Auswirkung auf Response oder Nichtresponse?

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal):

Es ist untersucht worden, ob das eine Auswirkung hatte. Das Ergebnis war: Es hatte keine Auswirkungen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Herr Anders.

Herr Anders (BPI):

Frau Malack, Sie haben gesagt, es wäre wünschenswert, Langzeitdaten zu haben. Das ist eine schöne Diskussion; die kennen wir. Klar, grundsätzlich ist es immer interessant, Langzeitdaten zu haben. Ich erinnere immer wieder gerne dran: Wir sind in der frühen Nutzenbewertung. Wir haben nun einmal nur die Zulassungsstudien, und sie sind Grundlage dieses Verfahrens.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, ja, die Juristen. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich habe noch eine kurze Nachfrage; vielleicht habe ich es nicht ganz verstanden. Sie sagten ja etwas zur NRS, durch Farrar et al. validiert. Auch Barthel-Index?

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Nein, das war zu NRS.

Frau Teupen:

Und der Barthel-Index?

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Zum Barthel-Index gibt es auch eine ganze Reihe Sekundärliteratur. Er hat ja mit Spastik an sich nichts zu tun, sondern misst die Funktionalität in bestimmten Punkten wie Hygiene, Essen und anderen Dingen. Er ist anders validiert. Der Barthel-Index ist aber nicht direkt bezogen auf Spastik.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Dann gehe ich jetzt zu Punkt 4 über:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

Gibt es dazu irgendwelche Unklarheiten, die ausgeräumt werden müssen? – Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal):

Wir haben uns den Bericht angeschaut. Die dort genannten Quellen und Daten widersprechen unseren Angaben eigentlich nicht. Das IQWiG hat sich eben auf Spannen festgelegt. Wir haben versucht, diese Zahlen möglichst konkret zu fassen, um eine gute Berechnungsgrundlage für den weiteren Aufbau in Modul 3 zu haben, und haben auch die Annahmen, die wir getroffen haben, entsprechend in der Datendarstellung dargelegt. Darüber hinausgehende Evidenz gibt es in beiden Berichten nicht, sodass wir uns hier eigentlich nicht widersprechen.

Zur Anzahl der Responder. Hier geht es um die Patientengruppen, die von dem Produkt profitieren. Wir haben in der genannten Studie, über die wir jetzt viel diskutiert haben, den Wert 47,5 Prozent gefunden. Dieser ist als Berechnungsgrundlage in das Dossier eingegangen. Das ist die höchste Evidenz, die wir dafür haben. Von daher müssen wir diese Zahl an dieser Stelle quasi auch anerkennen und nennen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Frau Malack.

Frau Malack:

Nur noch eine Frage. Sie haben ja das Auftreten der MS in der Gesamtbevölkerung über die Prävalenz etc. ein bisschen heruntergerechnet. Sie haben eine Quelle angegeben, die besagt, dass 40 bis 60 Prozent der Patienten unter MS diese Spastik haben. Warum haben Sie sich dann für 60 entschieden, nicht für 50 oder 40?

Frau Dr. Niermann (Almirall Hermal):

Es gibt sehr unterschiedliche Quellen und Angaben für Spastik, die teils auch bis 80 Prozent gehen. Zum Beispiel in Rizzo 2004 findet man, dass trotz bestehender oraler Medikation noch 80 Prozent der Patienten signifikant Restsymptome haben. Von daher haben wir uns dann auf die 60 Prozent eingespielt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Weitere Wortmeldungen gibt es dazu nicht.

Dann kommen wir noch zu Punkt 5:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal):

Wir hatten uns dort für eine zusammenfassende Darstellung, für eine gewichtete Darstellung der Kosten gerade bei der Vergleichstherapie entschieden, da uns im Rahmen der Beratung eine zusammenfassende Darstellung empfohlen wurde. Wir haben diese gewichtete Darstellung gewählt, weil uns das als ein am besten dem Versorgungsalltag entsprechendes Instrument erschien. Daher haben wir auch keine weiteren Anmerkungen dazu. Dazu, wie jetzt die Therapiekosten im Rahmen dieser anderen oder für uns abweichenden Definition der Vergleichstherapien gefunden werden können, macht auch das IQWiG keine Angaben. Von daher sind diese Kosten im Moment nicht dargestellt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Anders.

Herr Anders (BPI):

Unsere Bundeskanzlerin sagt immer: Man muss die Dinge vom Ende her denken. Das möchte ich gerne tun. Wenn wir hier zu einem Beschluss kämen – ich gehe nicht davon aus, dass er kommt –, der besagt, dass es keinen Zusatznutzen gibt, was würde das eigentlich für die dann kommenden Preisverhandlungen bedeuten? Sie können – das kann ich schon vorwegnehmen – nach der sozialrechtlichen Systematik nicht stattfinden. Denn die Kosten dürfen ja nicht die Jahreskosten der Vergleichstherapie übersteigen; das wissen Sie alle. Wir haben hier eine Add-on-Therapie, das heißt, Sativex[®] kann nur als Add-on zu der Standardtherapie angewendet werden. Wir haben also in beiden Therapieschemata die Standardtherapie. Die Kosten sind gleich. Ich darf die Kosten dieser Standardtherapie nicht übersteigen, das heißt, ich kann definitiv keinen Betrag für Sativex[®] errechnen. Das ist sozialrechtlich ausgeschlossen.

Aus meiner Sicht ist das auch ein Systembruch, ein Widerspruch, denn das ist ein faktischer Verordnungsausschluss bei einer Add-on-Therapie, und Verordnungsausschluss ist nur zulässig, wenn die Unzweckmäßigkeit der Therapie erwiesen ist. Diesen Fall haben wir hier nicht. Wir haben bisher nur ein Gutachten des IQWiG, das sagt: Ein Zusatznutzen wurde nicht belegt. Aber es ist nicht so, dass hier eine Unzweckmäßigkeit vorliegt. Es widerspricht aus meiner Sicht auch der Grundsystematik des SGB V. Mit der Zulassung ist der Nutzen erst einmal belegt, und ich muss natürlich die Möglichkeit haben, ein Arzneimittel, das einen Nutzen hat, in irgendeiner Weise wirtschaftlich in den Verkehr zu bringen. Wir haben ja sonst immer die schönen Gespräche über folgende Fragen: Wie weit muss ich mich denn auf ein generisches Niveau drücken lassen – das sage ich jetzt einmal so –, inwieweit darf ich generische Kosten übersteigen? Aber dann gibt es zumindest noch einen – manchmal nur im Centbereich befindlichen – Betrag, über den man sich bei einer Add-on-Therapie unterhalten kann. Ohne Zusatznutzen ist diese Möglichkeit aus meiner Sicht nicht mehr gegeben. Das ist dann die Konsequenz einer solchen Entscheidung, die man sich, glaube ich, vor Augen führen muss. Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank für diesen Hinweis, den wir durchaus mitbedenken, obwohl wir darüber nicht entscheiden; das richtet sich ja mehr oder weniger an den GKV-Spitzenverband. Aber es ist immer wichtig, solche Dinge auch hier schon als Argument vorgetragen zu bekommen.

Wenn es keine weiteren Wortmeldungen gibt, dann würde ich jetzt diese Anhörung schließen und mich bei Ihnen für die Wahrnehmung dieses Termins und Ihre Ausführungen bedanken. Wir werden sie nun alle gewichten und dann die Entscheidung vorbereiten, die wir nach Maßgabe des Gesetzes und auch der Studien und all dem, was vorgetragen worden ist, zu treffen haben.

Noch einmal vielen Dank und einen guten Tag hier in Berlin.

(Schluss der Anhörung: 12.28 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V
Vorgang: Extrakte aus Cannabis sativa
(Wirkstoffkombination Delta-9-
Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)**

Datum: 28.03.2011

Indikation für die Recherche: MS Spastik

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Physiotherapie, Baclofen (oral), Baclofen (intrathekal), Dantrolen, Tizanidin, Gabapentin, Botulinum-Toxin⁸, Prindinolmesilat (keine Evidenz gefunden), Tolperison (keine Evidenz gefunden)

Wirkmechanismen

- a. Baclofen: GABA Abkömmling: antispastic effect through inhibiting reflex neurological transmissions in the spinal cord via its effect on GABA receptors
- b. Dantrolene acts directly on skeletal muscle to inhibit contraction of muscle fibres, by inhibiting the release of calcium from the sarcoplasmic Reticulum
- c. Tizanidin: short-acting muscle relaxant which acts on the α_2 -adrenergic receptors
- d. Gabapentin is an anticonvulsant drug for the treatment of partial seizures. structurally similar to the neurotransmitter γ -aminobutyric acid (GABA), but it does not bind to GABA receptors

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten, randomisierte kontrollierte Studien und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005 bis 2011 eingeschränkt und die Recherche am 17.03.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 75 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 9 Quellen eingeschlossen. Durch eine weitere Handrecherche wurde 1 zusätzlicher Review von besonderer Bedeutung eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA	
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erteilung von Aufträgen zur Erstellung von Bewertungen an die Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off	Gabapentin: Off-label-use (wenn mit den dafür zugelassenen Substanzen keine ausreichende Linderung erzielt oder bei Unverträglichkeit)

⁸ Zulassung lt Fachinfo: idiopatischer Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus; Armspastik bei Erwachsenen infolge eines Schlaganfalls. Empfehlung lt DGN-LL: bei ausgeprägter Aduktorenspastik

Label nach § 35b Abs. 3 SGB V vom 20. Dezember 2005. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G- BA), 2005.	
--	--

Cochrane Reviews

<p>Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD006036.</p>	<p>Physiotherapie: For outpatient and home-based rehabilitation programmes there was '<u>limited evidence</u>' for <u>short-term improvements in symptoms and disability (Behinderung)</u> with <u>high intensity programmes</u>, which translated into improvement in participation and quality of life. For <u>low intensity programmes</u> conducted over a longer period there was <u>strong evidence for longer-term gains in quality of life</u>; and also limited evidence for benefits to carers. It was not possible to suggest best 'dose' of therapy or supremacy of one therapy over another. This review highlights the limitations of RCTs in rehabilitation settings and need for better designed randomized and multiple centre trials. <u>Short-term studies</u>' referred to trials where patients were followed up within 6 months of completion of programme. <u>Long-term studies</u>' referred to follow up any time over six months (usually one year and longer) at the end of intervention</p>
<p>Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (4): CD001332.</p>	<p>Methodik lt. Autoren: RCTs nur MS-Patienten und mit mind. 7dd Dauer; Keine Meta-analyse wegen fraglicher Validität bzw. Anwendung der Ashworth Skala (das noch am ehesten valide Instrument); keine Studie berichtet von validiertem Spastik-Score</p> <p>Fazit der Autoren: The currently available evidence does not help to answer the question of which agents are best for treating different spasticity scenarios.</p> <p>Baclofen: Outcomes: Ashworth oder EDSS Skala, Patientenangaben zu Funktionalität und Häufigkeit, UEs: ➤ Vgl. mit Placebo bzw. Placebo + Dehnübungen: 2 Studien, kleine Fallzahlen (N=30 und N=16), Bias-Risiko unklar; jedoch Studien, die noch am besten über Outcome-Standardisierung berichteten. Ergebnisse: signifikante Verbesserung gegenüber Placebo (Subjektive Funktion und Schmerzen) bzw. Placebo + Dehnübungen (Ashworth Skala) ➤ Vgl. mit Tizanidin: 5 Studien, Fallzahlen zwischen N=26 und N=100, Bias-Risiko unklar; Ergebnisse: Keine signifikanten Unterschiede bei (unvalidierten) Skalen/Messverfahren, in 1 Studie signifikanter Vorteil von Baclofen bei subjektiver Bewertung von Patient, Arzt und Physiotherapeut. In allen Studien berichten etwas mehr Patienten mit Baclofen über Schwäche</p> <p>Fazit der Autoren: unklare Ergebnisse sowohl für Placebo als auch aktiv kontrollierte Vergleiche; keine gute Evidenz für eine Präferenz von neueren gegenüber älteren Wirkstoffen</p> <p>Tizanidin:</p>

	<p>Outcomes: Ashworth oder EDSS Skala, Patientenangaben zu Funktionalität und Häufigkeit, UEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vgl. mit Placebo: <ul style="list-style-type: none"> 3 Studien (Fallzahlen à N=66; 187 und 220), Bias-Risiko unklar; die 2 größeren Studien verwendeten Ashworth Skala Ergebnisse: inkonsistente signifikante Verbesserung gegenüber Placebo bei Ashworth Skala, bei anderen Wirksamkeitsendpunkten keine signifikanten Unterschiede; Signifikant höhere UE- und Abbruchraten als bei Placebo ➤ Vgl. mit Baclofen: <ul style="list-style-type: none"> s. Baclofen <p>Fazit der Autoren: unklare Ergebnisse sowohl für Placebo-als auch aktiv-kontrollierte Vergleiche; keine gute Evidenz für eine Präferenz von neueren gegenüber älteren Wirkstoffen</p> <p>Dantrolen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vgl. mit Placebo: <ul style="list-style-type: none"> keine Schlussfolgerungen möglich, da keine validen Outcome-Messungen verwendet wurden <p>Botulin-Toxin (intramuskulär):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vgl. mit Placebo: <ul style="list-style-type: none"> 3 Studien (Fallzahlen à N=5; 9 und 74), Bias-Risiko unklar; in kleinster und größter Studie Ashworth Skala als eine der Outcome Ergebnisse: in größter Studie keine Überlegenheit beim Ashworth Score, aber höhere Kniedistanz in höchster Dosisgruppe (jedoch auch verbunden mit häufigerer Schwäche). In kleinen Studien zeigten fast alle Patienten Überlegenheit zu Placebo in weiteren verwendeten Spastikscores.
--	---

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte

<p>Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. Mult Scler 2008; 14 (1): 129-35.</p>	<p>Physiotherapie: 13 studies with 484 MS participants yielded a weighted mean effect size (Cohen's d) of $g=0.23$ (95% CI=0.15, 0.31). There were larger effects associated with MS-specific measures of QOL and fatigue as an index of QOL. The nature of the exercise stimulus further influenced the magnitude of the mean effect size. Fazit: <u>The cumulative evidence supports that exercise training is associated with a small improvement in QOL among individuals with MS</u></p>
<p>Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurorehabil Neural Repair 2009; 23 (2): 108-16.</p>	<p>Physiotherapie: 22 publications with 600 multiple sclerosis participants and yielded a weighted mean effect size (Cohen's d) of $g = 0.19$ (95% confidence interval, 0.09-0.28). There were larger effects associated with supervised exercise training ($g = 0.32$), exercise programs that were less than 3 months in duration ($g = 0.28$), and mixed samples of relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis ($g = 0.52$). Fazit: <u>The cumulative evidence supports that exercise training is associated with a small improvement in walking mobility among individuals with MS</u></p>
<p>Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain</p>	<p>Methodik lt. Autoren: RCTs und teilweise non-RCTs; mind. 50% der Teilnehmer mit MS Diagnose</p>

in multiple sclerosis: a systematic review. Health Technol Assess 2003; 7 (40).

Allg. Fazit: validity of the Ashworth scale as a measure of spasticity is not clear; limited evidence of the effectiveness of four oral drugs for spasticity: baclofen, dantrolene, diazepam and tizanidine.

Baclofen:

Verschiedenste Outcomes: clinical assessments of spasticity and frequency; objective measure of quadriceps tonicity; Ashworth scale (5 studies) etc; Studiendauer: 11dd – 5 Wo

Moderate Studienqualität

- Vgl. mit Placebo:
8 Studien, moderate Studienqualität (Jadad score 2-4) kleine Fallzahlen, Bias-Risiko unklar
Ergebnisse: in 5 Studien signifikante Verbesserung gegenüber Placebo (Ashworth Skala); in 3 Studien mit niedrigster Dosierung (15-30mg) n.s. Unterschied;
Häufige Side-effects (v.a. Benommenheit, Schwäche, Parästhesien, trockener Mund)
- Vgl. mit Tizanidin:
s. Tizanidin
- Vgl. mit Diazepam:
3 Studien, Bias-Risiko unklar;
Ergebnisse: Keine signifikanten Unterschiede (Ashworth score, spasmus frequency oder Klonus);
tendenziell stärkere UE als unter Baclofen

Fazit der Autoren: Limitierte Evidenz eines Vorteils ggü. Placebo, der sich hpts. bei der Muskelfunktion, jedoch weniger bei der Ashworth Skala zeigt

Baclofen (intrathekal):

- Vgl. mit Placebo:
1 RCT über 13 Wochen; 2 RCTs über 3dd bzw. 1 Bolus und 12 non-RCTs; gute Studienqualität für 13-Wochen Studie (Jadad score 5)

Ergebnisse

1 long-term RCT: signif. Überlegenheit ggü Placebo in Ashworth und Spastik Skala;

Übrige Studien: signif. Überlegenheit ggü Placebo bei Funktionalität, QoL, Spastik Skala und Barthel-Index

Nebenwirkungen: side-effects from the drug itself are uncommon (most commonly drowsiness, dizziness, blurred vision and slurred speech), ansonsten Katheterprobleme

Fazit der Autoren: There is good evidence that intrathecal baclofen is effective in reducing spasticity, and associated with functional benefit

Tizanidin:

Verschiedenste Outcomes: meist Ashworth scale und clinical assessments of muscle strength and frequency of spasm; Dauer 5-15 Wochen; insgesamt höhere Fallzahlen und bessere Studienqualität als Studien mit Baclofen

- Vgl. mit Placebo:
3 Studien (Fallzahlen à N=66; 187 und 220), moderate Studienqualität (Jadad score 3-4)
Ergebnisse: signifikante Verbesserung gegenüber Placebo mit Wirkungen auf Muskeltonus, Häufigkeit von Spasmen und Kloni, jedoch nicht hinsichtlich Funktionsfähigkeit;
Häufige Side-effects (v.a. Benommenheit, Sachwäche, Parästhesien, trockener Mund)
- Vgl. mit Baclofen:
6 Studien, Fallzahlen zwischen N=16 und N=100, 6-8 Wochen;
Ergebnisse: Keine signifikanten Unterschiede bei unterschiedlichen (unvalidierten) Funktions-Skalen, in 1 Studie signifikanter Vorteil ggü. Baclofen in kombinierter Ashworth score aller 4 Gelenke der unteren Gliedmaße
Nebenwirkungen: kein Unterschied; in einer präferenzbasierten Studie: Vorteil für Baclofen berichtet von Patienten und Ärzten
- Vgl. mit Diazepam:
1 Studie N=30, unklare Outcome-Erhebung;
Ergebnis: Kein signif. Unterschied;
bessere Verträglichkeit als Diazepam
- Vgl. mit Tetrazepam:
1 Studie N=47, unklare Dosierung
Ergebnis: Kein signif. Unterschied auf Ashworth Skala

Fazit der Autoren: Limitierte Evidenz eines Vorteils ggü. Placebo, der sich hpts. bei der Muskelfunktion, jedoch weniger bei der Ashworth Skala zeigt

Tizanidine appears to be no more effective than comparator drugs such as baclofen and has a slightly different side-effects profile. Despite claims that it causes less muscle weakness, there was very little evidence that tizanidine performed any better in this respect than other drugs

Dantrolen:

Verschiedenste Klinische und elektromechanische Outcomes

- Vgl. mit Placebo:
5 Studien, eher geringe Studienqualität (Jadad score 2-4) kleine Fallzahlen, Bias-Risiko unklar bis hoch
Ergebnisse: wegen Biasrisiko nicht beurteilbar bzw. Verbesserung eher in unverblindeten Studien;
Häufige Side-effects (>50% der Patienten, v.a. Sachwäche und gastrointestinale Symptome), deshalb teilweise Patientenpräferenz für Placebo
- Vgl. mit Diazepam:
3 Studien, Bias-Risiko unklar;
Ergebnisse: Kein konsistenter Effekt über die Outcomes

Häufige Side-effects (v.a. Benommenheit, Sachwäche, Parästhesien, trockener Mund)

Fazit der Autoren: Tendenz eines moderaten Effekts dem jedoch häufige Nebenwirkungen gegenüberstehen

Botulinum-Toxin (intramuskulär):

Verschiedenste Outcomes: (modifizierte) Ashworth oder EDSS Skala,

	<p>Patientenangaben zu Funktionalität und Häufigkeit; > Vgl. mit Placebo: 3 RCTs: Dauer 4-8 Wochen; N=5 -74; gute Studienqualität moderate - gut (Jadad score 3-5)</p> <p>Ergebnisse: s. Cochrane-Review (in größter Studie keine Überlegenheit beim Ashworth Score, aber höhere Knieedistanz in höchster Dosisgruppe (jedoch auch verbunden mit häufigerer Schwäche). In kleinen Studien zeigten fast alle Patienten Überlegenheit zu Placebo in verwendeten Spastikscores.)</p> <p>Nebenwirkungen: One of the RCTs reported adverse events in 55%, compared with 63% of patients on placebo</p> <p>Fazit der Autoren: evidence that BT is effective. Because it has its effects through causing paralysis, its role is restricted to only the most severely disabled patients. Much of the benefit will come from allowing more effective carer support.</p> <p>Gabapentin:</p> <p>Verschiedenste Outcomes: (modifizierte) Ashworth oder EDSS Skala, Patientenangaben zu Funktionalität und Häufigkeit; > Vgl. mit Placebo: 2 Studien: Kurze Dauer (2dd bzw. 6dd) N=15 bzw. N=22; Dosis: 400mg t.i.d. bzw. bis zu 900mg t.i.d.; gute Studienqualität (Jadad score 4)</p> <p>Ergebnisse: Studie mit niedrigerer Dosis: signif. Überlegenheit ggü Placebo bei Ashworth score; Studie mit höherer Dosierung: signif. Überlegenheit in allen, auch patienten-berichteten Outcomes</p> <p>Nebenwirkungen: erhöhte Müdigkeit und verminderte Konzentration; keine schwereren UE</p> <p>Fazit der Autoren: some evidence thatgabapentin is effective in alleviating clinical measures of spasticity, at least in the short term.</p> <p>The longer term effect of the drug on spasticity is not established</p>
<p>Medical Advisory Secretariat Ontario Ministry of Health and Long Term Care (MAS). Intrathecal baclofen pump for spasticity: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2005; 5 (7): 1-94.</p>	<p>Baclofen(intrathekal):</p> <p>Fazit derAutoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Level 2 evidence supports the effectiveness of intrathecal baclofen infusion for the short-term reduction of severe spasticity in patients who are unresponsive or cannot tolerate oral baclofen. - Level 3 evidence supports the effectiveness of intrathecal baclofen for the long-term reduction of severe spasticity in patients who are unresponsive or cannot tolerate oral baclofen. <p>Level 4 qualitative evidence demonstrates functional improvement for patients who are unresponsive or cannot tolerate oral baclofen</p>
Leitlinien	
Deutsche	Physiotherapie = Basistherapie bei MS-Patienten mit Gehbehinderung

<p>Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Registrierungsnummer: 030-050, Entwicklungsstufe: S1⁹. In: Diener HC, Putzki N (Eds). Leitlinien für die Diagnostik und therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff.</p>	<p>und Koordinations-störungen</p> <p>Baclofen (5-120 mg/d), Tizanidin (2-24 mg/d), Gabapentin (Mittel der zweiten Wahl, 300-2400 mg/d) → individuelle Eindosierung (Empfehlungsstärke A), Botulinum-Toxin (Empfehlungsgrad A): Bei ausgeprägter Adduktorenspastik</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Therapie des spastischen Syndroms. Registrierungsnummer: 030-078, Entwicklungsstufe: S1¹⁰. In: Diener HC, Putzki N (Eds). Leitlinien für die Diagnostik und therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 4. überarbeitete Auflage 2008.</p>	<p>Stufenplan der Spastiktherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Physiotherapie = Basistherapie der Spastik, aufgrund fehlender evidenzbasierter Studien erfolgt die Auswahl der verschiedenen Therapieverfahren individuell II. Als Richtschnur für den sinnvollen Einsatz einer oralen antispastischen Therapie gilt, dass eine Verbesserung der Bewegungsstörung nur erwartet werden kann, wenn die Spastik sehr ausgeprägt ist, bei geringer Beeinträchtigung der Willkürmotorik. Die Therapie ist indiziert, wenn Patienten, z. B. bei fortgeschrittener Multipler Sklerose immobil bzw. kaum noch in der Lage sind, ihre Extremitäten für tägliche Verrichtungen einzusetzen. Hier können antispastische Medikamente schmerzhafte Muskelspasmen verringern und die Pflege erleichtern. <ol style="list-style-type: none"> a. Orale antispastische medikamentöse Therapie (Empfehlungsgrad A); Die Angaben zur Evidenz der antispastischen Präparate basieren auf Scores, die sich in erster Linie auf die Verminderung des spastischen Muskeltonus, der Kloni und der Spasmen beziehen. Mittel der ersten Wahl sind Baclofen und Tizanidin aufgrund der meist tolerablen Nebenwirkungen und des geringen sedierenden Effektes. Bei Patienten mit schwerer Muskelspastik und Unruhezuständen eignen sich Benzodiazepine und Phenothiazine wegen der dabei erwünschten sedierenden Nebenwirkungen. Dantrolen sollte wegen der potenziellen Hepatotoxizität und der Verstärkung der Paresen nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Baclofen (↑11) Tizanidin (↑)

9 Modifiziertes Delphi-Verfahren. Keine weitergehenden Angaben zur Systematik und Evidenzbasierung der LL-Erstellung/-Empfehlungen

10 k. A. zu Bedeutung der Kategorisierung bzw. der Evidenzbeurteilung

	<p>Tetrazepam (↑↑) Tolperison (↔) Dantrolen (↔) Clonazepam (↔)</p> <p>b. Botulinum-Toxin (Empfehlungsgrad A): Bei ausgeprägter Spastik</p> <p>c. intrathekales Baclofen (Empfehlungsgrad A) indiziert bei schwerer, chronischer Spastizität, z. B. infolge Multipler Sklerose, die mit einer medikamentösen Standardtherapie nicht befriedigend behandelt werden kann. Die konservative (medikamentöse und krankengymnastische) Standardtherapie sollte in ausreichender Weise oder Dosierung vorher ausgeschöpft worden sein.</p>
<p>Royal College of Physicians (RCP). Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP, 2009.</p>	<p>Fazit derAutoren: There is a strong body of Level I evidence for its effectiveness in the management of upper and lower limb spasticity.</p> <ul style="list-style-type: none"> – BT injection must be part of a rehabilitation programme involving post-injection exercise, muscle stretch and/or splinting to achieve an optimal clinical effect (Grade of evidence A). – “Local intramuscular injection of botulinum toxin (BT) is an established, well-tolerated treatment in the pharmacological management of focal spasticity. There is a strong body of Level I evidence for its effectiveness in the management of upper and lower limb spasticity”

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 17.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Multiple Sclerosis explode all trees	1516
#2	MeSH descriptor Muscle Spasticity explode all trees	418
#3	MeSH descriptor Pain explode all trees	27218
#4	(#2 OR #3)	27609
#5	(#1 AND #4)	104

Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [4] | Clinical Trials [89] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [4] |

1 Cochrane Review, 4 Other Reviews, 6 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 16.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "multiple sclerosis"[MeSH Terms]	36419
#2	Search muscle spasticity[MeSH Terms]	5704
#3	Search #1 AND #2	386
#4	Search #1 AND #2 Limits: Humans, Practice Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	1
#5	Search #1 AND #2 Limits: Humans, Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	6
#6	Search #1 AND #2 Limits: Humans, Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	1
#7	Search #4 OR #5 OR #6	6
#8	Search #1 Limits: Practice Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	13
#9	Search #1 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	284
#14	Search (("multiple sclerosis/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis/diet therapy"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis/surgery"[MeSH Terms]) OR "multiple sclerosis/therapy"[MeSH Terms]	10426
#15	Search #14 Limits: Humans, Practice Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	8
#16	Search #14 Limits: Humans, Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	166
#17	Search #14 Limits: Humans, Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	29

#15 8 Treffer in Datenbank aufgenommen

#16 0 Treffer in Datenbank aufgenommen

#16 29 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach RCTs am 17.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "multiple sclerosis"[MeSH Terms]	36433
#2	Search ("muscle spasticity"[MeSH Terms]) OR "pain"[MeSH Terms]	266693
#3	Search #1 AND #2	904
#4	Search #3 Limits: Humans, Practice Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	1
#5	Search #3 Limits: Humans, Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	12
#6	Search "muscle spasticity"[MeSH Terms]	5706
#7	Search #1 AND #6	386
#8	Search "multiple sclerosis"[Title/Abstract]	38911
#9	Search ("nabiximols"[Title/Abstract]) OR ("sativex"[Title/Abstract] OR "sativex r"[Title/Abstract])	42
#11	Search #8 AND #9	26
#12	Search "randomized"[Title/Abstract]	236650
#13	Search #11 AND #12	10
#14	Search #11 Limits: Humans, Randomized Controlled Trial	6
#15	Search #13 OR #14	11

#15 11 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „multiple sclerosis“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 75 Quellen.

Literatur:

Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7 (40).

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Registrierungsnummer: 030-050, Entwicklungsstufe: S1. In: **Diener HC, Putzki N (Eds).** Leitlinien für die Diagnostik und therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Therapie des spastischen Syndroms. In: **Diener HC, Putzki N (Eds).** Leitlinien für die Diagnostik und therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 4. überarbeitete Auflage 2008.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erteilung von Aufträgen zur Erstellung von Bewertungen an die Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off Label nach § 35b Abs. 3 SGB V vom 20. Dezember 2005. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2005.

Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD006036.

Medical Advisory Secretariat Ontario Ministry of Health and Long Term Care (MAS). Intrathecal baclofen pump for spasticity: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2005; 5 (7): 1-94.

Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008; 14 (1): 129-35.

Royal College of Physicians (RCP). Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP, 2009.

Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Stand: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; (4): CD001332.

Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23 (2): 108-16.

3. Datenextraktion und Bewertung der Studie GWSP0604

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	<p><u>Protocol No. GWSP0604</u></p> <p>EudraCT Number: 2006-005910-11</p> <p>Studienbericht "A TWO-PHASE, PHASE 3 STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF SATIVEX®, IN THE SYMPTOMATIC RELIEF OF SPASTICITY IN SUBJECTS WITH SPASTICITY DUE TO MULTIPLE SCLEROSIS: PHASE A - SINGLE-BLIND RESPONSE ASSESSMENT; PHASE B - DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY"</p> <p>Novotna et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurology 2011. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x</p>
2	Studientyp	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext):</p> <p>Details zum Studiendesign:</p> <p>Run-in Phase A zur Identifizierung von Respondern war einarmig, einfach verblindet über 4 Wochen.</p> <p>Phase B doppelt-blind, Placebo-kontrolliert, randomisiert in Parallelgruppen mit Respondern aus Phase A.</p>
3	Einordnung in die Evidenz-kategorie gemäß Verfahrens-ordnung	<p><i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien</p> <p><input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien</p> <p><input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien</p>

		<p><input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Kontext der Studie / Interessenkonflikte	Sponsor: GW Pharma Ltd. Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JQ, UK.
5	Indikation	Spastiken bei Patienten mit MS
6	Zielsetzung	Vergleich der Wirksamkeit von GW-1000-02 (Sativex®) als Add-on Therapie vs. Placebo Add-on auf die Verbesserung der Spastizität bei Patienten mit MS, die auf GW-1000-02 positiv ansprechen (Responder).
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich oder weiblich, über 18 Jahre alt • Stabiler Krankheitsverlauf über mindestens 3 Monate vor Studienstart • Bestehende Multiple Sklerose seit mindestens 6 Monaten • Moderate Spastik von mindestens 4 Punkten auf der 11-stufigen NRS für den Schweregrad der Spastik • Bestehende nicht vollständig eingestellte Spastik seit mindestens 3 Monaten. • Behandelt mit anti-spastischer Medikation oder Therapieversuch mit anti-spastischer Medikation hat versagt oder wurde nicht vertragen • Stabiles Behandlungsregime der anti-spastischen Medikation über mindestens 30 Tage vor Studienbeginn und die Bereitschaft, diese im Studienverlauf fortzusetzen • Stabiles Behandlungsregime mit Disease Modifying Drugs über mindestens 3 Monate und die Bereitschaft, diese im Studienverlauf fortzusetzen • Patient hatte in der Verum Run-in Phase mindestens 20 % Rückgang des NRS Scores der Spastizität gezeigt, um randomisiert werden zu können. • Patient musste in der Run-in Phase vollständig compliant gewesen sein mit der geforderten Dokumentation des Schweregrads der Spastik auf der NRS • Keine Begleiterkrankungen mit Symptomen von Spastik • Kein Konsum von Cannabis oder Cannabinoid Medikamenten oder Acomplaia® mindestens 30 Tage vor Studienbeginn. • Keine Krankheitsgeschichte von Schizophrenie, anderen psychotischen Erkrankungen, schweren Persönlichkeitsstörungen oder anderen signifikanten psychischen Erkrankungen außer Depression. • Kein Alkohol- oder Drogenmissbrauch. • Keine schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt oder Herzfunktionsstörungen in den vergangenen 12 Monaten. • Keine Krankheitsgeschichte von nicht gut eingestellter Epilepsie oder

		wiederkehrenden Krämpfen. <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikante Nieren- oder Leberinsuffizienz. • Keine Behandlung mit Botulinum Toxin.
8	Prüfinter- vention	Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoss gibt 0,1 ml ab; maximal 12 Sprühstöße je 24 Stunden. Auftitration innerhalb von 10 Tagen.
9	Vergleichs- inter- vention(en)	Placebo Pfefferminzöl, 0,05 % (v/v), gelbes Chinolin 0,005 % (w/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoss gibt 0,1 ml ab; maximal 12 Sprühstöße je 24 Stunden.
10	Prüfzentren	52 Studienzentren (18 in UK, 11 in Spanien, 10 in Polen, 8 in Tschechien, 5 in Italien)
11	Rando- misierung	Die Randomisierungssequenz wurde vor Studienbeginn Computer-basiert durch einen unabhängigen Statistiker erzeugt. Die Randomisierung wurde 1:1 als Blockrandomisierung durchgeführt, balanciert und stratifiziert nach Zentren.
12	Conceal- ment („Maskie- rung“ der Randomi- sierung)	Die Studienmedikation war vorkonfektioniert und gekennzeichnet mit der Patientennummer. Die Nummern wurden den Patienten gemäß Interactive Voice Response System zugeteilt.
13	Verblindung der Behand- lung	Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)? <input type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input type="checkbox"/> Behandler verblindet <input checked="" type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet <input type="checkbox"/> Auswerter verblindet <input type="checkbox"/> Verblindung unklar ergänzende Details zur Verblindung: Run-in Phase A einfach verblindet Phase B doppelt-blind
14	Beobach- tungsdauer	Run-in Phase A über 4 Wochen. Phase B über 12 Wochen.
15	Erhebung der primären Zielkriterien	primäre Zielkriterien Grad der Spastik auf der 11-stufigen NRS (0 bis 10).

		<p>Methode der Erhebung</p> <p>Patiententagebuch. Durchschnitt der letzten 7 Tage. Erfassung via Interactive Voice Response System.</p>
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<p>sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Verbesserung des Grads der Spastik um mindestens 30 % und mindestens 50 % auf der 11-stufigen NRS • Anzahl der Spastiken pro Tag • Beurteilung der Schlafbeeinträchtigung (11-stufige NRS) • 10m-Gehstreckentest • Barthel-Index (Alltagsfunktionen ADL) • Beurteilung der globalen Veränderung durch Patienten, betreuende Person und Ärzte (SGIC, CGIC, PhGIC) • EQ-5D VAS (tertiärer Endpunkt) • SF-36 (tertiärer Endpunkt) • Nebenwirkungen <p>Abweichend vom Studienbericht sind folgende Outcomes nicht im Modul 4 berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D Index (tertiärer Endpunkt) • Modified Ashworth Scale • Motricity Index • Beck Depression Inventory-II
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	<p>Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> keine Angabe</p> <p>falls ja:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Zielkriterium angegeben</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> erwartete Verbesserung in Interventionsgruppe angegeben</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> erwarteter Loss-to-follow-up</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe von Typ-1-Fehler (α), meist 5% bzw. 0,05 [Signifikanzlevel]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe von Typ-2-Fehler (β), meist 10% oder 20% [$1-\beta$=Power]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe der Standardabweichung bei kontinuierlichem Zielkriterium</p> <p><input type="checkbox"/> einseitiger statistischer Test</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> zweiseitiger statistischer Test</p> <p>488 insgesamt in der Phase A geplant</p>
18	Statistische Auswertung	<p>Angaben zur statistischen Auswertung:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ITT-Analyse</p> <p><input type="checkbox"/> per-Protokoll-Analyse</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> direkter Vergleich der Behandlungsgruppen</p>

		<input checked="" type="checkbox"/> Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben <input type="checkbox"/> präspezifizierte Subgruppenanalysen <input type="checkbox"/> Interaktionstests <input checked="" type="checkbox"/> vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben
		Ergebnisse
19	Patientencharakteristika und -fluss	<p>Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen:</p> <input checked="" type="checkbox"/> Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt <input checked="" type="checkbox"/> relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben, keine sign. Unterschiede berichtet. <p>Patientenfluss und Studienausscheider („drop outs“):</p> <input checked="" type="checkbox"/> Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben, Flow-Chart vorhanden. <input checked="" type="checkbox"/> Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet <input type="checkbox"/> bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten
20	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen:</p> <p>Absolute Veränderung des Grads der Spastizität auf der NRS: -0,84 (KI 95%: -1,29; -0,4), p=0,0002 (Verbesserung nach 12 in der Phase B)</p> <p>Darstellung der Ergebnisse (sekundäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen:</p> <p>Anteil Patienten mit ≥ 30 % Verbesserung der Schwere der Spastik: <i>Sativex</i> 92 von 124 (74,0%) vs. <i>Placebo</i> 60 von 117 (51,0%); absolute Differenz 22,9% (95% KI: 11,0 bis 34,88); OR 2,73 (95% KI: 1,59 bis 4,69) p=0,0003</p> <p>Anteil Patienten mit ≥ 50 % Verbesserung der Schwere der Spastik: <i>Sativex</i> 56 von 124 (45,0%) vs. <i>Placebo</i> 39 von 117 (33,0%); absolute Differenz 11,8% (95% KI: -0,4 bis 24,1); OR 1,65 (95% KI: 0,98 bis 2,78) p=0,061</p> <p>Anzahl Spastiken pro Tag (Mittelwert, Standardabweichung):</p> <p><i>Sativex</i> Baseline (N=124) 5,61 (9,09), Studienende (N=124) 5,56 (10,33), Veränderung -0,05 (4,82)</p> <p><i>Placebo</i> Baseline (N=117) 5,29 (7,3), Studienende (N=117) 7,70 (12,02), Veränderung 2,41 (8,55) Gruppendifferenz -2,53 (-4,27, -0,79) p=0,004</p>

		<p>Schlafunterbrechung :</p> <p><i>Sativex</i> Baseline (N=124) 1,96 (1,80), Studienende (N=124) 1,71 (1,65), Veränderung -0,25 (1,06)</p> <p><i>Placebo</i> Baseline (N=117) 2,07 (1,75), Studienende (N=117) 2,65 (2,45), Veränderung 0,59 (1,80) Gruppendifferenz -0,88 (-1,25, -0,51) p<0,001</p> <p>EQ-5D VAS:</p> <p><i>Sativex</i> Baseline (N=123) 59,1 (15,6), Studienende (N=121) 58,3 (17,6), Veränderung -0,7 (15,3)</p> <p><i>Placebo</i> Baseline (N=114) 61,2 (16,0), Studienende (N=117) 58,4 (19,3), Veränderung -2,8 (19,9) Gruppendifferenz 1,24 (-3,01;-5,5) p=0,5644</p> <p>SF-36: Gruppendifferenzen sind nicht statistisch signifikant in allen Dimensionen des SF-36</p> <p>Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC): OR 1,703 (KI 95%: 1,075, 2,698), p=0,0234 zugunsten von Sativex (N=121 Sativex, N=117 Placebo)</p> <p>Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC) (Funktionale Möglichkeiten des Patienten): OR 2,4 (KI 95%: 1,29; 4,44), p=0,0053 zugunsten von Sativex (N=71 Sativex, N=69 Placebo)</p> <p>Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC) (Transferierbarkeit des Patienten): OR 1,792 (KI 95%: 0,973; 3,301), p=0,0613 zugunsten von Sativex (N=71 Sativex, N=69 Placebo)</p> <p>Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PhGIC): OR 1,958 (KI 95%: 1,232, 3,112) p=0,0045 zugunsten von Sativex (N=121 Sativex, N=115 Placebo)</p> <p>Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index (Barthel Index Gesamt</p>
--	--	--

		<p>Score)): Gruppendifferenz 1,84 (KI 95%: 0,02 bis 3,66; p=0,0479) zugunsten von Sativex.</p> <p>Gehfähigkeit (10 m-Gehstreckentest (Sekunden)): Gruppendifferenz nicht stat. signifikant mit -3,34 (KI 95%: -6,95 bis-0,26) p=0,0687</p> <p><i>Im Studienbericht (nicht im Modul 4) enthaltene Auswertungen:</i></p> <p>EQ-5D Index: Gruppendifferenz (0.02 Punkte; 96% KI: -0,02 bis 0,07) nicht statistisch signifikant (p=0,284)</p> <p>Modified Ashworth Scale: Gruppendifferenz nicht statistisch signifikant mit -1,75 (95% KI: -3,80 bis 0,30; (p=0,094)</p> <p>Motricity Index (Ärme) Gruppendifferenz nicht statistisch signifikant mit -1,92 (95% KI: -10,02 bis 6,18; (p=0,630)</p> <p>Motricity Index (Beine) Gruppendifferenz nicht statistisch signifikant mit 0,97 (95% KI: -1,49 bis 3,42; (p=0,439)</p> <p>Beck Depression Inventory-II (Therapiesicherheit): Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p>
21	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Deskriptive Angabe der Ereignisse. Keine Angaben zur stat. Signifikanz der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Anzahl Patienten mit Nebenwirkungen: Sativex 66 von 124 (53%) vs. Placebo 57 von 117 (49%)</p> <p>Anzahl der Nebenwirkungen: Sativex 112 vs. Placebo 88</p> <p>Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen: nach Angaben im Modul 4 bei Sativex 8 von 124 (6,5%) bzw. 7 von 124 (5,6%) laut Studienbericht vs. bei Placebo 3 von 117% (2,6%)</p> <p>Anzahl Patienten mit Schwerwiegenden Nebenwirkungen mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation: Sativex 1 (0,8%) vs. Placebo 0 (0%).</p> <p>Todesfälle 2 bei Sativex vs. 0 bei Placebo. Kein Zusammenhang der Todesfälle mit der Behandlung laut Studienbericht.</p>
22	Fazit der Autoren	-

23	Ab-schließende Bewertung	<p>1. Interne Validität (<i>risk of bias</i>): (bitte ankreuzen, wenn zutreffend)</p> <p>ja / unklar / nein</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> adäquate Randomisierungssequenz (<i>adequate sequence generation</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> verdeckte Zuordnung (<i>allocation concealment</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Verblindung (Behandler und Patienten)</p> <p><input type="checkbox"/><input checked="" type="checkbox"/> Verblindung (Auswerter)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> unvollständige Outcome-Daten begründet (<i>incomplete outcome data addressed</i>)</p> <p><input type="checkbox"/><input checked="" type="checkbox"/> selektives Berichten von Ergebnissen vermieden (<i>free of selective reporting</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Hinweis auf anderen Bias nicht vorhanden (<i>free of other bias</i>)</p> <p>sonstige methodische Probleme: (bitte erläutern)</p> <p>Abweichend vom Studienbericht sind folgende Outcomes nicht im Modul 4 berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modified Ashworth Scale • Motricity Index • Beck Depression Inventory • EQ-5D Index <p>2. Externe Validität / Übertragbarkeit:</p> <p>Die Ergebnisse der Studie beziehen sich nur auf die Responder-Population und nicht auf die Gesamtpopulation. Dies muss im Rahmen der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden.</p> <p>Anzahl der notwendigen Vorbehandlungen weicht in einem Teil der Patienten von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab (siehe IQWiG Dossierbewertung A12-01).</p> <p>Optimierung der Vortherapie gemäß der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für alle Patienten gewährleistet (siehe IQWiG Dossierbewertung A12-01).</p>
----	--------------------------	--

Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
GWSP0604	ja	ja	ja	ja	ja ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4. Abweichend vom Studienbericht sind folgende Outcomes nicht im Modul 4 berichtet: Modified Ashworth Scale, Motricity Index, Beck Depression Inventory-II, EQ-5D Index

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Absolute Veränderung des Grads der Spastizität* auf der NRS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit $\geq 30\%$ Verbesserung der Schwere der Spastik* auf der NRS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ Verbesserung der Schwere der Spastik* auf der NRS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anzahl Spastiken pro Tag*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Schlafunterbrechung*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	ja ⁱ	hoch

i: fehlende Validierung für die NRS bei Schlafunterbrechung

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EQ-5D VAS*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *SF-36*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC)*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PhGIC)*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	ja ⁱ	unklar

i: fehlende Angaben zur Validierung des Fragebogens für das Anwendungsgebiet im Dossier

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gehfähigkeit (10 m-Gehstreckentest)*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWSP0604	niedrig	ja	ja	nein	ja ⁱ	hoch

i: fehlende Validierung für den 10m-Gehstreckentest

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/MID ¹ angegeben?
<p>Spastik (Schwere) gemessen an NRS (→ primärer Endpunkt)</p> <p>- 1. Grad der Spastik</p> <p>- 2. Rückgang der Schwere der Spastik</p>	<p>Der Hersteller nimmt Bezug auf folgende Quellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Clinical therapeutics</i>. 2008;30(5):974-85. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. <i>Eur J Pain</i>. 2004;8(4):283-91. Clark P, Altman D. Assessment of Blinding in Phase III Sativex® spasticity studies. . In: Pharmaceuticals G, editor. 2006. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i>. 2010;16(6):707-14. 	<p><u>Allgemein:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. <i>Beurteilung Schwere der Spastik:</i> Anhand der 11-stufigen Skala (NRS). Diese nimmt die Werte 0 bis 10 an, wobei 0= „keine Spastik“ bedeutet und 10= die „stärkste vorstellbare Spastik“ definiert. Die Patienten in der Studie beurteilen anhand dieser Skala die Schwere ihrer Spastik. 2. <i>Beurteilung Rückgang der Schwere der Spastik:</i> Gemessen als die Änderung des 14 Tagesdurchschnitts der NRS zum Studienende im Vergleich zum Ausgangswert. <p>Von den zitierten Quellen des Herstellers, handelt es sich bei der Studie von Farrar et al.(2008) um die entscheidende Studie zur Validität und Reliabilität der NRS bei Spastik (MS Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienergebnisse (basierend auf insgesamt 189 Patienten) zeigen, 	<p>Zwei der zitierten Studien machen Aussagen über eine (minimal) klinisch relevante Veränderung:</p> <p>Farrar et al. (2008):</p> <p>Durch die Studienergebnisse werden eine klinisch relevante Veränderung (CID) von ca. 30% (29.5%) und eine minimal klinische Veränderung (MCID) von 18% angenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Hinweis:</u> Die angegebenen (minimal) klinisch relevanten Veränderungen stimmen lt. Quellenangaben in der Publikation, mit Ergebnissen anderer Schmerzstudien überein (z.B. chronischer Schmerz).

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/ MID ¹ angegeben?
	<ul style="list-style-type: none"> Pharmaceuticals G. Clinical Study Report GWMS0001: A double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial of a combination of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in patients with multiple sclerosis, followed by an open label assessment and study extension. 2006 NCT00202423. 	<p>dass für die Messung der Spastik die NRS ein reliables und valides Messinstrument ist (<i>Test-Retest Reliabilität, Konstrukt Validität, Kriteriumsvalidität</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> Es zeigen sich zudem hohe Korrelationen mit anderen Beurteilungsinstrumenten (u.a. der modifizierten Ashworth Skala, der Tardieu Skala, dem PGIC und der Spasm Frequency Scale). 	<p>Salaffi et al. (2003):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausgehend von den Studienergebnissen wird eine Veränderung um 15% bzw. eine Reduktion um einen Punkt auf der NRS, als minimal klinisch relevant beschrieben. Eine Reduktion von 2 Punkten bzw. 33% auf der NRS, stellt lt. Studie eine klinisch relevante Veränderung dar (Verbesserung 'much better').

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/MID ¹ angegeben?
Anzahl der Spastiken	Keine Literaturangaben.	<p>Es werden keine Literaturquellen angegeben.</p> <p>Die absolute Anzahl an Spastiken/Tag wurde anhand von Tagebüchern über den ganzen Studienzeitraum dokumentiert. Die Bestimmung der Veränderung der Anzahl/Tag, erfolgte durch einen Vergleich zwischen den Ausgangswerten- und den Werten am Ende der Studie.</p> <p>Aussagen zu dem Schweregrad oder der Dauer dieser Spastiken werden nicht gemacht.</p>	Der Hersteller argumentiert, dass jede Verminderung der Anzahl einschließender Spastiken patientenrelevant ist, da jeweils eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustandes vermieden wird.
Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen am Barthel Index	Bezugnahme des Herstellers im Dossier auf folgende Publikationen, anhand der er argumentiert, weshalb der Barthel Index für MS Patienten geeignet ist und valide Messungen für die Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens liefere und wie groß die minimal	<p><u>Eignung des Barthel-Index:</u></p> <p>Der Hersteller zitiert Nicholl et al (2004) als Quelle, dass der Barthel Index bereits in über 50 Studien mit MS Patienten eingesetzt worden sei. In Nicholl et al werden lediglich 18 Literaturstellen angegeben, wovon nur ein geringer Teil</p>	<p><u>Minimale klinisch relevante Veränderung:</u></p> <p>Die Studie von Hsieh et al. (2007) hatte zum Ziel, die minimal clinically important difference (MCID) bei <i>Schlaganfallpatienten</i> zu bestimmen (N=54 nach</p>

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/MID ¹ angegeben?
	<p>klinisch relevante Veränderung sei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicholl L, Hobart J, Dunwoody L, Cramp F, Lowe-Strong A. Measuring disability in multiple sclerosis: is the Community Dependency Index an improvement on the Barthel Index? <i>Mult Scler.</i> 2004;10(4):447-50. • Hsieh YW, Wang CH, Wu SC, Chen PC, Sheu CF, Hsieh CL. Establishing the minimal clinically important difference of the Barthel Index in stroke patients. <i>Neurorehabilitation and neural repair.</i> 2007;21(3):233-8. 	<p>Referenzen zum Barthel Index sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Studie selbst hat zum Ziel, die psychometrischen Parameter des ursprünglich für hospitalisierte Patienten entwickelten Barthel-Index mit einer Adaptation für nicht-hospitalisierte Patienten bei MS Patienten zu vergleichen. Der Barthel Index und der Community Dependency Index (CDI) wurde anhand von 90 MS Patienten evaluiert (MS Schweregrad der Studienpatienten anhand der "walking mobility": mild/walking unaided (35.6%), moderate/walking with aid (52.2%) and severe/ wheelchair user (12.2%). – Die Studie berichtet eine gute Übereinstimmung der beiden Indexes, die jedoch zum Teil identisch sind („The operational definitions for personal care (such as washing, dressing and eating) are identical in both scales, however, the operational definitions for mobility, transfers and bathing within the CDI account for environmental influence on 	<p>der Anker-basierten Methode und N=56 nach der Verteilungs-basierten Methode). Daraus schließen die Autoren eine Minimale klinisch relevante Veränderung für <i>Patienten mit Schlaganfall</i> von 1,85 Punkten.</p>

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/ MID ¹ angegeben?
		<p>performance of these activities.“).</p> <p>– Die Indices wurden in der Studie auch nicht anhand eines externen Instruments/ Konstrukts evaluiert, so dass dieser Aspekt einer Validierung nicht vorliegt. Zudem führen die Autoren weitere Limitationen auf: „The relatively small sample size under-represented those with severe disability (12.2%), and the responsiveness of the outcome measures was not examined. Further study is required to examine the responsiveness of these measures to clinically significant change.“</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/MID ¹ angegeben?
<p>Schlafqualität (Unterbrechung des Schlafs), gemessen anhand NRS</p>	<p>Bezugnahme des Herstellers im Dossier auf folgende Publikationen, anhand derer argumentiert wird, weshalb Schlaf ein wichtiger Faktor der Gesundheit sei und die Lebensqualität und die Symptome bei MS Patienten beeinflusse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Attarian H. Importance of sleep in the quality of life of multiple sclerosis patients: a long under-recognized issue. Sleep medicine. 2009;10(1):7-8. • Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klosch G, Kollegger H, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. Acta neurologica Scandinavica. 2004;110(1):6-13. • Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. Sleep medicine reviews. 2010;14(2):121-9. 	<p>Zur Erfassung der Schlafqualität (Unterbrechung des Schlafs) wurde in der Studien GWSP 0604 eine 11-stufige Skala (NRS) - im täglich auszufüllenden Patiententagebuch - verwendet</p> <p>(0='No Sleep Disruption' bis 10='Worst Possible Sleep Disruption').</p> <p>Der Hersteller macht keine Angaben, ob und wie diese Skala für die Schlafqualität (Unterbrechung des Schlafs) validiert ist und vermerkt lediglich, dass in der Literatur kein klinisch relevanter Mindestwert für die Skala beschrieben ist. [Zur Beurteilung einer solchen 11-stufigen NRS s. a. unter Endpunkt „Spastik“.]</p> <p>In dem Editorial von Attarian H (2009) führt der Autor einige Untersuchungen an, die Aspekte von Schlafstörungen bei MS Patienten und möglichen</p>	<p>Hersteller gibt an, dass in der Literatur kein klinisch relevanter Mindestwert für die Skala beschrieben ist.</p>

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/ MID ¹ angegeben?
		<p>Auswirkungen auf die Lebensqualität zum Gegenstand der Veröffentlichung haben, u.a. auch Lobentanz et al (s.u.). Asl Messinstrument wird nur der PSQI kurz zitiert (s.u.), die NRS findet keine Erwähnung. Hinweise auf die Validität von Erhebungsinstrumenten und Messung von Schlafstörungen/ -unterbrechungen bei MS Patienten finden sich keine.</p> <p>In Lobentanz et al. (2004) werden eine Stichprobe von 504 MS-Patienten und 1049 Gesunden mittels postalischen Fragebögen zu verschiedenen Aspekten der Lebensqualität befragt. Hinsichtlich der MS sind die Patienten nur durch eine telefonisch erfragten adaptierten EDSS (Expanded Disability Status Scale; Mittelwert: 5,8) charakterisiert ohne weitere Angaben zur Spastik. Zur Erfassung der Schlafqualität wird der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und keine NRS wie in der Studie des Dossiers</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/ MID ¹ angegeben?
		<p>verwendet. Der PSQI erfasst in einer Komponente auch Schlafunterbrechung. Die 7 Komponenten werden zu einer Globalscore addiert. Die Korrelation zwischen EDSS und PSQI Gesamtscore wurde als statistisch hochsignifikant berichtet, ohne Angabe eines Wertes für den Korrelationskoeffizienten. Ebenso wurde von einem Zusammenhang zwischen neurologischer Funktionsbeeinträchtigung (EDSS Subskala) und PSQI ohne Werteangaben berichtet. Zudem berichtet die Studie über signifikante Unterschiede zwischen dem MS und dem gesunden Sample.</p> <p>In dem nicht-systematischen Review von Brass et al. (2010) wird über verschiedene Schlafstörungen und möglicherweise damit verbundene Gesundheitsstörungen berichtet, ohne jedoch spezifische Angaben</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/ MID ¹ angegeben?
		zur „Schlafunterbrechung“ zu machen.	
Lebensqualität, gemessen anhand SF-36 und EQ-5D	<p>Der Hersteller nimmt auf folgende Quellen Bezug:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EuroQolGroup. Health Questionnaire - English version for the UK (validated for Ireland). 1990. • Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2005;76(1):58-63. • Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. Journal of clinical epidemiology. 1997;50(5):557-69. • Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, 	<p>Allgemein in der Literatur bekannte, etablierte und validierte generische HRQoL-Instrumente.</p>	<p><u>SF-36</u>: 2-4 Punkte auf einer normierten Skala; 3-5 Punkte auf einer nicht normierten Skala</p> <p><u>EQ-5D</u>: 3 bis 7 Indexpunkte (Index im Modul 4 nicht übernommen)</p>

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/ MID ¹ angegeben?
	<p>Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 1995;4(3):187-206.</p>		

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/MID ¹ angegeben?
10m- Gehstrecke	<p>Der pU erläutert, dass dieser Test als ein Indikator für die auch vom Grad der Spastik abhängige Mobilität angesehen und auch bei MS Patienten angewendet wird. Er zitiert drei Studien hierzu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirpiris et al. (2003): Walking speed in children and young adults with neuromuscular disease: comparison between two assessment methods. <i>Journal of pediatric orthopedics</i>. 2003;23(3):302-7. • Paltamaa et al. (2007): Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i>. 2007;88(12):1649-57. • Musselman et al. (2009): Training of walking skills overground and on the treadmill: case series on individuals with incomplete spinal cord injury. <i>Physical therapy</i>. 2009;89(6):601-11. 	<p>Keine der zitierten Studien ist eine Validierungsstudie des angegebenen Instrumentes.</p> <p>Nur bei Paltamaa et al. (2007) bestand die Population aus Patienten mit Multipler Sklerose.</p> <p>Bei der Studie von Musselman et al. (2009) handelt es sich um eine Fallserie mit 4 Patienten nach Rückenmarksverletzung, in der retrospektiven Studie von Pirpiris et al. (2003) wurden Jugendliche mit neuromuskulären Erkrankungen untersucht.</p>	<p>Nur eine Studie (Musselman et al. 2009) macht Aussagen zur MICD bei Patienten nach Rückenmarksverletzung (>0,05m/s).</p>
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung,	Bezug auf: Liebenson C. Rehabilitation of the spine: a practitioner's manual	Keine Validierungsstudie in den	Veränderung um eine Kategorie wird als klinisch

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/MID ¹ angegeben?
<p>gemessen an a.) PHGIC²; b.) SGIC³; c.) CGIC⁴</p>	<p>New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2006 (Monographie, fehlt in den Dossierunterlagen) und Angabe von 3 Publikationen (Dossier Modul 4 S. 25):</p> <ul style="list-style-type: none"> Farrar JT et al. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Clinical therapeutics</i>. 2008;30:974-85. Salaffi F et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. <i>Eur J Pain</i>. 2004;8:283-91. Schwid SR et al. Are quantitative functional measures more sensitive to worsening MS than traditional measures? <i>Neurology</i>. 2000;55:1901-3. 	<p>Unterlagen vorhanden</p> <p>Verwendet wurde die 7-Punkte-Kategorie-Skala in der Version, in der Verbesserungen angegeben werden (1 = <i>Very Much Improved</i>, 2 = <i>Much Improved</i>, 3 = <i>Minimally Improved</i>, 4 = <i>No Change</i>, 5 = <i>Minimally Worse</i>, 6 = <i>Much Worse</i>, 7 = <i>Very Much Worse</i>)</p> <p>Es handelt sich um eine (universelle) Bewertungsskala zur globalen Einschätzung mit 7 Ausprägungen und nicht um ein spezifisches Erhebungsinstrument: die Antworten von Ärzten (PHGIC) und Patienten (SGIC) bezogen sich auf je eine Frage zur Spastik, die Antworten von Angehörigen/Pflegenden (CGIC) auf zwei Fragen zu Funktionsniveau bzw. zur Mobilität</p> <p>In der Publikation von Farrar et</p>	<p>relevant bezeichnet (Dossier Modul 4 S. 25). Die hierfür angeführte Literatur (Salaffi et al. 2004, Schwid et al. 2000) untersucht diese Fragestellung aber nicht.</p>

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/ MID ¹ angegeben?
		<p>al. (2008) wurde anhand von Daten eines RCT (offenbar die GWMS0106) die Validität und Reliabilität der NRS-Skala für Spastik untersucht. Für die Ermittlung von CID und MCID wurde die SGIC als Anker verwendet, es handelt sich also nicht um eine Validierungsstudie für eine GIC-Skala. CID wurde als „much improved“ oder besser und MCID als „minimally improved“ oder besser definiert.</p> <p>Salaffi et al. (2004) führten ebenfalls eine Validierungsstudie mit SGIC als Anker bzw. Referenz durch. Im Rahmen einer Kohortenstudie wurde eine NRS für muskuloskeletale Schmerzen verschiedener Ursache validiert und die MCID bestimmt. MS-Patienten waren nicht Gegenstand der Untersuchung. Zudem wurde eine 5-Punkte-GIC-Skala verwendet.</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Validierungsstudie durch den pU	Kommentar zur Validierungsstudie	Wird ein Schwellenwert/ MID ¹ angegeben?
		<p>Schwid et al. (2000) werteten Daten eines Teils einer prospektiven multizentrischen Studie bei MS-Patienten mit progressivem Verlauf aus, um die Änderungssensitivität einer Reihe von Erhebungsinstrumenten für die Verschlechterung des klinischen Zustands zu bestimmen. Die Verschlechterung wurde mittels PGIC gemessen, d.h. auch hier stellte die GIC den Referenzwert dar.</p>	
Nebenwirkungen	---	---	---

¹MID= minimal important difference

²PHGIC= Physician Global Impression of Change

³SGIC= Subject Global Impression of Change

⁴CGIC= Caregiver Global Impression of Change