



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9- Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 1. November 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Extrakt aus Cannabis sativa (Sativex®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Extrakt aus Cannabis sativa erstmalig am 02. Januar 2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 21. Juni 2012 wurde eine Befristung bis zum 21. Juni 2015 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 21. Mai 2015 durch eine Befristung bis zum 1. Juni 2016, sowie mit Beschluss des G-BA vom 2. Juni 2016 durch eine Befristung bis zum 1. März 2017 und mit Beschluss des G-BA vom 16. März 2017 durch eine Befristung bis zum 1. Mai 2018 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Extrakt aus Cannabis sativa am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 25. April 2018 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Extrakt aus Cannabis sativa im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus 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 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Sativex®) gemäß Fachinformation

Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen 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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Für das Anwendungsgebiet „Spastik bei Multipler Sklerose“ sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Baclofen und Tizanidin. Darüber hinaus ist Dantrolen für die Behandlung von spastischen Syndromen mit krankhaft gesteigerter Muskelspannung unterschiedlicher Ätiologie und Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A zur symptomatischen Behandlung von Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen zugelassen.
- zu 2. Die nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen die Physiotherapie sowie die Thermotherapie (Wärme/Kälte-Therapie).
- zu 3. Für keines der unter 1. aufgelisteten Wirkstoffe liegen, bezogen auf das maßgebliche Anwendungsgebiet, Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum patientenrelevanten Nutzen vor.
- zu 4. Für Baclofen und Tizanidin liegt eine vergleichbare Evidenz in dem für die zweckmäßige Vergleichstherapie maßgeblichen Anwendungsgebiet „Spastik bei Multipler Sklerose“ vor.

Aufgrund der Einschränkung des Anwendungsgebiets von Tolperison auf „Symptomatische Behandlung der Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen“ sowie des Ruhens der Zulassung Tetrazepam-haltiger Arzneimittel kommen Tolperison und Tetrazepam abweichend vom Beschluss des G-BA nach §35a SGB V über die Nutzenbewertung von Extrakt aus Cannabis sativa vom 21. Juni 2012 nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen wie Physiotherapie oder Thermotherapie (Wärme/Kälte-Therapie) bereits angewendet wurden und nicht ausreichend gewirkt haben. Daher kommen diese Maßnahmen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Extrakt aus Cannabis sativa in Betracht, sondern sind bereits Bestandteil einer Basisversorgung zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose.

Intrathekales Baclofen stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie dar, da es für die Behandlung von Patienten mit schwerer chronischer Spastizität bei Multipler Sklerose zugelassen ist, die mit oralem Baclofen oder anderen oralen Antispastika nicht erfolgreich behandelt werden können. Der Extrakt aus Cannabis sativa ergänzt jedoch das Therapiespektrum der oralen Therapeutika.

Mit Baclofen und Tizanidin stehen zwei Wirkstoffe zur Verfügung, die speziell zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose zugelassen sind und für die vergleichbare Evidenz vorliegt. Für Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A liegen nur Daten zur Behandlung der fokalen Spastik der oberen Extremität nach Apoplex vor, weswegen dieses nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommt.

Dantrolen sollte zur Vermeidung von Nebenwirkungen möglichst in niedriger Dosierung eingesetzt werden. Dantrolen kann zu Leberschäden führen, v.a. bei Patienten mit Multipler Sklerose kann laut Fachinformation das Risiko erhöht sein; Dantrolen ist daher unter engmaschiger Kontrolle der Lebertransaminasen einzusetzen.

Der Begriff „Arzneimitteltherapie“ impliziert für den G-BA, dass die Vortherapie als Durchführung eines Therapieregimes mit mehreren Arzneimitteln, und nicht als Behandlung mit einem einzelnen anti-spastischen Wirkstoff anzusehen ist.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen, wobei mindestens zwei vorangegangene Therapien mit oralen Spasmolytika erfolgt sein sollen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Für erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, in der mindestens zwei verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, liegt für Extrakt aus Cannabis sativa gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung basiert auf den direkt vergleichenden Studien SAVANT und GWSP0604. Bei beiden Studien handelt es sich um Phase-III-Studien mit einer einfach-verblindeten, einarmigen Studienphase A und einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase B.

In die Studie SAVANT wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose, die mindestens 2 vorherige orale Therapieversuche (davon mindestens 1 mit Baclofen oder Tizanidin) durchgeführt haben und derzeit eine seit mindestens 3 Monaten stabile optimierte antispastische Therapie mit Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen erhalten, welche trotz Optimierung keine ausreichende Symptomlinderung bewirkt, eingeschlossen. Die Studie wurde zwischen April 2016 und Mai 2017 in Österreich und Tschechien durchgeführt. In der ersten Studienphase erhielten alle Patienten den Extrakt aus Cannabis sativa über 4 Wochen als Add-on zu einer optimierten antispastischen Standardtherapie. Nur die Patienten, bei denen die Therapie angesprochen hatte, definiert als eine Verbesserung der Spastik auf der Numerischen Ratingskala (NRS) um mindestens 20 %, verblieben in der Studie. Die erste Phase stellt der laut Fachinformation geforderte Anfangstherapieversuch zur Auswahl von Patienten, die auf eine Therapie mit Extrakt aus Cannabis sativa ansprechen, dar. In die anschließende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studienphase B sind nur Patienten eingeschlossen worden, deren Verbesserung im Anfangstherapieversuch sich innerhalb einer maximal 4-wöchigen Wash-out-Phase wieder um mindestens 80 % auf der NRS verschlechterte. Die Studienphase B stellt die für die Nutzenbewertung relevante Studienphase dar. Insgesamt wurden 106 Patientinnen und Patienten in die Studienphase B randomisiert und einer Behandlung mit Extrakt aus Cannabis sativa als Add-on zur optimierten Standardtherapie (N = 53) oder einer optimierten Standardtherapie (N = 53) zugeteilt. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Die optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen konnte gemäß der jeweiligen Zulassung bei Bedarf angepasst werden.

In die Studie GWSP0604 wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose eingeschlossen, die unter der aktuellen antispastischen Medikation unzureichend eingestellt waren oder einen vorherigen Therapieversuch nicht toleriert und abgebrochen haben. Die Studie wurde zwischen Januar 2008 und Januar 2009 in Italien, Polen, Spanien, Tschechien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die Studienphase A entspricht dem 4-wöchigen

Anfangstherapieversuch gemäß Fachinformation, um Patienten zu identifizieren, bei denen die Therapie mit dem Extrakt aus Cannabis sativa anspricht. Ein Ansprechen war ebenfalls definiert als eine Verbesserung der Spastik auf der NRS um mindestens 20 %. Im Anschluss wurden ohne eine Wash-Out-Phase alle Patienten mit einem Ansprechen in Studienphase A (241 Patienten) randomisiert und einer Behandlung mit Extrakt aus Cannabis sativa als Add-on zur optimierten Standardtherapie (N = 124) oder einer optimierten Standardtherapie (N = 117) zugeteilt. Die Verblindung erfolgte durch die Add-on-Gabe von Placebo im Vergleichsarm. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase B stellt die für die Nutzenbewertung relevante Phase dar. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Die optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen sollte während der Behandlungsdauer möglichst stabil bleiben und nur angepasst werden, wenn es die medizinische Situation erforderte.

Für die Nutzenbewertung ist lediglich die Teilpopulation der Patienten aus der randomisierten ITT-Population der Studie GWSP0604 relevant, welche entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens 2 dokumentierte Vortherapien mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen aufwies. Die für die Bewertung herangezogene relevante Teilpopulation entspricht 24,3 % der Gesamtpopulation und umfasst n = 28 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und n = 29 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität sind in der Studie SAVANT keine Ereignisse aufgetreten. In der Studie GWSP0604 sind 2 Ereignisse im Interventionsarm aufgetreten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen ist für die Kategorie Mortalität somit nicht belegt.

Morbidität

Spastik: NRS-Ansprechen

Der Grad der Spastik wurde von Patienten anhand einer 11-Punkte-Skala (Numerical Rating Scale [NRS]) täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens im elektronischen Patiententagebuch (in der Studie SAVANT) bzw. über ein Interactive Voice Response System (IVRS; in der Studie GWSP0604) erfasst. Eine Abnahme der Punktzahl auf der NRS bedeutet eine Verbesserung des Grades der Spastik. Der Grad der Spastik wurde von den Patienten in beiden Studien über eine NRS eingeschätzt, zu Studienbeginn (Studie GWSP0604) bzw. zu Beginn der randomisierten Studienphase (Studie SAVANT) lag der Median auf der NRS bei 7,0. Es bleibt jedoch unklar, welchem Schweregrad einer Spastik dieser Wert zuzuordnen ist.

Die Verbesserung der Spastik um mindestens 18 % wurde in einer Studie als ein valides Kriterium für eine minimale klinisch relevante Verbesserung bewertet, eine Verbesserung der Spastik um mindestens 30 % als ein valides Kriterium für eine deutliche klinische Verbesserung.

In der Studie SAVANT zeigt sich bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der Spastik um mindestens 18 % und um mindestens 30% ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Extrakt aus Cannabis sativa. 41 von 48 Patienten (85,4%) zeigten unter Behandlung mit Extrakt aus Cannabis sativa eine Verbesserung der Spastik um mindestens 18% und um mindestens 30 %, in der Vergleichsgruppe wiesen 19 von 46 Patienten (41,3%) eine Verbesserung um mindestens 18% und 17 von 46 Patienten (17%) eine Verbesserung um mindestens 30% auf. In der Studie GWSP0604 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Extrakt aus Cannabis sativa. Eine

mindestens 18%ige Verbesserung ihrer Spastik zeigten 26 von 28 Patienten (92,9%) unter der Behandlung mit Extrakt aus Cannabis sativa und 19 von 29 Patienten (65,5%) in der Vergleichsgruppe. 23 von 28 Patienten (82,1%) wiesen eine Verbesserung um mindestens 30% unter Extrakt aus Cannabis sativa auf, in der Vergleichsgruppe waren es 16 von 29 Patienten (55,2%). Der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen fällt in der Studie GWSP0604 (27,4% bzw. 26,9%) geringer aus als in der Studie SAVANT (44,1% bzw. 48,4%).

Das vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus herangezogene Responsekriterium „Verbesserung der Spastik um mindestens 50 %“ wurde in der Studie SAVANT nicht präspezifiziert, so dass die entsprechenden Ergebnisse der Studien in der Nutzenbewertung nicht abgebildet werden.

Anzahl der Spasmen pro Tag und Schwere der Spasmen

Die Anzahl der Spasmen pro Tag wurde von den Patienten täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens dokumentiert. Die Schwere der Spasmen wurde nur in der Studie SAVANT täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens im elektronischen Patiententagebuch erhoben. Die Einstufung erfolgte in die Kategorien mild (= 1), moderat (= 2) und schwer (= 3). Ein Teil der Patienten schätzte ihre Spasmen zu Beginn der Studie als schwer ein (21 % im Interventionsarm und 17 % im Vergleichsarm), die Mehrzahl der Patienten schätzte ihre Spasmen als mild oder moderat ein.

Für den Endpunkt „Anzahl der Spasmen zeigt sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Endpunkt „Schwere der Spasmen“ wurde nur in der Studie SAVANT erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Extrakt aus Cannabis sativa. Im Vergleich zum mittleren Ausgangswert (2,14) nahm die Schwere der Spastik unter der Behandlung mit Cannabis sativa im Mittel um 0,72 ab, in der Vergleichsgruppe nahm die Schwere der Spastik bei einem mittleren Ausgangswert von 2,2 im Mittel um 0,38 ab. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Schlafunterbrechung durch Spastik

Der Endpunkt Schlafunterbrechung durch Spastik wurde von den Patienten anhand der NRS täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens für die vorherige Nacht im elektronischen Patiententagebuch (in der Studie SAVANT) bzw. über ein IVRS (in der Studie GWSP0604) erfasst. Je niedriger die Punktzahl auf der NRS ist, desto geringer ist die Beeinträchtigung des Schlafs durch die Spastik und desto höher die Schlafqualität.

In der Studie SAVANT zeigt sich für den Endpunkt Schlafunterbrechung durch Spastik ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cannabis sativa. Im Vergleich zum mittleren Ausgangswert (5,54) nahm die Beeinträchtigung des Schlafes unter der Behandlung mit Cannabis sativa im Mittel um 3,21 Punkte ab, in der Vergleichsgruppe nahm die Beeinträchtigung des Schlafes bei einem mittleren Ausgangswert von 5,23 im Mittel um 1,78 Punkte ab. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Darüber hinaus zeigt sich in der Studie SAVANT für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht: Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Extrakt aus Cannabis sativa zeigt sich für die Subgruppe der Frauen, jedoch nicht für die Subgruppe der Männer.

In der Studie GWSP0604 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schmerz durch Spastik

Der Endpunkt Schmerz durch Spastik wurde nur in der Studie SAVANT erhoben und von den Patienten anhand der NRS täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens im elektronischen Patiententagebuch erfasst. Dabei bedeutet 0 „keine Schmerzen“ und 10 „stärkste vorstellbare Schmerzen.“ Der Endpunkt Schmerz durch Spastik wurde über eine NRS eingeschätzt. Ein Wert ab 7 kann mit starken Schmerzen assoziiert werden². Zu Studienbeginn bewerteten 25,5 % der Patienten ihren Schmerz durch Spastik auf der NRS als ≥ 7 .

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Extrakt aus Cannabis sativa. Im Vergleich zum mittleren Ausgangswert (6,04) nahm der Schmerz durch Spastik unter der Behandlung mit Extrakt aus Cannabis sativa im Mittel um 3,21 Punkte ab, in der Vergleichsgruppe nahm der Schmerz durch Spastik bei einem mittleren Ausgangswert von 6,13 im Mittel um 1,8 Punkte ab. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Darüber hinaus zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht: Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Extrakt aus Cannabis sativa zeigt sich für die Subgruppe der Frauen, jedoch nicht für die Subgruppe der Männer.

Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest)

Der 10-m-Gehtest misst die Gehgeschwindigkeit in Metern pro Sekunde über eine kurze Distanz. Der Test wurde in beiden Studien nur mit Patienten durchgeführt, die grundsätzlich gehfähig (Expanded Disability Status Scale [EDSS] < 7) waren. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende vor. Zusätzlich war für die Studie SAVANT eine Responderanalyse a priori geplant. Das Responsekriterium einer Verbesserung um mindestens 0,14 m/s wird als valide angesehen. Für die Nutzenbewertung werden zwar beide Auswertungsarten dargestellt, der Zusatznutzen wird jedoch zusammenfassend abgeleitet.

Weder in der Studie SAVANT noch in der Studie GWSP0604 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Endpunktes Gehgeschwindigkeit zwischen den Behandlungsgruppen.

Aktivitäten des täglichen Lebens (erhoben über den Barthel-Index)

Der Barthel-Index dient zur Beurteilung der Unabhängigkeit von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären oder muskuloskelettalen Einschränkungen bei der Durchführung der täglichen Aktivitäten.

Weder in der Studie SAVANT noch in der Studie GWSP0604 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Endpunktes Aktivitäten des täglichen Lebens zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien über 2 verschiedene Instrumente erhoben: Der durch verschiedene Personen erhobene Subject Global Impression of Change (SGIC) stellt die Frage nach einer Veränderung des Zustands im Vergleich zu Studienbeginn, während die Visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D eine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands auf einer Skala darstellt. Es werden daher die Ergebnisse beider Instrumente in der Nutzenbewertung dargestellt.

² Siehe z.B. Boonstra AM et al. Cut-Off Points for Mild, Moderate, and Severe Pain on the Numeric Rating Scale for Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: Variability and Influence of Sex and Catastrophizing. Front Psychol. 2016 Sep 30;7:1466

Für den Gesundheitszustand erfasst über den SGIC zeigt sich in der Studie SAVANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie GSWP0604 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Extrakt aus Cannabis sativa. Eine Verbesserung \geq „wenig besser“ zeigten 22 von 26 Patienten (84,6%) unter der Behandlung mit Extrakt aus Cannabis sativa und 16 von 29 Patienten (55,2%) in der Vergleichsgruppe.

Für den Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie GSWP0604 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, in der Studie SAVANT wurde der Gesundheitszustand nicht über die VAS des EQ-5D erhoben.

Zusammenfassend lässt sich für die Kategorie Morbidität aus beiden Studien ein Zusatznutzen für Extrakt aus Cannabis sativa im Vergleich zur optimierten Standardtherapie für den Endpunkt Spastik ableiten; nur aus der Studie SAVANT lässt sich des Weiteren ein Zusatznutzen für die Endpunkte Schwere der Spasmen und Schmerz durch Spastik (für Frauen) ableiten. Für die Endpunkte Schlafunterbrechung durch Spastik und Gesundheitszustand (erfasst über den SGIC) zeigen sich nur in jeweils einer Studie statistisch signifikante Ergebnisse (Endpunkt Schlafunterbrechung durch Spastik in der Studie SAVANT und Endpunkt Gesundheitszustand in der Studie GWSP0604), in der jeweils anderen Studie zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Für die Endpunkte Gehgeschwindigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens und Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS lässt sich kein Zusatznutzen für Extrakt aus Cannabis sativa ableiten.

Lebensqualität

36-item Short Form Health Survey (SF-36):

In der Studie SAVANT zeigt sich für die Subskala körperlicher Schmerz ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Extrakt aus Cannabis sativa. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

In der Studie GWSP0604 zeigt sich auch für die Subskala körperlicher Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Weder in der Studie SAVANT noch in der Studie GWSP0604 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der anderen Subskalen des SF-36 zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen ist für die Kategorie Lebensqualität daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtrate UEs:

Die Gesamtrate der UEs wird nur ergänzend dargestellt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

In der Studie SAVANT und in der Studie GWSP0604 zeigt sich weder für SUEs noch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den spezifischen UEs sind für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen in der Studie SAVANT keine Ereignisse aufgetreten. In der Studie GWSP0604 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Schwindel liegen für beide Studien keine verwertbaren Daten vor, da unklar bleibt, ob neben den vom pharmazeutischen Unternehmer aufgeführten Operationalisierungen (Schwindelgefühl und Vertigo) auch weitere aufgetretene Operationalisierungen wie z. B. Gleichgewichtsstörungen zu dem Endpunkt Schwindel

gezählt werden müssten. Insgesamt sind jedoch nur wenige unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise zum Endpunkt Schwindel gezählt werden könnten, aufgetreten.

Für die Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich daher kein Nachweis eines höheren oder geringeren Schadens. Ein Zusatznutzen ist für die Kategorie Nebenwirkungen damit nicht belegt.

Gesamtbewertung

In der Kategorie Morbidität zeigt sich in beiden Studien ein Zusatznutzen für Extrakt aus Cannabis sativa im Vergleich zur optimierten Standardtherapie bezüglich der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der Spastik um mindestens 18 % und um mindestens 30%. Es bestehen jedoch Unsicherheiten darüber, wie stark die Spastik bei den Patienten der Studien ausgeprägt war. Für die Endpunkte Schwere der Spasmen und Schmerz durch Spastik (für Frauen) zeigt sich nur in der Studie SAVANT ein Zusatznutzen, da beide Endpunkte in der Studie GWSP0604 nicht erhoben worden sind. Die Mehrzahl der Patienten wies zu Beginn der Studie keine schwere Ausprägung der Spasmen und des Schmerzes durch Spastik auf. Aus den Morbiditätseindpunkten Schlafunterbrechung durch Spastik und Gesundheitszustand (erfasst über den SGIC) lässt sich ein Zusatznutzen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ableiten, da die Endpunkte zwar in beiden Studien erhoben wurden, statistisch signifikante Ergebnisse jedoch jeweils nur in einer Studie auftreten.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird berücksichtigt, dass die Anzahl der Endpunkte mit signifikantem Vorteil von Extrakt aus Cannabis sativa in der Studie SAVANT höher ist als in der Studie GWSP0604. Gleichfalls ist der signifikante Effekt bei dem Endpunkt Verbesserung der Spastik um mindestens 18 % bzw. um mindestens 30% in der Studie SAVANT größer als in der Studie GWSP0604. Aufgrund des Studiendesigns liegt jedoch bei der Studie SAVANT eine mögliche Überschätzung der tatsächlichen Effektgröße vor. Die in die Studienphase B eingeschlossene Auswahl von Patienten musste eine um mindestens 80%ige Verschlechterung ihrer anfänglichen Verbesserung der Spastik (Studienphase A) aufweisen. Diese Auswahl schließt ebenjene Patienten aus, deren Verbesserungspotenzial während der Phase B geringer ausfällt. Die in der Studienphase B eingeschlossene Teilpopulation weist daher das größere Verbesserungspotenzial für eine Therapie mit Extrakt aus Cannabis sativa auf, was potenziell zu einer Effektmaximierung und folglich zu einer Überschätzung bei den Ergebnissen der Studie führt.

In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich kein aussagekräftiger Vorteil von Extrakt aus Cannabis sativa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gleichfalls ergeben sich aus den Daten zu den erhobenen Nebenwirkungen keine Hinweise auf einen größeren Schaden oder einen größeren Nutzen von Extrakt aus Cannabis sativa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Extrakt aus Cannabis sativa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Effektstärke der Ergebnisse der Studie SAVANT und der vorliegenden Ausprägung der Spastik um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des Gesundheitszustands.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Studien SAVANT und GWSP0604 herangezogen. Beide Studien weisen ein geringes Verzerrungspotential auf. Die Anzahl der untersuchten Patienten in beiden Studien, die bei den signifikanten Vorteilen für Extrakt aus Cannabis sativa für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnte, ist

jedoch gering (94 Patienten in der Studie SAVANT und 57 Patienten in der Studie GWSP0604). Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter Effekt im Endpunkt Schmerz durch Spastik nur bei Frauen. Unsicherheiten bestehen in der Studie SAVANT bezüglich der untersuchten Patientenpopulation, da nur eine Teilpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Extrakt aus Cannabis sativa in die für die Nutzenbewertung relevante Studienphase B eingeschlossen wurde. Es liegen keine Ergebnisse für Patienten vor, deren anfängliche Verbesserung sich vor Beginn der Phase B nicht wieder um mindestens 80% verschlechterte. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie GWSP0604. Eine Anpassung der antispastischen Standardtherapie war während der Studie nur vorgesehen, wenn es die medizinische Situation erforderte. Eine optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen als zweckmäßige Vergleichstherapie setzt jedoch voraus, dass eine Anpassung der Vergleichstherapie jederzeit während der Studie möglich ist. Eine Anpassung der antispastischen Standardtherapie erfolgte in der Gesamtpopulation im Placeboarm bei 2,6 % und im Interventions-Arm bei 2,4 % der Patienten. Für die relevante Teilpopulation erfolgte eine Anpassung in vergleichbarem Umfang. Der Anteil an Anpassungen in der Studie SAVANT, in der eine Anpassung im Studienverlauf grundsätzlich möglich war, war vergleichbar gering. Darüber hinaus umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation nur Patienten, die bereits 2 dokumentierte Vortherapien mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen aufwies. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass für die Teilpopulation eine weitere Therapieoptimierung mit den verfügbaren therapeutischen Optionen nicht mehr regelhaft möglich war. Die Gesamtheit der verbleibenden Unsicherheiten rechtfertigt jedoch nicht die Ableitung für einen Beleg des Zusatznutzens.

Zusammenfassend wird die Aussagesicherheit des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der als niedrig verzerrt einzustufenden Ergebnisse beider Studien und der verbleibenden Unsicherheiten als Hinweis eingestuft.

Fazit

Die Nutzenbewertung basiert auf den direkt vergleichenden Studien SAVANT und GWSP0604. Beide Studien vergleichen eine Add-on Behandlung mit Extrakt aus Cannabis sativa gegenüber einer optimierten Standardtherapie nach einem erforderlichen Anfangstherapieversuch zur Identifizierung von Patienten, die auf Extrakt von Cannabis sativa ansprechen (Responder). In der Studie SAVANT wurden nur die Responder weiterbehandelt, deren Verbesserung sich in einer Wash-Out-Phase wieder um 80% verschlechterte. Für die Studie GWSP0604 wurde nur die Teilpopulation in der Nutzenbewertung berücksichtigt, die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits 2 dokumentierte Vortherapien mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen aufwies. In beiden Studien zeigt sich in der Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen für Extrakt aus Cannabis sativa im Vergleich zur optimierten Standardtherapie bezüglich der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der Spastik um mindestens 18 % und um mindestens 30%; die nur in der Studie SAVANT erhobenen Endpunkte Schwere der Spasmen und Schmerz durch Spastik (für Frauen) zeigen ebenfalls einen Zusatznutzen für Extrakt aus Cannabis sativa. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Effektstärke und der vorliegenden Ausprägung der Spastik wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft. Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens wird unter Berücksichtigung der als niedrig verzerrt einzustufenden Ergebnisse beider Studien und der verbleibenden Unsicherheiten, insbesondere bezüglich der Auswahl der Patienten in der Studie SAVANT und der geringen Patientenzahlen beider Studien als Hinweis eingestuft. Zusammenfassend liegt für Extrakt aus Cannabis sativa bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, in der mindestens zwei verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit

der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor.

2.2 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 für einen Anfangstherapieversuch mit Extrakt aus Cannabis sativa. Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen des Erstbeschlusses zu Extrakt aus Cannabis sativa vom 21. Juni 2012 zugrunde. Es handelt sich hierbei um die geschätzten Patientenzahlen aus der Nutzenbewertung des IQWiG.

Die aktuell vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Spanne der Anzahl der für die Behandlung von Extrakt aus Cannabis sativa infrage kommenden Patienten ist insgesamt unsicher und stellt keine bessere Abschätzung der für Extrakt aus Cannabis sativa in Frage kommenden Patienten dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).

Die optimalen Erhaltungsdosen variieren individuell. Laut Fachinformation beträgt die mittlere Tagesdosis für Sativex® 8 Sprühstöße, maximal können 12 Sprühstöße pro Tag gegeben werden. Die optimale Tagesdosis für Baclofen (oral) liegt laut Fachinformation gewöhnlich zwischen 30 und 75 mg, verteilt auf 2 bis 4 Tagesdosen. Für die Rechnung wurde beispielhaft eine Verteilung auf 3 Tagesdosen herangezogen. Die Fachinformation zu Dantrolen empfiehlt die Dosis ausgehend von 2-mal täglich 25 mg zu steigern. Höhere Dosen als 200 mg sollten bei einer Langzeittherapie mit Dantrolen nicht verabreicht werden. Die Fachinformation zu Tizanidin gibt an, dass die optimale Erhaltungsdosis in der Regel zwischen 12 und 24 mg, verteilt auf 3 bis 4 gleich große Dosen, beträgt; sie darf 36 mg nicht überschreiten.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Extrakt aus Cannabis Sativa – Responder eines Anfangsversuchs	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1
Extrakt aus Cannabis Sativa – Non-Responder eines Anfangsversuchs	kontinuierlich, 2 x täglich	28	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)
Baclofen (oral)	kontinuierlich, 2-4 x täglich	365	1
Dantrolen	kontinuierlich, 2-4 x täglich	365	1
Tizanidin	kontinuierlich, 3-4 x täglich	365	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlung stage	Verbrauch / Behandlung stag	Behandlung stage/ Patient/ Jahr	Jahres- durchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Extrakt aus Cannabis Sativa – Responder eines Anfangsversuchs	2,7 mg THC und 2,5 mg CBD/0,1 ml ³	8 Hub	8 Hub	365	2920 Hub
Extrakt aus Cannabis Sativa – Non-Responder eines Anfangsversuch	2,7 mg THC und 2,5 mg CBD/0,1 ml ³	8 Hub	8 Hub	28	224 Hub
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Baclofen (oral)	10 mg 25 mg	30 mg - 75 mg	3 x 10 mg - 3 x 25 mg	365	1095 x 10 mg - 1095 x 25 mg
Dantrolen	25 mg 50 mg	50 mg - 200 mg	2 x 25 mg - 4 x 50 mg	365	730 x 25 mg - 1460 x 50 mg
Tizanidin	4 mg 6mg	12 mg - 36 mg	3 x 4 mg - 6 x 6 mg	365	1095 x 4 mg - 2190 x 6 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

³ Ein Sprühstoß entspricht laut Fachinformation 0,1 ml.

Extrakt aus Cannabis Sativa	3 Sprühflaschen à 90 Hub	310,64 €	1,77 €	0,00 €	308,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Baclofen 10 mg ⁴	100 Tabletten	17,16 €	1,77 €	0,49 €	14,90 €
Baclofen 25 mg ⁴	100 Tabletten	27,14 €	1,77 €	1,28 €	24,09 €
Dantrolen 25 mg	100 Hartkapseln	74,38 €	1,77 €	16,95 €	55,66 €
Dantrolen 50 mg	100 Hartkapseln	93,42 €	1,77 €	16,97 €	74,68 €
Tizanidin 4 mg ⁴	100 Tabletten	21,44 €	1,77 €	0,83 €	18,84 €
Tizanidin 6 mg ⁴	100 Tabletten	27,14 €	1,77 €	1,28 €	24,09 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 5. März 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. April 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. Mai 2014 statt.

⁴ Festbetrag

Am 25. April 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. April 2018 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 Wirkstoff Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Juli 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2018 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 23. Oktober 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. September 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. September 2018 1. Oktober 2018 16. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken