

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*THC/CBD (Sativex[®]) Spray zur Anwendung in der
Mundhöhle)*

Almirall Hermal GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sativex®	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Keine Abbildung enthalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CB	Cannabinoid
CBD	Cannabidiol
CGIC	<i>Caregiver Global Impression of Change</i>
CID	<i>Clinically important difference</i>
CYP	Cytochrom P450
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensionen Fragebogen
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITB	intrathekal verabreichtes Baclofen
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
MAS	<i>Modified Ashworth Scale</i>
MCID	<i>Minimal clinically important difference</i>
MD	Mittelwertdifferenz
MS	Multiple Sklerose
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i> (Numerische Rangskala)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PGIC	<i>Physician Global Impression of Change</i>
PT	Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RR	Relatives Risiko
SF-36	<i>Short Form - 36</i>
SGIC	<i>Subject Global Impression of Change</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UK	<i>United Kingdom</i> (Vereinigtes Königreich)
VAS	Visuelle Analogskala (<i>visual analogue scale</i>)
ZNS	Zentralnervensystems

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Almirall Hermal GmbH
Anschrift:	Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Silvia Sickold
Position:	Director Market Access & Health Policy
Adresse:	Almirall Hermal GmbH Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek
Telefon:	040 72704250
Fax:	040 72704226
E-Mail:	silvia.sickold@almirall.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GW Pharma Ltd.
Anschrift:	Sovereign House, Vision Park, Histon, Cambridge, CB24 9BZ, UK

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (THC/CBD) ¹
Handelsname:	Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle
ATC-Code:	N02BG10

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Sativex® enthält die Phytocannabinoide THC und CBD im Verhältnis 1:1 und wirkt im Wesentlichen über eine Stimulation endogener Cannabinoid (CB)-Rezeptoren. Der Wirkmechanismus wird als „Modulation des Endocannabinoid-Systems“ beschrieben. Cannabinoide regulieren über einen negativen Feedback-Mechanismus die Übertragung unterschiedlicher Neurotransmitter und sind somit an vielen Prozessen im Körper beteiligt.

THC bindet an die CB-Rezeptoren und imitiert die Wirkung des Endocannabinoids Anandamid. THC wirkt sowohl am CB1- als auch CB2-Rezeptor als partieller Agonist und hat neben analgetischen und antiemetischen Effekten auch einen psychotropen Effekt, der den klinischen Gebrauch lange eingeschränkt hat. Dieser Effekt wird durch die Kombination mit CBD, das eine antipsychotrope Wirkung hat, verringert. CBD weist darüber noch weitere pharmakologische Wirkungen auf, die in Synergie mit den Wirkungen von THC den positiven Effekt bei Spastik aufgrund von MS ausmachen. Dazu gehören analgetische, antikonvulsive, anxiolytische und neuroprotektive Effekte.

Sativex® ist unter den antispastisch wirkenden Arzneimitteln, die zur Behandlung der MS zugelassen sind, der erste und bisher einzige Modulator des Endocannabinoid-Systems.

¹ Synonyme: Extrakt aus *Cannabis sativa*, Nabiximols, GW-1000 – aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Folgenden „Sativex“

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	BfArM-Zulassung ² : 18.05.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

² Die Zulassung im Vereinigten Königreich („United Kingdom“, UK) erfolgte am 16. Juni 2010.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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. ³	Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie richtet sich nach der Festlegung des G-BA, der diese im Beratungsgespräch bekanntgegeben hat:

„Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen“ (Beratungsanforderung 2014-B-022).

Anmerkungen:

- Der G-BA führt weiterhin aus, dass „mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein“ sollen, „in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon

³ Die dauerhafte Therapie ist des Weiteren nur bei Patienten indiziert, die eine erhebliche Verbesserung der klinischen Symptomatik während eines vierwöchigen Anfangstherapieversuchs aufzeigen (Therapie-Responder, s. Tabelle 1-5).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind“. Im Gegensatz dazu schließt die Almirall Hermal GmbH (im Folgenden „Almirall“) Studien, in denen die Patienten lediglich eine antispastische Vortherapie erhalten hatten, nicht grundsätzlich aus der Bewertung aus. Dies entspricht dem Anwendungsgebiet von Sativex[®] (s. Tabelle 1-5). Alle Studien, die nach Auslegung des G-BA bewertungsrelevant sind, werden von Almirall vollständig in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Wenn Sativex[®] nicht zur Verfügung stünde, wäre ITB für Patienten mit schwerer, chronischer Spastik, die nicht angemessen auf eine andere Arzneimitteltherapie angesprochen haben, neben einer weiteren Therapieoptimierung, die Therapie der Wahl. Dieses stellt auch nach Ansicht des G-BA die nächste Therapieeskalationsstufe dar. Für einen Teil der Zielpopulation erfüllt ITB alle Kriterien, die der G-BA zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzieht. Der G-BA schließt intrathekal appliziertes Baclofen (ITB) als Bestandteil der optimierten Standardtherapie jedoch aus.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien (SAVANT und GWSP0604) eingeschlossen, in der Sativex[®] direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird.

Der Zusatznutzen von Sativex[®] wurde bereits im Jahr 2012 vom G-BA bewertet: Es wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben. Aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die Therapieoptimierung und die Vortherapie wurde der Beschluss befristet. Die Grundlage für die erste Nutzenbewertung von Sativex[®] durch den G-BA bildeten ausschließlich die Daten der Studie GWSP0604. Durch die Auswertung zusätzlicher Subpopulationen dieser Studie wurden nun die Unsicherheiten in Bezug auf die Daten ausgeräumt. Die Aussagesicherheit wurde somit im Vergleich zum Beschluss vom 21. Juni 2012 erhöht. Die zusätzlich neu durchgeführte Studie SAVANT wurde in Beratungen mit dem G-BA geplant, um den beträchtlichen Zusatznutzen von Sativex[®] belegen zu können.

In beiden Studien erwies sich die Zusatzbehandlung mit Sativex[®] der alleinigen Optimierung der antispastischen Standardtherapie (Placebo als Zusatztherapie) als deutlich überlegen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1-9 zusammenfassend dargestellt und werden im Folgenden beschrieben. Sofern methodisch sinnvoll, wurden die Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst und der gemeinsame („gepoolte“) Effektschätzer berichtet.

Mortalität

In der Studie SAVANT sind keine Todesfälle aufgetreten. In der Studie GWSP0604 sind zwei Patienten verstorben (beide in der Sativex[®]-Gruppe), die Todesursachen waren Urosepsis und Bronchopneumonie; keiner der beiden Fälle stand mit der Behandlung in Zusammenhang.

Morbidität

Der primäre Endpunkt der Studie SAVANT war der Anteil der Patienten, die in Woche 12 der randomisierten Studienphase B eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 30 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf der NRS⁴ für Spastik erfahren haben (= NRS-Responder). Hier zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an Respondern unter Sativex[®] als in der Vergleichsgruppe (77,4 vs. 32,1 %), woraus sich ein Odds Ratio von 7,03 [2,95; 16,74], $p < 0,0001$ ergibt. Ein höherer Anteil an Respondern (74,2% vs. 51,3%) als in der Vergleichsgruppe zeigte sich unter Sativex[®] auch in der Studie GWSP0604, woraus sich ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem Odds Ratio von 2,73 [1,59; 4,69], $p < 0,001$ ergibt. Ergänzende Responderanalysen mit der minimalen klinisch relevanten Verbesserung von 18 % und mit einer sehr deutlichen Verbesserung von 50 % ergeben ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Sativex[®].

Das Ergebnis der NRS-Responder wird gestützt durch einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die absolute Veränderung des Grads der Spastik auf der NRS mit einer Mittelwertdifferenz (MD) von -1,90 [-2,73; -1,06], $p < 0,0001$ in der Studie SAVANT. In der Studie GWSP0604 zeigte sich eine statistisch signifikant größere Verbesserung in der Sativex[®]-Gruppe von im Mittel -0,84 Punkten ([-1,29; -0,40], $p < 0,0002$). Hier war die absolute Veränderung des Grads der Spastik auf der NRS der primäre Endpunkt.

In beiden Studien wurde die mittlere Anzahl an Spasmen pro Tag durch die Sativex[®]-Behandlung reduziert, in SAVANT um -2,82 [-18,8; 13,14], $p = 0,7278$ und in GWSP0604 um -2,53 [-4,26; -0,80], $p = 0,0046$. Die Zusammenfassung der Ergebnisse (Meta-Analyse) der beiden Studien ergab eine statistisch signifikante Abnahme der Anzahl der Spasmen um -2,53 [-4,26; -0,80], $p = 0,0041$.

In der Studie SAVANT wurde zusätzlich die Schwere der Spasmen untersucht, wo ebenfalls ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Sativex[®] gezeigt werden konnte: MD = -0,34 [-0,54; -0,14], $p = 0,0012$ und Hedges' $g = -0,65 [-1,04; -0,25]$.

Die Modified Ashworth Scale (MAS) ist eine weitere Möglichkeit, in der Praxis eine Abschätzung des Grades der Spastik vorzunehmen. Auch hier zeigte sich in der Studie SAVANT ein signifikanter Vorteil von Sativex[®] im Vergleich zu Placebo: Die MD in Woche 12 betrug -0,24 [-0,38; -0,10], $p = 0,0007$. In der Studie GWSP0604 wurde dieser Endpunkt ebenfalls erhoben. Hier war der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant: -1,75 [-3,80; 0,30], $p = 0,094$.

Zusätzlich zur Verbesserung des Grads der Spastik konnte in den beiden Einzelstudien auch eine Verbesserung der Schlafqualität beobachtet werden (gezeigt über eine Reduktion der Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)): MD = -1,43 [-2,23; -0,63], $p = 0,0006$ in SAVANT und MD = -0,88 [-1,25; -0,51], $p < 0,001$ in GWSP0604. Der gemeinsame Effektschätzer ergibt eine statistisch signifikante MD von -0,98 [-1,31; -0,64], $p = 0,0001$ und einen klinisch relevanten Unterschied der Behandlungsgruppen zugunsten von Sativex[®]: Hedges' $g = -0,54 [-0,76; -0,32]$ ⁵.

⁴ NRS = numeric rating scale

⁵ Der gemeinsame Effektschätzer der beiden Studien (nicht standardisiert) betrug -0,98 [-1,31; -0,64] (Modell mit fixen Effekten) bzw. -1,04 [-1,52; -0,55] (Modell mit zufälligen Effekten), mit jeweils $p < 0,0001$.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie SAVANT wurde „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ als Endpunkt erhoben. Für diesen Endpunkt wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sativex[®] gezeigt: MD = -1,41 [-2,26; -0,56], p = 0,0014. Dieser Vorteil ist konsistent mit der Verbesserung der Spastik (sowohl in Bezug auf die absolute Veränderung der Spastik auf der NRS als auch in Bezug auf die Patienten mit klinisch relevantem Ansprechen) und dem Vorteil im Bereich „Körperlicher Schmerz“ (Subskala des SF-36) bei gesundheitsbezogener Lebensqualität: MD = 9,30 [1,49; 17,12], p = 0,0201.

In der Studie GWSP0604 wurde der Motricity Index erhoben. In Bezug auf diesen Endpunkt ergaben sich keine statistisch signifikanten Vorteile von Sativex[®] gegenüber der Placebo-Gruppe.

Die in beiden Studien beobachtete Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest) war weder in SAVANT noch in GWSP0604 statistisch signifikant. Der gepoolte Effektschätzer (Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sativex[®]: MD = -2,13 [-3,97; -0,29], p = 0,0233.

In der Studie GWSP0604 wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der Sativex[®]-Behandlung in Bezug auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index) beobachtet: 1,84 [0,02; 3,66], p = 0,048. Dieser Vorteil wurde in der Studie SAVANT nicht bestätigt.

Sowohl die Patienten (SGIC, Subject Global Impression of Change) als auch die beurteilenden Ärzte (PGIC, Physician Global Impression of Change) nahmen die klinische Verbesserung durch die Sativex[®]-Behandlung wahr. Die gemeinsamen Effektschätzer aus den Meta-Analysen mit festen Effekten zeigen bei SGIC OR = 1,60 [1,09; 2,34], p = 0,0163 und bei PGIC OR = 1,84 [1,26; 2,70], p = 0,0017. Die Responder-Analysen ergeben bei beiden Endpunkten jeweils einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit Sativex[®]: SGIC OR = 2,10 [1,31; 3,26], p = 0,0019 und PGIC OR = 2,78 [1,74; 4,43], p < 0,0001.

In der Studie GWSP0604 wurde zusätzlich der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und in der Studie SAVANT wurde zusätzlich die EDSS-Veränderung (Mittelwertdifferenz) erhoben. In Bezug auf diese Endpunkte ergaben sich keine statistisch signifikanten Vorteile von Sativex[®] gegenüber der Placebo-Gruppe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien SAVANT und GWSP0604 über den generischen Fragebogen SF-36 erhoben. Ein signifikantes Ergebnis ergab sich nur für die Subskala „Körperlicher Schmerz“ in der Studie SAVANT. In Bezug auf diesen Aspekt ergab sich eine mittlere Verbesserung um 9,30 Punkte unter Behandlung mit Sativex[®], d.h. MD = 9,30 [1,49; 17,12], p = 0,0201. Der gepoolte Effektschätzer aus der Meta-Analyse der Ergebnisse aus SAVANT und GWSP0604 ergibt ebenfalls einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo: MD = 6,33 [1,99; 10,67], p = 0,0042. Der signifikante Vorteil wird gestützt durch das Ergebnis der Meta-Analyse für Patienten mit einer klinisch relevanten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung um mindestens 7,8 Punkte (MCID) für körperlichen Schmerz: OR = 1,89 [1,17; 3,06], p = 0,0092.

Sicherheit

In den Studien SAVANT und GWSP0604 wurden in der bewertungsrelevanten Studienphase B insgesamt nur wenige unerwünschte Ereignisse beobachtet. In Bezug auf die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Sativex® und Placebo festgestellt. In der neu durchgeführten Studie SAVANT wurden keine Sicherheitsereignisse beobachtet, die nicht mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Sativex® übereinstimmen.

In der Studie SAVANT wurden weder in der Sativex®- noch in der Placebo-Gruppe unerwünschte Ereignisse beobachtet, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben. Die Behandlung mit Sativex® führte in der Studie GWSP0604 zu einzelnen Ereignissen, die einen Behandlungsabbruch (9 Patienten) zur Folge hatten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	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.	Patienten, die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen (Responder).	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.			

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich auf Basis der Studiendaten aus zwei klinischen Studien (SAVANT und GWSP0604) insgesamt ein **beträchtlicher Zusatznutzen belegen**. Es handelt sich um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und zwar insbesondere durch

- eine Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms Spastik und
- eine für die Patienten spürbare Linderung weiterer mit der Spastik assoziierter Symptome (z. B. Schlafunterbrechungen und Schmerzen).

Die Verbesserungen werden sowohl von den Patienten (SGIC) als auch von den behandelnden Ärzten (PGIC) wahrgenommen. Sativex[®] wird von den Patienten gut vertragen, eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt nicht.

Der beträchtliche Zusatznutzen lässt sich mit hoher Aussagesicherheit ableiten. Der Zusatznutzen ist für die Patienten belegt, die in einem Anfangstherapieversuch eine erhebliche Verbesserung ihrer Symptomatik zeigen (Responder, Tabelle 1-9).

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sativex[®]

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI]	GWSP0604 p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität⁶				
Anzahl der Todesfälle	0 % vs. 0 %	1,6 % vs. 0 %	Keine Ereignisse in SAVANT	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt

⁶ Mortalität wurde in den beiden Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen des Sicherheits-Monitorings als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfasst. Es sind lediglich zwei Todesfälle beobachtet worden, die **nicht** mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität				
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (Responder) auf der NRS (OR)				beträchtlicher Zusatznutzen
≥ 30 % (CID)	7,030 [2,953; 16,7] < 0,0001	2,73 [1,59; 4,69] 0,0003	$I^2 = 69,7 \%$; $p = 0,0695^{\#}$	
≥ 18 % (MCID)	9,353 [3,38; 25,9] < 0,0001	3,27 [1,73; 6,19] < 0,001	$I^2 = 66,0 \%$; $p = 0,0864^{##}$	
≥ 50 %	3,200 [1,380; 7,419] 0,0067	1,65 [0,98; 2,78] 0,0612	1,98 [1,27; 3,09] 0,0025	
	Hohe Aussagesicherheit			
Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS (Mittelwertdifferenz)	-1,90 [-2,73; -1,06] < 0,0001	-0,84 [-1,29; -0,40] 0,0002	$I^2 = 79,3 \%$; $p = 0,0281^{\ddagger}$	beträchtlicher Zusatznutzen
	Hohe Aussagesicherheit			
Anzahl der Spasmen pro Tag Mittelwertdifferenz	-2,82 [-18,8; 13,14] 0,7278	-2,53 [-4,27; -0,79] 0,0046	-2,53 [-4,26; -0,80] 0,0041	geringer Zusatznutzen
Hedges' g	-	-0,32 [-0,58; -0,07]		
	Hohe Aussagesicherheit			
Schwere der Spasmen pro Tag Mittelwertdifferenz	-0,34 [-0,54; -0,14] 0,0012	-	In GWSP0604 nicht erhoben	beträchtlicher Zusatznutzen
Hedges' g	-0,65 [-1,04; -0,25]	-	In GWSP0604 nicht erhoben	
	Mittlere Aussagesicherheit			
Modified Ashworth Scale (MAS) Mittelwertdifferenz	-0,24 [-0,38; -0,10] 0,0007	-1,75 [-3,80; 0,30] 0,094	Unterschiedliche Berechnung der Gesamtscores in den beiden Studien	geringer Zusatznutzen
Hedges' g	-0,58 [-0,99; -0,18]	-		
	Niedrige Aussagesicherheit			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) <i>Mittelwertdifferenz</i>	-1,43 [-2,23; -0,63] 0,0006	-0,88 [-1,25; -0,51] < 0,001	-0,98^s [-1,31; -0,64] < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
Hedges' g	-0,56 [-0,97; -0,15]	-0,53 [-0,79; -0,27]	-0,54 [-0,76; -0,32]	
Niedrige Aussagesicherheit				
Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)	-1,41 [-2,26; -0,56] 0,0014	-	In GWSP0604 nicht erhoben	beträchtlicher Zusatznutzen
MCID ≥ 1 Punkt oder 15 % (OR)	2,688 [0,970; 7,447] 0,0571	-	In GWSP0604 nicht erhoben	
Niedrige Aussagesicherheit				
Absolute Veränderung des Motricity Index <i>Mittelwertdifferenz</i>				Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Arm	-	-1,92 [-10,02; 6,18] 0,6302	In SAVANT nicht erhoben	
Bein	-	0,97 [-1,49; 3,43] 0,4391	In SAVANT nicht erhoben	
im betroffenen Arm	-	-2,85 [-12,75; 7,05] 0,5581	In SAVANT nicht erhoben	
im betroffenen Bein	-	0,04 [-2,57; 2,64] 0,9767	In SAVANT nicht erhoben	
Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) <i>Mittelwertdifferenz</i>	-1,70 [-3,84; 0,44] 0,1174	-3,35 [-6,95; 0,26] 0,0687	-2,13 [-3,97; -0,29] 0,0233	geringer Zusatznutzen
MCID ≥ 0,14 m/s (OR)	2,596 [0,695; 9,701] 0,1537	-	In GWSP0604 nicht erhoben	
Niedrige Aussagesicherheit				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) <i>Mittelwertdifferenz</i>	-0,07 [-0,46; 0,31] 0,7090	1,84 [0,02; 3,66] 0,048	Unterschiedliche Berechnung der Gesamtscores in den beiden Studien	geringer Zusatznutzen
Hedges' g	-	0,21 [-0,05; 0,47]		
MCID ≥ 1,85 Punkte (OR)	0,879 [0,153; 5,035] 0,8834	1,68 [0,82; 3,44] 0,159	1,53 [0,79; 2,97] 0,2087	
Niedrige Aussagesicherheit				
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)				beträchtlicher Zusatznutzen
<i>Verbesserung (OR)</i>	1,384 [0,699; 2,741] 0,3515	1,703 [1,075; 2,698] 0,0234	1,60 [1,09; 2,34] 0,0163	
MCID ≥ Wenig besser (OR)	1,849 [0,786; 4,345] 0,1568	2,22 [1,27; 3,89] 0,005	2,10 [1,31; 3,26] 0,0019	
Hohe Aussagesicherheit				
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC) MCID ≥ Wenig besser (OR)	-	1,70 [1,01; 2,87] 0,046	In SAVANT nicht erhoben	Ergänzend dargestellt
Erleichterung des Umlagerens bei der Pflege (CGIC) MCID ≥ Wenig besser (OR)	-	1,74 [0,96; 3,16] 0,069	In SAVANT nicht erhoben	Ergänzend dargestellt
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)				beträchtlicher Zusatznutzen
<i>Verbesserung (OR)</i>	1,623 [0,824; 3,198] 0,1615	1,958 [1,232; 3,112] 0,0045	1,84 [1,26; 2,70] 0,0017	
MCID ≥ Wenig besser (OR)	2,18 [0,931; 5,119] 0,072	3,08 [1,76; 5,39] < 0,001	2,78 [1,74; 4,43] < 0,0001	
Niedrige Aussagesicherheit				
Gesundheitszustand EQ-5D VAS Beurteilung <i>Mittelwertdifferenz</i>	-	1,25 [-3,01; 5,50] 0,564	In SAVANT nicht erhoben	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
EDSS-Veränderung <i>Mittelwertdifferenz</i>	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6259	-	In GWSP0604 nicht erhoben	Ergänzend dargestellt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Lebensqualität (SF-36) <i>Mittelwertdifferenz</i>				
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,43 [-4,67; 5,53] 0,8680	-0,46 [-3,74; 2,81] 0,7819	-0,20 [-2,96; 2,56] 0,8868	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Körperliche Rollenfunktion	2,67 [-3,80; 9,13] 0,4148	-1,30 [-7,06; 4,47] 0,6582	0,46 [-3,84; 4,76] 0,8346	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Körperlicher Schmerz	9,30 [1,49; 17,12] 0,0201	5,01 [-0,21; 10,23] 0,0596	6,33 [1,99; 10,67] 0,0042	beträchtlicher Zusatznutzen
Hohe Aussagesicherheit				
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	-1,59 [-7,44; 4,26] 0,5909	1,32 [-2,06; 4,70] 0,4424	0,59 [-2,33; 3,52] 0,8919	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Vitalität	5,34 [-1,13; 11,80] 0,1044	2,19 [-2,01; 6,39] 0,3057	3,12 [-0,40; 6,65] 0,0820	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Soziale Funktionsfähigkeit	3,41 [-3,23; 10,04] 0,3109	-0,65 [-6,97; 5,67] 0,8403	1,28 [-3,29; 5,86] 0,5832	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Emotionale Rollenfunktion	1,22 [-5,90; 8,35] 0,7336	-2,79 [-8,56; 2,99] 0,3431	-1,20 [-5,69; 3,29] 0,6001	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Psychisches Wohlbefinden	2,13 [-2,85; 7,12] 0,3976	0,74 [-2,84; 4,33] 0,6826	1,21 [-1,70; 4,12] 0,4137	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Körperlicher Schmerz MCID \geq 7,8 Punkte <i>(OR)</i>	2,560 [0,983; 6,669] 0,0543	1,71 [0,98; 2,97] 0,057	1,89 [1,17; 3,06] 0,0092	geringer Zusatznutzen
Niedrige Aussagesicherheit				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ITT-Population	SAVANT	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert			
Körperliche Funktionsfähigkeit MCID \geq 3,3 Punkte (OR)	1,393 [0,614; 3,159] 0,4240	0,95 [0,56;1,60] 0,838	1,06 [0,68; 1,65] 0,7896	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
Sicherheit				
Anzahl an unerwünschten Ereignissen (UE) (RR)	1,71 [0,732; 4,014] 0,2101	1,09 [0,85; 1,40] 0,485	RR: 1,14 [0,89; 1,44] 0,3179 OR: 1,32 [0,84; 2,08] 0,2351	Ergänzende Darstellung
Anzahl an schwerwiegenden UE (SUE) (RR+OR)	RR: 1,000 [0,064; 15,57] OR: 1,000 [0,061; 16,42] 1,000 [†]	RR: 5,66 [0,69; 46,32] OR = 5,90 [0,70; 49,76] 0,103 [†]	RR: 2,98 [0,56; 15,84] 0,1997 OR: 3,07 [0,56; 16,75] 0,1943	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch führten (PetoOR ^{**})	-*	7,47 [1,98;28,22] 0,003	Keine Ereignisse in SAVANT	größerer Schaden, Ausmaß gering
Niedrige Aussagesicherheit				
Deskriptive Darstellung spezifischer unerwünschter Ereignisse (randomisierte Studienphase B)				
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 vs. 0	18 (14,5 %) vs. 9 (7,7 %)	Deskriptive Darstellung	Ergänzende Darstellung
Fatigue (PT „Fatigue“)	0 vs. 0	6 (4,8 %) vs. 1 (0,9 %)		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,5) vs. 1 (1,9)	19 (15,3 %) vs. 15 (12,8 %)	Deskriptive Darstellung	
Schwindelgefühl (PT „Dizziness“)	0 vs. 0	4 (3,2 %) vs. 0		
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1,9) vs. 0	7 (5,6 %) vs. 1 (0,9 %)	Deskriptive Darstellung	
Vertigo (PT „Vertigo“)	1 (1,9) vs. 0	7 (5,6 %) vs. 1 (0,9 %)		
Abkürzungen: CGIC, caregiver's global impression of change; CID, clinically important difference; ITT, intention to treat; KI, Konfidenzintervall; MAS, Modified Ashworth Scale; MCID, minimal clinically important difference; NRS, numeric rating scale; OR, Odds Ratio; SGIC, subject's global impression of change; PGIC, physician's global impression of change; PT, preferred term; RR, relatives Risiko; SOC, system organ class; VAS, visual analogue scale				
*In der Studie SAVANT sind keine unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aufgetreten. Entsprechend wurde kein Effektschätzer berechnet.				
† p-Wert aus der Berechnung des Odds Ratios				
^{**} In der Studie GWSP0604 gab es neun Patienten in der Sativex [®] -Gruppe, die die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben. In der Placebo-Gruppe betrug die Ereigniszahl 0. Aufgrund				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>der Null Ereignisse in der Vergleichsgruppe, basiert der Gruppenvergleich auf dem Peto-Odds-Ratio.</p> <p>‡ Die Ergebnisse aus den Studien SAVANT und GWSP0604 waren für diesen Endpunkt heterogen ($I^2 > 50\%$ und $p < 0,1$). Die gepoolte Mittelwertdifferenz aus dem Modell mit fixen Effekten beträgt -1,07 [-1,47; -0,68], $p < 0,0001$. Aus dem Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird wird eine Mittelwertdifferenz von -1,31 erhalten ([-2,34; -0,28]; $p = 0,0129$).</p> <p># Die Ergebnisse aus den Studien SAVANT und GWSP0604 waren für diesen Endpunkt heterogen ($I^2 > 50\%$ und $p < 0,1$). Das gepoolte Odds Ratio aus dem Modell mit fixen Effekten beträgt 3,56 [2,25; 5,63], $p < 0,0001$. Aus dem Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird wird ein Odds Ratio von 4,11 [1,64; 10,31] erhalten, auch dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p = 0,0026$).</p> <p>## Die Ergebnisse aus den Studien SAVANT und GWSP0604 waren für diesen Endpunkt heterogen ($I^2 > 50\%$ und $p < 0,1$). Das gepoolte Odds Ratio aus dem Modell mit fixen Effekten beträgt 4,40 [2,56; 7,55], $p < 0,0001$. Aus dem Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird wird ein Odds Ratio von 5,11 erhalten ([1,85; 14,16]; $p = 0,0017$).</p> <p>§ Die Ergebnisse aus den Studien SAVANT und GWSP0604 waren für diesen Endpunkt nicht homogen ($I^2 = 33\%$ und $p = 0,22$), der angegebene Effektschätzer ist die gepoolte Mittelwertdifferenz aus dem Modell mit fixen Effekten. Aus dem Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird wird eine Mittelwertdifferenz von -1,04 erhalten ([-1,52; -0,55]; $p < 0,0001$).</p> <p>Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind fett markiert. Mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten in der Studie GWSP0604 sind alle signifikanten Unterschiede zugunsten von Sativex®. Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, sind in der Studie SAVANT nicht aufgetreten.</p>				

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sativex®) kommen initial alle erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS in Frage, bei denen mit der bisherigen Arzneimitteltherapie keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik erreicht werden konnte.

Eine dauerhafte Therapie mit Sativex® ist ausschließlich bei Patienten angezeigt, die im Rahmen eines Anfangstherapieversuchs eine erhebliche Verbesserung ihrer Spastik-Symptome aufzeigen (Responder). Für diese Patienten besteht der beträchtliche Zusatznutzen (s. Abschnitt 1.5).

Für weitere Anwendungsgebiete ist Sativex® nicht zugelassen. Weitere Anwendungsgebiete (Off-Label), die durch das „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ (§ 31 Abs. 6 SGB V) seit März 2017 in die Erstattung aufgenommen wurden, werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht betrachtet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Spastik ist ein häufiges und schwerwiegendes Begleitsymptom der Multiplen Sklerose. Alltagsaktivitäten (Mobilität, Haushalt, Familienleben), Schlaf und Pflege sind von diesem Symptom hochgradig betroffen, woraus entsprechend gravierende Einschränkungen der Lebensqualität und der funktionellen Fähigkeiten der Patienten im Privatleben, bei Freizeitaktivitäten und ihrer Erwerbsfähigkeit resultieren. Neben dem Einfluss auf die Bewegungsmuster sind die Spasmen häufig schmerzhaft.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Hauptziele der Behandlung einer Spastik bei MS sind die Reduktion der Spastik, eine Verbesserung der Mobilität durch die Erhöhung der Beweglichkeit der Extremitäten, die Reduktion Spastik-bedingter Schmerzen und Schlafstörungen, die Erleichterung pflegerischer Maßnahmen, die Verminderung von Komplikationen (z. B. Kontrakturen, Ulzera, Deformierungen) und letztendlich eine Verbesserung der Lebensqualität.

Baclofen und Tizanidin sind die antispastischen Wirkstoffe der ersten Wahl, die in Deutschland zugelassen und von den Leitlinien empfohlen werden. Mit diesen Wirkstoffen ist eine wesentliche und langfristige Linderung der Spastik-Symptomatik jedoch nur selten zu erzielen. Eine wirksame Dosis ist nicht selten mit Nebenwirkungen verbunden, die in der Folge die Compliance der Patienten negativ beeinträchtigen. Medizinische Bedürfnisse wie gezieltere Wirkung, langfristige Wirksamkeit, Verringerung des Muskeltonus ohne Beeinträchtigung der Mobilität oder eine einfachere Handhabung für Betreuende von Patienten mit MS und Spastik können mit diesen Wirkstoffen in der Regel nicht erfüllt werden, woraus ein hoher Bedarf an alternativen und/oder zusätzlichen Behandlungsoptionen resultiert. In den letzten Jahren haben sich zusätzlich die medikamentösen Therapiemöglichkeiten reduziert (Änderung der Zulassung von Tolperison, Ruhen der Zulassung von Tetrazepam), so dass der Bedarf nach Behandlungsmöglichkeiten gestiegen ist. Dies gilt insbesondere dann, wenn mit der ersten Arzneimitteltherapie keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden kann. Als weitere Therapieeskalationsstufe nach Versagen der etablierten Maßnahmen bei Patienten mit schwerer Spastik steht neben Sativex[®] noch intrathekal verabreichtes Baclofen zur Verfügung, was jedoch mit einem invasiven Eingriff verbunden ist.

Mit der Einführung von Sativex[®] wurde somit eine bestehende Bedarfslücke geschlossen. Für Patienten, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, gibt es keine gleichwertige oral anzuwendende Therapiealternative.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler	32.793 – 56.515

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben.	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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.	Patienten, die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen (Responder).	beträchtlich	15.577 – 39.843
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	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.	Patientenindividuell unterschiedlich 894,74 € - 5.010,56 € ^b	Patientenindividuell unterschiedlich 29.341.209 € - 283.171.798 € ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Standardisierte Angabe einer Dauertherapie, berechnet für ein Jahr. Die hier entsprechend der Vorgaben für die gesamte GKV-Population ausgewiesenen Kosten können bei fachinformationskonformer Behandlung der Patienten nicht anfallen. Nur bei erfolgreichem vierwöchigem Anfangstherapieversuch wird die Behandlung mit Sativex[®] fortgesetzt. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen (Non-Responder), fallen nur einmalig Jahrestherapiekosten von maximal 308,87 € an. Die maximalen Kosten von 283.171.798 € werden daher nie erreicht.</p>			

Die Angaben in Tabelle 1-12 beziehen sich auf die Jahrestherapiekosten für eine Dauertherapie mit Sativex[®] über ein Jahr Therapie. Eine Unterscheidung in Responder und Non-Responder sowie eine Berücksichtigung der Anfangstitration wurden nicht vorgenommen.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
29.341.209 € - 283.171.798 € ^a
a: Standardisierte Angabe einer Dauertherapie, berechnet für ein Jahr. Die hier entsprechend der Vorgaben für die gesamte GKV-Population ausgewiesenen Kosten können bei fachinformationskonformer Behandlung der Patienten nicht anfallen. Nur bei erfolgreichem vierwöchigem Anfangstherapieversuch wird die Behandlung mit Sativex [®] fortgesetzt. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen (Non-Responder), fallen nur einmalig Jahrestherapiekosten von maximal 308,87 € an. Die maximalen Kosten von 283.171.798 € werden daher nie erreicht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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.	Patienten, die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen (Responder).	Patientenindividuell unterschiedlich 894,74 € – 5.010,56 €	Patientenindividuell unterschiedlich 13.937.365 € – 199.635.742 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Die Angaben in Tabelle 1-13 beziehen sich auf die Jahrestherapiekosten für eine Dauertherapie mit Sativex[®] über ein Jahr Therapie. Eine Berücksichtigung der Anfangstitration wurde nicht vorgenommen.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.937.365 € – 199.635.742 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	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.	Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm [®]) Tablette	GKV-Zielpopulation	168,52 € – 277,80 €	5.526.276 € – 15.699.867 €
		Tizanidin (SIRDALUD [®]) Tablette		215,39 € – 370,40 €	7.063.284 € – 20.933.156 €
		Dantrolen (DANTAMACRIN [®]) Hartkapsel		419,04 € – 1.094,88 €	13.741.579 € – 61.877.143 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Die Angaben in Tabelle 1-16 beziehen sich auf die Jahrestherapiekosten für eine Dauertherapie mit anti-spastisch wirkenden Arzneimitteln über ein Jahr Therapie. Eine Berücksichtigung einer einschleichenden Dosierung zu Therapiebeginn, sowie von Kombinationstherapien und Dosisanpassungen wurde nicht vorgenommen.

Zusätzlich zu den in Tabelle 1-16 dargestellten Wirkstoffen stellt für einen Teil der Patienten auch intrathekal verabreichtes Baclofen (ITB) eine geeignete zweckmäßige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie dar (s. Abschnitt 1.4). Die Jahrestherapiekosten für einen Patienten unter ITB-Therapie liegen bei bis zu 20.821,02 € bzw. 21.151,97 €. Für Patienten mit schwerer, chronischer Spastik, die mit ITB vor allem stationär behandelt werden müssten, wenn Sativex® ambulant nicht zur Verfügung stünde, werden die entsprechenden Therapiekosten eingespart.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Risk Management Plan (RMP)

Im Rahmen des RMP wurde eine Registerstudie zur Langzeitsicherheit geplant (GWSR10128) sowie eine randomisierte, kontrollierte Studie v. a. zur Untersuchung des möglichen Auftretens von Stimmungsschwankungen und/oder kognitiven Beeinträchtigungen (GWMS1137). Diese beiden Studien wurden plangemäß durchgeführt und beendet. Es konnten keine zusätzlichen Sicherheitsrisiken identifiziert werden: Sativex[®] ist sicher und gut verträglich. Weitere Aspekte zur qualitätsgesicherten Anwendung sind in der Fachinformation von Sativex[®] implementiert (s. folgender Abschnitt).

Fachinformation

Sativex[®] ist ausschließlich für die Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen und ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten anti-spastischen Medikation vorgesehen. Die Behandlung muss von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung dieser Patientengruppe begonnen und überwacht werden.

Sativex[®] ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Cannabisextrakten oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels, Patienten mit Schizophrenie, einer anderen psychotischen Krankheit oder schwerer Persönlichkeitsstörung, sowie bei stillenden Frauen.

Vor Beginn der Behandlung sollte eine gründliche Einschätzung der Schwere von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen und des Ansprechens auf eine andere herkömmliche antispastische Arzneimitteltherapie erfolgen. Sativex[®] ist nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die mangelhaft auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Das Ansprechen des Patienten auf Sativex[®] sollte nach vier Wochen Behandlung überprüft werden. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während dieses Anfangstherapieversuchs beobachtet wird, sollte die Behandlung beendet werden. Der Nutzen der Langzeitbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Änderungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks wurden nach der Einführung der Anfangsdosis beobachtet, so dass während der Anfangsdosistitration Vorsicht geboten ist. Die Anwendung von Sativex® bei Patienten mit einer schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung wird daher nicht empfohlen. Während der Anfangstitration werden zudem häufig schwache oder mäßige Schwindelanfälle berichtet.

Es wurden keine speziellen Studien bei Patienten mit erheblicher Leber- oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt, aber da THC und CBD in der Leber verstoffwechselt werden, wird bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion eine regelmäßige klinische Bewertung durch einen Arzt mit Erfahrung empfohlen, da die Wirkung von Sativex® übermäßig verstärkt oder verlängert sein kann. Zusätzlich besteht das Risiko eines Anstiegs von Stürzen bei Patienten, deren Spastik reduziert wurde und deren Muskelstärke nicht ausreicht, um Haltung und Gang aufrechtzuerhalten. Obwohl keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit beobachtet wurde, sollten weibliche gebärfähige Patientinnen und männliche Patienten mit einer gebärfähigen Partnerin für eine verlässliche Verhütung über die Dauer der Therapie und drei Monate nach Beendigung der Therapie sorgen.

Eine erneute Dosistitration kann erforderlich sein, wenn bei der Behandlung mit Sativex® eine Begleitbehandlung mit folgenden Medikamenten begonnen oder beendet wird: CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Ritonavir und Clarithromycin. Eine Begleitbehandlung mit starken Enzyminduktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut sollte vermieden werden. Vorsicht ist geboten bei Hypnotika, Sedativa und Arzneimitteln mit möglicherweise sedierender Wirkung, da es zu einer additiven Wirkung bei Sedierung und muskelrelaxierender Wirkung kommen kann. Obwohl es nicht mehr Nebenwirkungen bei Patienten gab, die antispastische Wirkstoffe mit Sativex® bereits anwenden, sollte bei der begleitenden Verwendung von Sativex® mit solchen Wirkstoffen vorsichtig umgegangen werden, da es zur Reduktion des Muskeltonus und der Muskelkraft kommen kann, was ein größeres Risiko von Stürzen zur Folge hat. Bei Sativex® kann es außerdem zu Wechselwirkungen mit Alkohol kommen, wodurch die Koordination, Konzentration und die Fähigkeit zur schnellen Reaktion beeinträchtigt werden.