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 4 A

Zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.04.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 13
Abkürzungsverzeichnis ... 15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 33
4.2.1 Fragestellung ... 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 34
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 43
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 44
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 44
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 74
4.3.1.2.1.1 SAVANT ... 82
4.3.1.2.1.2 GWSP0604 ... 84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 96
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT ... 97
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 97

4.3.1.3.1.2 Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder) – RCT 97
4.3.1.3.1.3 Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS – RCT 107
4.3.1.3.1.4 Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag – RCT 113
4.3.1.3.1.5 Modified Ashworth Scale (MAS) – RCT 120
4.3.1.3.1.6 Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) – RCT 129
4.3.1.3.1.7 Schmerz aufgrund von Spastik (NRS) – RCT 136
4.3.1.3.1.8 Absolute Veränderung des Motricity Index – RCT 141
4.3.1.3.1.9 Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) – RCT 148
4.3.1.3.1.10 Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) – RCT 154
4.3.1.3.1.11 Gesamteindruck der klinischen Veränderung (Patient, betreuende Person, Arzt) – RCT 160
4.3.1.3.1.12 Gesundheitszustand (EQ-5D) 173
4.3.1.3.1.13 Mittlere Änderung des EDSS (Expanded Disability Status Scale) – RCT 177
4.3.1.3.1.14 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) 182
4.3.1.3.1.15 Ergänzender Endpunkt: optimierte antispastische Standardtherapie– RCT 199
4.3.1.3.1.16 Sicherheit/Verträglichkeit – RCT 205
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 219
4.3.1.3.2.1 SAVANT 220
4.3.1.3.2.2 GWSP0604 235
4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 269
4.3.2 Weitere Unterlagen 276
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 276
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 277
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 277
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 278
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 278
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 281
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 281
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 281
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 281
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 282
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 282
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 283
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 284
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 284
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 284
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 285
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 285

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 285
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 286
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 286
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 286
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 289
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 300
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 301
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 301
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 301
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 301
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 301
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 303
4.7 Referenzliste 304
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 311
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 315
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 318
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 321
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 335
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 355

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien ... 21
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien ... 21
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sativex® ... 26
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien ... 37
Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien ... 38
Tabelle 4-6: Umgang mit Heterogenität in den durchgeführten Meta-Analysen ... 57
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, Teil 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, Teil 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
Tabelle 4-15: Antispastische Medikation in der Vorgeschichte – Patienten aus SAVANT ... 81
Tabelle 4-16: Auswahl von Ergebnissen, die im G-BA-Beschluss dargestellt sind (Morbiditätsendpunkte) [1] ... 84
Tabelle 4-17: Demografische Darstellung der derzeitigen und vorherigen antispastischen Arzneimitteltherapie der Patienten aus der Studie GWSP0604 ... 87
Tabelle 4-18: Anzahl der Patienten mit dokumentierter Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen in den letzten 6, 12 oder 36 Monaten vor dem Studieneinschluss. ... 88
Tabelle 4-19: Tabellarische Darstellung der Therapieveränderung im Optimierungsprozess vor dem Zeitpunkt des Screenings ... 91
Tabelle 4-20: Optimierungsprozess von 6 Patienten aus der Studie GWSP0604 während des Studienverlaufs ... 94
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Anzahl Patienten mit klinisch relevantem Rückgang des Grads der Spastik (NRS-Responder)“ 98
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 30 % des Grades der Spastik (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-26: Responder (≥ 30 %) in Woche 4 und Woche 8 101
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 % des Grades der Spastik (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-28: Responder (≥ 18 %) in Woche 4 und Woche 8 103
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 50 % des Grades der Spastik (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Meta-Analysen zur Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder) 106
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der NRS 108
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Meta-Analysen zur Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS 113
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag“ 115
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anzahl der Spasmen pro Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Schwere der Spasmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Meta-Analysen zur Anzahl der Spasmen pro Tag 119
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Modified Ashworth Scale“ 121
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Modified Ashworth Scale“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Modified Ashworth Scale aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Subscores des Modified Ashworth Scale aus SAVANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ 130
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ auf der NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Schlafunterbrechungen durch Spastik (NRS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), Mittelwertdifferenz 134
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), Hedges‘ g (= standardisierte Mittelwertdifferenz) 135
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ 137
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Schmerz aufgrund von Spastik (NRS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Responderanalyse für „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (1 Punkt oder 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Absolute Veränderung des Motricity Index“ 142
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im Bereich Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im Bereich Bein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im betroffenem Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im betroffenem Bein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)“ 149
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest) 153
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“ 155

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-67: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderung (Responderanalyse mit dem Schwellenwert 1,85) der Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index), Responderanalyse 160
Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC, CGIC, PGIC)“ 161
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-72:Wahrscheinlichkeit (Odds) für eine klinische Veränderung (höhere Kategorie, d. h. Verbesserung) – Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC, CGIC, PGIC) anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes „Verbesserung“ (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Meta-Analysen zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC) 170
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Meta-Analysen zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PGIC) 171
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Meta-Analysen zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC), Responderanalyse 171
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Meta-Analysen zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PGIC), Responderanalyse 172
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D)“ 174
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D (Gewichteter Gesundheitszustand-Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-81: Ergebnisse des klinisch relevanten Wirkungseffektes (Schwellenwert 0,076) zum Gesundheitszustand EQ-5D (Gewichteter Gesundheitszustand-Index) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D (VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-83: Operationalisierung von „Mittlere Änderung des EDSS“ 179

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mittlere Änderung des EDSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-85: Ergebnisse für EDSS-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36)“ 183
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (MCID-Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit 193
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperliche Rollenfunktion 194
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperlicher Schmerz 194
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 195
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Vitalität 196
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit 196
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Emotionale Rollenfunktion 197
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Psychisches Wohlbefinden 197
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperlicher Schmerz, Responderanalyse 198
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit, Responderanalyse 199
Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Optimierte antispastische Standardtherapie“ 201
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Optimierte antispastische Standardtherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Optimierte antispastische Standardtherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten unter Therapie mit Baclofen, Tizanidin und/oder Dantrolen 202
Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Optimierte antispastische Standardtherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Dosis Therapie mit Baclofen, Tizanidin und/oder Dantrolen 202
Tabelle 4-104: Patienten mit einer Änderung der Begleittherapie 203
Tabelle 4-105: Operationalisierung von unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) 206
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207

Tabelle 4-107: Mittlere Anzahl (wöchentlicher Mittelwert) an Sprühstößen pro Tag (Phase B) 208
Tabelle 4-108: Patienten mit Änderung in der Studienmedikation Sativex® oder Placebo (Phase B) 209
Tabelle 4-109: Unerwünschte Ereignisse innerhalb der randomisierten Studienphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-111: In Phase B beobachtete Ereignisse pro SOC – in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-112: In Phase B (SAVANT) beobachtete Ereignisse (Preferred Terms, PTs) 213
Tabelle 4-113: In Phase B (GWSP0604) beobachtete spezifische Ereignisse (Preferred Terms, PTs) 215
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Beck Depression Iventory (BDI-II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Meta-Analysen zu unerwünschten Ereignissen (RR) 217
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Meta-Analysen zu unerwünschten Ereignissen (OR) 218
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Meta-Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR) 218
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Meta-Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR) 219
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse nach Studienzentren für NRS-Responder (≥ 30 % Verbesserung) aus SAVANT 220
Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für „Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS“ aus SAVANT 223
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (Responder)“ aus SAVANT 223
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für „Anzahl der Spasmen pro Tag“ aus SAVANT 224
Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für „Schwere der Spasmen“ aus SAVANT 224
Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für „Schlafunterbrechungen durch Spastik (NRS)“ aus SAVANT 225
Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ aus SAVANT 225
Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS-Responder)“ aus SAVANT 226
Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für „Mittlere Änderung des EDSS“ aus SAVANT 226
Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für “Modified Ashworth Scale” („overall score“) aus SAVANT 227

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für „Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)“ aus SAVANT 227
Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Gehgeschwindigkeit“ aus SAVANT 228
Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“ aus SAVANT 228
Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Responder)“ aus SAVANT 229
Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse „Patienten mit klinischer Veränderung“ aus SAVANT 229
Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse „Patienten mit klinischer Verbesserung“ aus SAVANT 230
Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung SF-36, körperlicher Schmerz und körperliche Funktionsfähigkeit“ aus SAVANT 230
Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität SF-36“ aus SAVANT (Subskalen) 231
Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit“ aus SAVANT 233
Tabelle 4-139: Interaktions-p-Werte < 0,05 für Subgruppenanalysen nach Geschlecht 233
Tabelle 4-140: Übersicht potenziell relevanter Subgruppenergebnisse aus SAVANT 234
Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für Studie GWSP0604 235
Tabelle 4-142: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Studienpopulationen – GWSP0604 (Subpopulationen) 237
Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von **≥ 18 %** des Grades der Spastik (NRS-Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 238
Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevantem Rückgang von **≥ 30 %** des Grades der Spastik (NRS-Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 238
Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von **≥ 50 %** des Grades der Spastik (NRS-Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 239
Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der NRS aus GWSP0604 (Subpopulationen) 240
Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Anzahl der Spasmen pro Tag“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 242
Tabelle 4-148: Ergebnisse der Studie GWSP0604 für „Absolute Veränderung des Modified Ashworth Scale (MAS)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 243
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Schlafunterbrechung durch Spastik auf der NRS aus GWSP0604 (Subpopulationen) 244
Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im Bereich Arm aus GWSP0604 (Subpopulationen) 245

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im Bereich Bein aus GWSP0604 (Subpopulationen) 246
Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im betroffenem Arm aus GWSP0604 (Subpopulationen) 247
Tabelle 4-153: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im betroffenem Bein aus GWSP0604 (Subpopulationen) 248
Tabelle 4-154: Ergebnisse der Studie GWSP0604 für „Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 249
Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 250
Tabelle 4-156: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderung (Schwellenwert 1,85) des täglichen Lebens (Barthel Index) aus GWSP0604 (Subpopulationen) 251
Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) anhand des klinisch relevanten Schwellenwerts (Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 252
Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC) anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 253
Tabelle 4-159: Ergebnisse für die Erleichterung des Umlagerns bei der Pflege (CGIC) anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (Responder) aus GWSP0604 (Subpopulationen) 253
Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes aus GWSP0604 (Subpopulationen) 254
Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 256
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen) 258
Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (Responder-Analyse) aus GWSP0604 (Subpopulationen) 261
Tabelle 4-164: Ergebnisse für unerwünschte (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus GWSP0604 (Subpopulationen) 262
Tabelle 4-165: Ergebnisse für die Subpopulationen im Vergleich zur ITT-Population – Studie GWSP0604 264
Tabelle 4-166: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien SAVANT und GWSP0604 272
Tabelle 4-167: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 278
Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 278
Tabelle 4-169: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 279

Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 279
Tabelle 4-171: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 280
Tabelle 4-172: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 282
Tabelle 4-173: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 282
Tabelle 4-174: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 283
Tabelle 4-175: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 285
Tabelle 4-176: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sativex® 294
Tabelle 4-177: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 300
Tabelle 4-178: Liste der eingeschlossenen Studien und Quellen 303
Tabelle 4-179 (Anhang): Dokumentation des Volltext-Screenings (Recherche nach randomisierten, kontrollierten Studien, die THC/CBD (2,7 mg/µl/2,5 mg/µl) zur Linderung von mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS), ausgeschlossene Studien 318
Tabelle 4-180 (Anhang): Übersicht Studienregistereinträge clinicaltrials.gov mit Ausschlussgrund 321
Tabelle 4-181 (Anhang): Übersicht Studienregistereinträge EU-CTR mit Ausschlussgrund 325
Tabelle 4-182 (Anhang): Übersicht Studienregistereinträge ICTRP mit Ausschlussgrund .. 327
Tabelle 4-183 (Anhang): Übersicht Studienregistereinträge Pharmnet.Bund mit Ausschlussgrund 331
Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 335
Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAVANT 338
Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWSP0604 348
Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAVANT 356
Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWSP0604 372

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Abbildung 4-3: Übersicht über das Studiendesign 83

Abbildung 4-4: Schematische Darstellung der Therapieoptimierung in der ITT-Population vor dem Zeitpunkt Screening GWSP0604 aus [59] 89

Abbildung 4-5: Schematische Darstellung der Therapieoptimierung in der Patientenpopulation PAT ≥ 2VT vor dem Zeitpunkt Screening GWSP0604 als [59] 90

Abbildung 4-6: Schematische Darstellung der Therapieoptimierung in der Patientenpopulation PAT ≥ 1VT vor dem Zeitpunkt Screening GWSP0604 aus [59] 91

Abbildung 4-7: Schematische Darstellung der Therapieoptimierung in der ITT-Population vor dem Zeitpunkt Screening GWSP0604 93

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (NRS-Responder)“ aus RCT; Responsekriterium 30 %; Sativex® versus Placebo 105

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (NRS-Responder)“ aus RCT; Responsekriterium 18 %; Sativex® versus Placebo 105

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (NRS-Responder)“ aus RCT; Responsekriterium 50 %; Sativex® versus Placebo 106

Abbildung 4-11: Grafische Darstellung der Veränderung des NRS-Scores in Phase B (Basis: MMRM-Modell; ITT-Population) 111

Abbildung 4-12: Grafische Darstellung der absoluten Differenz der LS-Means des Grades der Spastik über den gesamten Therapieverlauf der Studie GWSP0604 112

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 112

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Anzahl der Spasmen pro Tag“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 119

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ (Mittelwertdifferenz) aus RCT; Sativex® versus Placebo 134

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ (Hedges‘ g) aus RCT; Sativex® versus Placebo 135

Abbildung 4-17: Grafische Darstellung der Veränderung des Schmerz-NRS-Scores in Phase B (Basis: MMRM-Modell; ITT-Population) 140

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 153

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Barthel Index“ (Responder-Analyse, MCID-Änderung) aus RCT; Sativex® versus Placebo 159
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC)“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 170
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PGIC)“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 170
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC)“, Responderanalyse aus RCT; Sativex® versus Placebo 171
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PCIG)“, Responderanalyse aus RCT; Sativex® versus Placebo 172
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 193
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „SF-36 Körperliche Rollenfunktion“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 193
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „SF-36 Körperlicher Schmerz“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 194
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 195
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „SF-36 Vitalität“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 195
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 196
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „SF-36 Emotionale Rollenfunktion“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 197
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für „SF-36 Psychisches Wohlbefinden“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 197
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für „SF-36 Körperlicher Schmerz, Responderanalyse“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 198
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit, Responderanalyse“ aus RCT; Sativex® versus Placebo 199
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT, basierend auf den relativen Risiken (RR); Sativex® versus Placebo 217
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT, basierend auf den Odds Ratios (OR); Sativex® versus Placebo 217
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT, basierend auf den relativen Risiken (RR); Sativex® versus Placebo 218
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT, basierend auf den Odds Ratios (OR); Sativex® versus Placebo 219
Abbildung 4-38: Flow-Chart der Studie SAVANT 347
Abbildung 4-39: Flow-Chart der Studie GWSP0604 354

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*)
BI	*Barthel Index*
CBD	Cannabidiol
CGIC	*Caregiver Global Impression of Change*
CID	*Clinically Important Difference*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CSR	Studienbericht *(Clinical Study Report*)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EDS	*Enriched Study Design*
EDSS	*Expanded Disability Status Scale*
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensionen Fragebogen (*EQ-5D*)
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FDA	*Food and Drug Administration* (behördliche Lebensmittelüber-wachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	*Good Clinical Practice*
GLMM	*General Linear Mixed Model*
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität *(Health Related Quality of Life)*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to Treat*
IVRS	*Interactive Voice Response System*
KI	Konfidenzintervall
LS-Mean	Modellbasierte Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate (*Least Squares-Mean*)
MAS	*Modified Ashworth Scale*
MCID	*Minimal Clinically Important Difference*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MeSH	*Medical Subject Heading*
MD	Mittelwertdifferenz
MID	*Minimal Important Difference*
MMRM	*Mixed Model of Repeated Measures*
MS	Multiple Sklerose
MSFC	*Multiple Sclerosis Functional Composite*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
N	Patientenzahl der Population
n	Patienten, die in Analyse eingingen
NRS	*Numeric Rating Scale*
OR	*Odds Ratio*
PETO-OR	*PETO -Odds Ratio*
PGIC	*Physician Global Impression of Change*
PT	Bevorzugter Begriff *(Preferred Term*)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
ROM	*Range Of Motion*
RD	Absolute Risikodifferenz, absolute Risikoreduktion (*Risk Difference*)
RR	Relatives Risiko (*Relative Risk*)
SAP	Statistischer Analyseplan (*Statistic Analysis Plan*)
SD	Standardabweichung (*Standard Deviation*)
seTE	*standard error of the Treatment Effect*
SF-36	*Short Form 36 Health Survey Questionnaire*
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SGIC	*Subject Global Impression of Change*
SOC	Systemorganklasse (*System Organ Class*)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
TE	*Treatment Effect*
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*

VAS	Visuelle Analogskale (*Visual Analogue Scale*)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Hintergrund (erste Nutzenbewertung)

Am 21. Juni 2012 wurde durch den G-BA über den Zusatznutzen von Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle mit der Wirkstoffkombination THC/CBD[1]) beschlossen. Es wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen“[2] festgestellt [1, 2].

Der zugehörige Beschluss wurde mit der Begründung befristet, dass eine Unsicherheit hinsichtlich der Fragestellung bestand, wie groß der tatsächliche Anteil der Patienten ist, die eine Optimierung der antispastischen Vortherapie erfahren haben und die von keiner weiteren Optimierung der Vortherapie profitieren [1, 2]. Der G-BA stellte keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben und für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, fest. Der G-BA bewertete aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichte Studie GWSP0604 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens [2].

Obwohl die Spastik ein schwerwiegendes Symptom ist, wurde vom G-BA nur ein geringer Zusatznutzen vergeben, weil der in der eingeschlossenen Studie (GWSP0604) tatsächlich beobachtete Effekt in der randomisierten Studienphase B nach Ansicht des G-BA für einen beträchtlichen Zusatznutzen zu gering war. Als Ergebnis von Beratungen mit dem G-BA hat Almirall eine neue klinische Studie durchgeführt (SAVANT[3]), um die bestehenden Unsicherheiten in der Datenlage explizit zu adressieren und auszuräumen. Auf Basis des zeitlichen Verlaufs der Studienplanung wurde die Befristung des Beschlusses hierfür bis zum 01. Mai 2018 verlängert. Das vorliegende Dossier stellt die fristgerechte vollumfängliche Aufbereitung der vorliegenden bewertungsrelevanten klinischen Evidenz[4] dar. Zusätzlich wurde die vorhandene klinische Evidenz aus der Studie GWSP0604 in Subgruppen erneut ausgewertet.

Fragestellung

Ziel der im vorliegenden Dossier zusammengetragenen Analysen ist die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Sativex®.

[1] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Folgenden Sativex®.
[2] Zusätzlich definiert der G-BA im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie das Anwendungsgebiet wie folgt: „Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.“ [1]
[3] **S**ativex® as **A**dd-on therapy **V**s. further optimized first-line **ANT**ispastics.
[4] Randomisierte kontrollierte Studien, die die prädefinierten Einschlusskriterien erfüllen.

Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Die Bewertung erfolgt auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) im direkten Vergleich zu der durch den G-BA neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

„Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen“ [3].[5]

Die Bewertung erfolgt auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenquellen

Der erste Beschluss des G-BA vom 21. Juni 2012 wurde vom G-BA aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die Therapieoptimierung in der bewertungsrelevanten Studie GWSP0604 befristet. Diesen Unsicherheiten wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers mit zusätzlichen Auswertungen von Subgruppen begegnet. Dadurch wird die Aussagesicherheit des bestehenden Nutzenbewertungsbeschlusses erhöht.

Zusätzlich wurde in enger Abstimmung mit dem G-BA eine neue Studie durchgeführt (SAVANT), die Sativex® in der Zusatzbehandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, untersucht. Diese Studie berücksichtigt sowohl die vom G-BA 2014 neu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, als auch die vom G-BA bestehende Einschätzung zur notwendigen Vortherapie (Versagen von mindestens zwei Vortherapien [1-3]) und die Möglichkeit der Therapieoptimierung. Alle diese Aspekte wurden im Vorfeld mit dem G-BA abgestimmt, um die neue Evidenz in bestmöglicher Weise den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V anzupassen. Diese eigens für die Nutzenbewertung generierte Evidenz wird in dem vorliegenden Dossier aufbereitet und dargestellt.

Des Weiteren wurden systematische Recherchen in bibliographischen Datenbanken (EMBASE, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials) und Studienregistern (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) durchgeführt, um zu prüfen, ob seit dem Nutzenbewertungsverfahren von 2012 weitere relevante RCTs seitens Dritter

[5] Im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der G-BA weiterhin aus, dass „mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein“ sollen, „in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind“ [3]. Almirall schließt im Gegensatz dazu bewertungsrelevante Studien (zulassungskonforme Anwendung von Sativex®), in denen die Patienten lediglich eine antispastisch wirksame Vortherapie erhalten hatten, nicht grundsätzlich aus.

durchgeführt worden sind. Über die systematischen Recherchen wurden neben den Studien SAVANT und GWSP0604 keine weiteren Studien identifiziert, die die Tabelle 4-1 genannten Einschlusskriterien erfüllen. Somit bilden diese beiden Studien die Evidenzgrundlage für die vorliegende Nutzenbewertung.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien

Kurz-bezeichnung	Kriterium	Einschlusskriterien
E1	Studientyp	• Die Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation	• Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) • Diagnose: Multiple Sklerose • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik • Unzureichendes Ansprechen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie • Es hat entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation ein Anfangstherapieversuch stattgefunden, verbunden mit klinisch erheblicher Verbesserung von mit der Spastik verbundener Symptome.
E3	Intervention	• Wirkstoffkombination THC:CBD im Verhältnis 1:1 (100 µl: 2,7 mg (THC) und 2,5 mg (CBD)), max. 12 Sprühstöße pro Tag. • Anfangstherapieversuch s. E2
E4	Vergleichstherapie	• Komparator ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): „Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen.“
E5	Endpunkte	• Die Studie beinhaltet mindestens einen der in Abschnitt 4.2.2 benannten patientenrelevanten Endpunkte.
E6	Publikationstyp	• Volltextpublikation, Studienbericht oder Registereintrag in Deutsch oder Englisch verfügbar.

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien

Kurz-bezeichnung	Kriterium	Ausschlusskriterien
A1	Studientyp	• Die Studie ist keine RCT.
A2	Patientenpopulation	• Patienten entsprechen nicht der definierten Patientenpopulation.
A3	Intervention	• Intervention nicht wie definiert.
A4	Vergleichstherapie	• Vergleichstherapie nicht wie definiert.
A5	Endpunkte	• Es wird kein patientenrelevanter Endpunkt beschrieben.

A6	Publikationstyp	• Review-Artikel, Übersichtsarbeiten, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge ohne Ergebnispräsentation • Weder Volltextpublikation noch Studienbericht oder Registereintrag in Deutsch oder Englisch verfügbar.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede einzelne der eingeschlossenen Studien (SAVANT und GWSP0604) beschrieben und bewertet. Die Bewertung der einzelnen Aspekte erfolgte getrennt auf Ebene der einzelnen RCT sowie für jeden Endpunkt. Die Ergebnisse sind in den im Dossier vorgegebenen Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert. Von den Vorgaben der Dossiervorlage wurde nicht abgewichen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus den identifizierten RCT sind für die Wirkstoffkombination bestehend aus THC[6] und CBD[7] im Verhältnis 1:1 (Sativex®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für jeden der patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt und einzeln sowie zusammenfassend beschrieben. Abschließend wurden eine Beschreibung des Zusatznutzens und eine Einschätzung für dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit vorgenommen. Dabei wurde sowohl die Validität der herangezogenen Endpunkte und Messinstrumente, als auch die Studienqualität sowie die Evidenzstufe der vorliegenden Informationen berücksichtigt.

Indirekte Vergleiche und nicht randomisierte vergleichende Studien wurden für die Bewertung nicht herangezogen, da mit den Studien SAVANT und GWSP0604 Studien der höchsten Evidenzstufe I vorliegen. Sofern geeignet, wurden die Ergebnisse aus SAVANT und GWSP0604 im Rahmen von Meta-Analysen zusammengefasst (Evidenzstufe Ia).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Mortalität wurde in den bewertungsrelevanten Studien SAVANT und GWSP0604 nicht als separater Endpunkt erfasst. Todesfälle werden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Kontext von Sicherheit/Verträglichkeit diskutiert (s. unten).

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 % auf der NRS[8] für Spastik erfahren haben. Hier zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an

[6] THC = Tetrahydrocannabinol
[7] CBD = Cannabidiol
[8] NRS = numeric rating scale

NRS-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. Das Ergebnis wird gestützt durch einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die absolute Veränderung des Grades der Spastik[9] auf der NRS mit einer Mittelwertdifferenz (MD) von -1,90 [-2,73; -1,06], p < 0,0001. In der Studie GWSP0604 zeigten 74,2 % der Patienten eine Verbesserung um mindestens 30 % in der Sativex®-Gruppe. In dieser Studie lag das Ansprechen unter Placebo bei 51,3 %, woraus sich ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem Odds Ratio von 2,73 [1,59; 4,69], p = 0,0003 ergab. In der Studie GWSP0604 war die absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS der primäre Endpunkt, hier zeigte sich eine statistisch signifikanter Unterschied von im Mittel -0,84 Punkten ([-1,29; -0,40], p = 0,0002). 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®.

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 [-4,27; -0,79], 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® mit einer MD von -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 Grades der Spastik konnte in den beiden Einzelstudien durch die Sativex®-Behandlung eine Verbesserung der Schlafqualität (gemessen anhand der Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)) gezeigt werden: MD = -1,43 [-2,23; -0,63], p = 0,0006 in SAVANT und -0,88 [-1,25; -0,51], p < 0,001 in GWSP0604. Die gepoolte standardisierte Mittelwertdifferenz (Meta-Analyse der Hedges‘ g) ergab einen statistisch signifikanten und relevanten Unterschied zugunsten von Sativex®: Hedges‘ g = -0,54 [-0,76; -0,32][10].

[9] Anstelle von „Grad der Spastik“ wird synonym auch „Schwere der Spastik“ verwendet.Anstelle von „Spastik“ findet man in einigen Quellen auch den Begriff „Spastizität“, im vorliegenden Dossier wird der Begriff „Spastik“ verwendet.

[10] 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), jeweils mit p < 0,0001.

Der Endpunkt Schmerz aufgrund von Spastik (NRS) wurde in der Studie SAVANT erhoben. Für diesen Endpunkt wurde ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit 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 in Bezug auf die Subskala „Körperlicher Schmerz" des SF-36 mit einer MD von 9,30 [1,49; 17,12], p = 0,0201 (s. unten unter „Gesundheitsbezogene Lebensqualität").

Die in beiden Studien beobachtete Verbesserung der Gehgeschwindigkeit[11] (10m-Gehtest) durch die Behandlung mit Sativex® war weder in SAVANT noch in GWSP0604 statistisch signifikant. Der gepoolte gemeinsame Effektschätzer ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sativex®: MD = -2,13 [-3,97; -0,29], p = 0,0233.

In der Studie GWSP0604 wurde ein 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 weder in der Studie SAVANT noch durch das berechnete Hedges' g von 0,21 [-0,05; 0,47] bestätigt.

Sowohl die Patienten als auch die beurteilenden Ärzte nahmen die klinische Verbesserung durch die Sativex®-Behandlung wahr. Diese Vorteile wurden in den Studien SAVANT und GWSP0604 in einer vergleichbaren Größenordnung sowohl von den Patienten (SGIC, Subject Global Impression of Change) als auch von den behandelnden Ärzten (PGIC, Physician Global Impression of Change) wahrgenommen. Die gepoolten Effektschätzer (Meta-Analysen mit festen Effekten) der beiden Erhebungen (Responder-Analysen) ergeben jeweils einen signifikanten Vorteil der Zusatzbehandlung 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 wurden zusätzlich der Motricity Index und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 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 mittels des generischen Fragebogens SF-36 erhoben. Ein signifikantes Ergebnis ergab sich für die Subskala „Körperlicher Schmerz" in der Studie SAVANT. In Bezug auf diesen Aspekt ergab sich eine mittlere Verbesserung um 9,30 Punkte unter Zusatzbehandlung mit Sativex®. 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-

[11] Der 10m-Gehtest misst die Gehgeschwindigkeit der Patienten, die grundsätzlich noch gehfähig sind. Im Dossier von 2011 wurde der Endpunkt mit „Gehfähigkeit" benannt [1, 5]. Diese Wortwahl ist im aktuellen Dossier nicht übernommen worden, um das Ergebnis dieses Tests ganz klar von der Fragestellung abzugrenzen, ob ein Patient grundsätzlich noch in der Lage ist, zu gehen.

Analyse für Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 7,8 Punkte: 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. In der Studie GWSP0604 wurden zwei Todesfälle berichtet (Urosepsis und Bronchopneumonie). Diese standen nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. In der Studie SAVANT gab es keine Todesfälle.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 therapierelevanten Nutzens und zwar insbesondere durch:

- eine Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms Spastik

  und

- eine für die Patienten spürbare Linderung weiterer mit der Spastik assoziierten Symptome (z. B. Schlafunterbrechungen und Schmerzen).

Der beträchtliche Zusatznutzen lässt sich mit hoher Aussagesicherheit ableiten. Sativex® wird von den Patienten gut vertragen, eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt nicht.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sativex®

Endpunkt **ITT-Population**	**SAVANT**	**GWSP0604**	**Ergebnis der Meta-Analyse**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95%-KI] **p-Wert**			
Mortalität[12]				
Anzahl der Todesfälle	0 % vs. 0 %	1,6 % vs. 0 %	Keine Ereignisse in SAVANT	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
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[‡]	**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			

[12] 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.

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
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			
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) *Mittelwertdifferenz*	**-1,43** **[-2,23; -0,63]** **0,0006**	**-0,88** **[-1,25; -0,51]** **< 0,001**	**-0,98[§]** **[-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 *Mittelwertdifferenz*				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 betroffenem Arm	-	-2,85 [-12,75; 7,05] 0,5581	In SAVANT nicht erhoben	
im betroffenem Bein	-	0,04 [-2,57; 2,64] 0,9767	In SAVANT nicht erhoben	

Endpunkt **ITT-Population**	**SAVANT**	**GWSP0604**	**Ergebnis der Meta-Analyse**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95%-KI] **p-Wert**			
Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) *Mittelwertdifferenz*	-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			
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) *Mittelwertdifferenz*	-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**
Verbesserung (OR)	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 Umlagerns bei der Pflege (CGIC) **MCID ≥ Wenig besser** *(OR)*	-	1,74 [0,96; 3,16] 0,069	In SAVANT nicht erhoben	Ergänzend dargestellt

Endpunkt **ITT-Population**	**SAVANT**	**GWSP0604** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert**	**Ergebnis der Meta-Analyse**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)				**beträchtlicher Zusatznutzen**
Verbesserung (OR)	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 *Mittelwertdifferenz*	-	1,25 [-3,01; 5,50] 0,564	In SAVANT nicht erhoben	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
EDSS-Veränderung *Mittelwertdifferenz*	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6259	-	In GWSP0604 nicht erhoben	Ergänzend dargestellt

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604 Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Lebensqualität (SF-36) *Mittelwertdifferenz*				
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** **Hohe Aussagesicherheit**	5,01 [-0,21;10,23] 0,0596	**6,33** **[1,99; 10,67]** **0,0042**	**beträchtlicher Zusatznutzen**
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 ≥7,8 Punkte** *(OR)*	2,560 [0,983; 6,669] 0,0543 **Niedrige Aussagesicherheit**	1,71 [0,98; 2,97] 0,057	**1,89** **[1,17; 3,06]** **0,0092**	**geringer Zusatznutzen**
Körperliche Funktionsfähigkeit **MCID ≥ 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

Endpunkt **ITT-Population**	**SAVANT**	**GWSP0604**	**Ergebnis der Meta-Analyse**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95%-KI] **p-Wert**			
Sicherheit/Verträglichkeit				
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; 15,573] OR: 1,000 [0,061; 16,42] p = 1,000	RR: 5,66 [0,69; 46,32] OR = 5,90 [0,70; 49,76] p = 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[**])***	-[*] **Niedrige Aussagesicherheit**	**7,47** **[1,98;28,22]** **0,003**	Keine Ereignisse in SAVANT	größerer Schaden, Ausmaß gering
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.

[**]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 der Null Ereignisse in der Vergleichsgruppe, basiert der Gruppenvergleich auf dem Peto-Odds-Ratio.

[‡] 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

Endpunkt ITT-Population	SAVANT	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert			
Mittelwertdifferenz von -1,31 erhalten ([-2,34; -0,28]; p = 0,0129). [#] 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). [##] 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). [§] 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). 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.				

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Am 21. Juni 2012 wurde durch den G-BA über den Zusatznutzen von Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle mit der Wirkstoffkombination THC/CBD[13]) beschlossen. Es wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen“ festgestellt [1, 2].

Der zugehörige Beschluss wurde mit der Begründung befristet, dass eine Unsicherheit hinsichtlich der Fragestellung bestand, wie groß der tatsächliche Anteil der Patienten ist, die eine Optimierung der antispastischen Vortherapie erfahren haben und die von keiner weiteren Optimierung der Vortherapie profitieren [1, 2]. Der G-BA stellte keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben und für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, fest. Der G-BA bewertete aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichte Studie GWSP0604 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens [2].

Obwohl die Spastik ein schwerwiegendes Symptom ist, wurde vom G-BA nur ein geringer Zusatznutzen vergeben, weil der in der eingeschlossenen Studie (GWSP0604) tatsächlich beobachtete Effekt in der randomisierten Studienphase nach Ansicht des G-BA für einen

[13] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Folgenden Sativex®.

beträchtlichen Zusatznutzen zu gering war. Als Ergebnis von Beratungen mit dem G-BA hat Almirall eine neue klinische Studie durchgeführt (SAVANT[14]), um die bestehenden Unsicherheiten in der Datenlage explizit zu adressieren und auszuräumen. Auf Basis des zeitlichen Verlaufs der Studienplanung wurde die Befristung des Beschlusses hierfür bis zum 01. Mai 2018 verlängert. Das vorliegende Dossier stellt die fristgerechte vollumfängliche Aufbereitung der vorliegenden bewertungsrelevanten klinischen Evidenz dar. Zusätzlich wurde die vorhandene klinische Evidenz aus der Studie GWSP0604 in Subgruppen erneut ausgewertet.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der im vorliegenden Dossier zusammengetragenen Analysen ist die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Sativex® (THC/CBD Spray zur Anwendung in der Mundhöhle). Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben[15]. Die Bewertung erfolgt auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) im direkten Vergleich zur in 2014 durch den G-BA neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie: „Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen [3].“ Des Weiteren sollen nach Einschätzung des G-BA „mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind“[16] [3]. Für die vorliegende Bewertung werden grundsätzlich Studien eingeschlossen, in denen Sativex® zulassungskonform eingesetzt wurde, d. h. in die Patienten eingeschlossen sind, die auf eine vorherige Arzneimitteltherapie nicht ausreichend angesprochen haben. Die Bewertung erfolgt auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten (für Details s. Abschnitt 4.2.5.2.2).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem

[14] **S**ativex® as **A**dd-on therapy **V**s. further optimized first-line **ANT**ispastics.
[15] Für eine weiterführende Therapie mit Sativex® kommen des Weiteren nur Patienten in Frage, die während der ersten vier Wochen der Therapie eine erhebliche Verbesserung ihrer Symptomatik zeigen.
[16] Wortlaut der Niederschrift des G-BA. Der Begriff „Spasmolytika“ bezieht sich an dieser Stelle auf antispastisch wirkende Arzneimittel der Gruppe der Muskelrelaxantien.

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Patientenpopulation

Studien, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sativex® herangezogen werden können, müssen Patienten der Zielpopulation einschließen, d. h. Patienten, die zulassungskonform mit Sativex® behandelt werden können (für Details s. Modul 3.2). Sativex® ist für erwachsene Patienten indiziert, die an mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS) leiden, und nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben.

Zusätzlich ist Sativex® dauerhaft nur bei solchen Patienten anzuwenden, die während eines 4-wöchigen Anfangstherapieversuches eine klinisch erhebliche Verbesserung der Symptome aufzeigen [4]. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während dieses Anfangstherapieversuchs beobachtet wird, sollte die Behandlung beendet werden [4].

Somit weisen Patienten der Zielpopulation, die dauerhaft behandelt werden können, folgende Charakteristika auf:

- ≥ 18 Jahre alt
- Diagnose: Multiple Sklerose sowie mittelschwere bis schwere Spastik
- Unzureichendes Ansprechen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie
- Erfolgreicher Anfangstherapieversuch

Intervention

Relevante Studien untersuchen als Intervention das zu bewertende Arzneimittel in zulassungskonformer Anwendung: Wirkstoffkombination THC/CBD im Verhältnis 1:1 (100 µl: 2,7 mg (THC) und 2,5 mg (CBD), Sativex®), max. 12 Sprühstöße pro Tag.

So wie unter „Patientenpopulation“ aufgeführt, ist das klinisch erhebliche Ansprechen im Rahmen eines Anfangstherapieversuchs nachzuweisen. Dieser Anfangstherapieversuch zur Responderselektion muss sich auch im Studiendesign widerspiegeln [5].

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt:

„Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen.“ [3]

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Mortalität
- Morbidität
  - Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik[17] auf der NRS
  - Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS (Numeric Rating Scale, numerische Rangskala)
  - Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag
  - Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)
  - Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)
  - Mittlere Änderung des EDSS (Expanded Disability Status Scale)
  - Modified Ashworth Scale (MAS)
  - Absolute Veränderung des Motricity Index
  - Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)
  - Gehgeschwindigkeit[18] (10 m-Gehtest)

[17] Anstelle von „Grad der Spastik“ wird synonym auch „Schwere der Spastik“ verwendet (z. B. [1, 6]. Anstelle von „Spastik“ findet man in einigen Quellen auch den Begriff „Spastizität“ (z. B. [1, 6], im vorliegenden Dossier wird der Begriff „Spastik“ verwendet.

[18] Der 10m-Gehtest misst die Gehgeschwindigkeit der Patienten, die grundsätzlich noch gehfähig sind. Im Dossier von 2011 wurde der Endpunkt mit „Gehfähigkeit“ benannt [1, 6]. Diese Wortwahl ist im aktuellen Dossier nicht übernommen worden, um das Ergebnis dieses Tests ganz klar von der Fragestellung abzugrenzen, ob ein Patient grundsätzlich noch in der Lage ist, zu gehen.

  - Gesamtbeurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC), die betreuende Person (CGIC) und/oder den Arzt (PGIC))
  - Gesundheitszustand (EQ-5D)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36)

- Sicherheit/Verträglichkeit

Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte wird unter 4.2.5.2 im Detail erläutert, wo auch auf die konkrete Operationalisierung und Validität der Erhebung eingegangen wird.

Studientyp

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien, der höchsten Evidenzstufe (Evidenzstufe I). Studien und weitere Untersuchungen einer niedrigeren Evidenzstufe werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Da Almirall mit der Studie SAVANT eigens für die frühen Nutzenbewertung eine Studie des höchsten Evidenzgrades durchgeführt hat und zum Zeitpunkt der Studiendurchführung bereits ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorlag, der ebenfalls auf den Daten einer randomisierten kontrollierten Studie (GWSP0604) beruhte, kann durch das zusätzliche Heranziehen von Evidenz niedrigerer Evidenzstufe keine Erhöhung der Aussagesicherheit erwartet werden.

Zusammenfassende Übersicht

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien

Kurz-bezeichnung	Kriterium	Einschlusskriterien
E1	Studientyp	• Die Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation	• Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) • Diagnose: Multiple Sklerose • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik • Unzureichendes Ansprechen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie • Es hat entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation ein vierwöchiger Anfangstherapieversuch stattgefunden, verbunden mit klinisch erheblicher Verbesserung von mit der Spastik verbundener Symptome.
E3	Intervention	• Wirkstoffkombination THC:CBD im Verhältnis 1:1 (100 µl: 2,7 mg (THC) und 2,5 mg (CBD)), max. 12 Sprühstöße pro Tag. • Anfangstherapieversuch s. E2
E4	Vergleichstherapie	• Komparator ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): „Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin

		oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen.“
E5	Endpunkte	• Die Studie beinhaltet mindestens einen der in Abschnitt 4.2.2 benannten patientenrelevanten Endpunkte.
E6	Publikationstyp	• Volltextpublikation, Studienbericht oder Registereintrag in Deutsch oder Englisch verfügbar.

Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien

Kurz-bezeichnung	**Kriterium**	**Ausschlusskriterien**
A1	Studientyp	• Die Studie ist keine RCT.
A2	Patientenpopulation	• Patienten entsprechen nicht der definierten Patientenpopulation.
A3	Intervention	• Intervention nicht wie definiert.
A4	Vergleichstherapie	• Vergleichstherapie nicht wie definiert.
A5	Endpunkte	• Es wird kein patientenrelevanter Endpunkt beschrieben.
A6	Publikationstyp	• Review-Artikel, Übersichtsarbeiten, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge ohne Ergebnispräsentation • Weder Volltextpublikation noch Studienbericht oder Registereintrag in Deutsch oder Englisch verfügbar.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde systematisch in folgenden Literaturdatenbanken durchgeführt: Medline, EMBASE und Cochrane. Die Suchstrategie wurde den jeweiligen Datenbanken angepasst. Entsprechend den Vorgaben wurde die Suchstrategie in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. In den Datenbanken EMBASE und Medline wurde zusätzlich ein Block für den Studientyp (RCT) integriert. Dafür wurden validierte Studienfilter verwendet. Eine Beschränkung der Recherche auf Publikationen nach 2011 wurde nicht vorgenommen, obwohl bereits 2011 eine systematische Recherche durch Almirall durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser Recherche wurden durch das IQWiG überprüft. Zu diesem Zweck führte das Institut eine eigene Recherche in bibliographischen Datenbanken und in Studienregistern durch. Zusätzliche Studien wurden im Rahmen dieser Überprüfung nicht identifiziert [7].

Von den oben beschriebenen Vorgaben wurde nicht abgewichen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt.

Von den oben beschriebenen Vorgaben wurde nicht abgewichen. Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Recherchеschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Literaturrecherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Zunächst wurden die Titel und Abstracts der gefundenen Treffer gesichtet und anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 4.2.2) selektiert.

Im weiteren Verlauf wurden die verbleibenden Studien im Volltext gesichtet und entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Personen, oder Hinzuziehen einer dritten unabhängigen Person, geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede eingeschlossene Studie beschrieben und eine Bewertung auf Studienebene vorgenommen. Im Anschluss wurde eine Bewertung auf Ebene der einzelnen Endpunkte vorgenommen. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert. Von der oben angegebenen Methodik wurde nicht abgewichen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem

CONSORT-Flow-Chart)[19]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[20] bzw. STROBE-Statements[21] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In Modul 4 werden zur Nutzenbewertung ausschließlich randomisierte klinische Studien berücksichtigt. Die Darstellung der Studien folgt dabei mindestens den Anforderungen der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements, wie in Anhang 4-E vorgegeben. Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

[19] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[20] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[21] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei relevante Studien eingeschlossen, SAVANT und GWSP0604. Die Patientencharakteristika, die in den Studien erfasst wurden, umfassen sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Aspekte. In beiden Studien wurden das Alter, das Geschlecht, der EDSS-Status, die Dauer der MS-Erkrankung, die Dauer der Spastik-Symptomatik, der NRS-Baseline-Wert, der MS-Subtyp und die Verwendung krankheitsmodifizierender Wirkstoffe (DMT) als Baseline-Charakteristika erhoben. Die Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-13 in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [8] wird eine therapeutische Verbesserung anhand patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, bewertet (§ 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V). Dementsprechend werden die relevanten Studienendpunkte auch für die Nutzenbewertung in die folgenden Kategorien eingeteilt:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit/Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, therapiebedingte Morbidität)

Im Folgenden werden ausschließlich die patientenrelevanten Endpunkte diskutiert, die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen oder zumindest dargestellt werden.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in klinischen Studien zur Spastik bei MS in der Regel, so auch in den Studien SAVANT und GWSP0604, nicht als Studienendpunkt prädefiniert. Todesfälle werden im Rahmen der Dokumentation unerwünschter Ereignisse erfasst und dementsprechend auch im Dossier in diesem Kontext diskutiert.

Morbidität

Verbesserung der Spastik

Die Spastik gehört zu den häufigsten Symptomen der Multiplen Sklerose und wird als eines der Symptome eingeschätzt, das bei Auftreten zu einer starken Behinderung der Patienten führt [9, 10]. Spasmen, die von Häufigkeit und Ausmaß einer „mittelschweren bis schweren Spastik“ entsprechen, stellen für die Patienten medizinisch relevante schwerwiegende Morbiditätsereignisse dar. Eine stärkere Spastik führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für Depressionen, Fatigue, Schmerz und Problemen mit der Blasenentleerung [9]. Die Spastik-Symptomatik wurde in den Studien SAVANT und GWSP0604 über verschiedene Endpunkte/Operationalisierungen erfasst:

- Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (Responder) auf der NRS
- Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS
- Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag
- Modified Ashworth Scale (MAS)
- Absolute Veränderung des Motricity Index

Von den genannten Endpunkten wurde die Schwere der Spasmen nur in der Studie SAVANT, der Motricity Index nur in der Studie GWSP0604 erhoben.

Veränderung des Grades der Spastik (NRS) und Anzahl der Patienten mit einem klinisch relevanten Rückgang der Schwere der Spastik (NRS)

Der Grad der Spastik wurde von den Patienten anhand einer 11-stufigen Numeric Rating Scale (numerische Rangskala, NRS) über die gesamte Studiendauer im elektronischen Tagebuch (SAVANT) bzw. via IVRS[22] (GWSP0604) täglich vor dem Schlafengehen dokumentiert. Die Patienten wurden gefragt: „Bitte geben Sie auf einer Skala von 0 bis 10 das Ausmaß Ihrer Spastik innerhalb der letzten 24 Stunden an.“ (0 = keine Spastik, 10 = schlimmstmögliche Spastik). Eine Abnahme der Punktzahl auf der numerischen Rangskala bedeutet eine Verbesserung des Grades der Spastik für den Patienten. Der Unterschied zwischen Spastik und Spasmen wurde jedem einzelnen Patienten vom Arzt erklärt.

Die NRS („*numeric rating scale“*) für Spastik ist geeignet, um in klinischen Studien relevante Änderungen der Spastik abzubilden und findet auch in der klinischen Praxis zunehmende Verbreitung [11]. Die absolute Veränderung auf der NRS für Spastik war der primäre Endpunkt der Studie GWSP0604. Die 11-stufige NRS korreliert statistisch signifikant mit dem Grad der Spastik sowie der globalen Beurteilung der klinischen Veränderung [12]. Eine Verbesserung von 18 % auf der 11-stufigen NRS bedeutet eine minimale relevante klinische Veränderung (MCID) der Spastik für den Patienten [12]. Eine Verbesserung von 30 % oder mehr auf der NRS bedeutet eine deutliche klinische Verbesserung (CID) der Spastik für den Patienten [12, 13], spürbar über das Maß hinaus, das als klinisch relevant angesehen wird. Im Rahmen dieser Dossierbewertung werden für beide Response-Kriterien, eine minimale klinisch relevante Verbesserung (MCID) um mindestens 18 % und eine deutliche klinische Verbesserung (CID) um mindestens 30 %, Responderanalysen vorgelegt. Die Anzahl an Patienten mit einer deutlichen Verbesserung ihrer Spastik-Symptomatik um mindestens 30 % auf der NRS stellte den primären Endpunkt der Studie SAVANT dar.

[22] IVRS = interactive voice response system

Zusätzlich wurde auch eine Verbesserung um mindestens 50% als Response-Kriterium gewählt, da eine entsprechende Analyse in der Studie GWSP0604 enthalten war und im G-BA-Beschluss von 2012 dargestellt ist [2], es handelt sich jedoch nicht um eine validiertes Response-Kriterium. Für die Studie SAVANT wurde die Analyse post hoc durchgeführt.

Sowohl die NRS für Spastik als auch das Response-Kriterium von 30 % wurden vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits als patientenrelevant anerkannt [1, 2]. Der Endpunkt ist sowohl in der Studie SAVANT als auch in GWSP0604 erhoben worden.

Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag

Zur Erhebung der Anzahl der Spasmen pro Tag berichten die Patienten jeden Tag vor dem Schlafengehen für die vorangegangenen 24 Stunden ihre entsprechende Beobachtung. Jede Verminderung der Anzahl einschießender Spasmen ist patientenrelevant, da jeweils eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustands vermieden wird.

In der Studie SAVANT ist sowohl die Anzahl als auch die Schwere der Spasmen als patientenberichteter Endpunkt erhoben. In der Studie GWSP0604 beschränkte sich die Erhebung auf die Anzahl der Spasmen. Das Fehlen der Bewertung der Schwere der Spasmen in der Studie GWSP0604 wurde durch den G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Sativex® kritisiert [1, 2], weswegen diese Operationalisierung in der Studie SAVANT ergänzend berücksichtigt wurde.

Modified Ashworth Scale (MAS)

Die Modified Ashworth Scale (MAS) wurde in den Studien zu allen Visiten etwa zur selben Tageszeit von den Ärzten ausgefüllt. Im Rahmen der MAS-Erhebung werden 20 Muskelgruppen unter Verwendung einer Skala mit sechs Schweregradabstufungen für Spastik untersucht (0-5 Punkte[23] pro Muskelgruppe oder 0-4 Punkte pro Muskelgruppe[24]). Die MAS ist ein Messinstrument zur Untersuchung der Spastik [14] und ist im therapeutischen und ärztlichen Bereich weit verbreitet.

In den beiden Studien wurden die gleichen Muskelgruppen untersucht und bewertet, der Gesamtscore ("overall score") wurde jedoch unterschiedlich berechnet: In der Studie SAVANT wird der MAS-Score als mittlerer MAS-Score über alle Muskelgruppen berechnet (maximal 5 Punkte), in der Studie GWSP0604 wurden die Ergebnisse der einzelnen Muskelgruppen zusammengezählt, woraus sich ein maximaler Punktwert von 100 ergibt.

Eine Verringerung der Punktzahl auf der MAS stellt eine Verbesserung des Bewegungsausmaßes des Patienten dar und ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Reliabilität der Skala ist jedoch nicht für alle Muskelgruppen nachgewiesen [14], die

[23] In SAVANT verwendetes System: 0, 1, 2, 3, 4, 5
[24] In GWSP0604 verwendetes System: 0, 1, 1+, 2, 3, 4 (wird für die Berechnung in eine Skala von 0 bis 5 überführt)

Verlässlichkeit und Validität der Skala wird auch kritisch diskutiert [11, 15]. Die MAS misst eher den Muskelwiderstand gegen passive Bewegung als die Spastik selbst [16]. Aufgrund der Einfachheit und Reproduzierbarkeit ist die MAS in der Praxis weit verbreitet [17] reflektiert jedoch eher die Einschätzung des Prüfers als die Wahrnehmung und die tatsächliche Beeinträchtigung/Behinderung des Patienten.

Aufgrund der praktischen Relevanz der MAS sind die Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt, die genannten Limitationen lassen jedoch nur Aussagen niedriger Aussagesicherheit zu (s. auch Abschnitt 4.4.1).

Absolute Veränderung des Motricity Index

Der Motricity Index wurde bei Visite 2, Visite 3 und Visite 6 (oder Zeitpunkt des Therapieabbruchs) erhoben. Eine Verbesserung des Motricity Index (insbesondere in den unteren Extremitäten) ist ein guter Anhaltspunkt für eine verbesserte Funktion der unteren Extremitäten.
Der Motricity Index ist ein Test, mit dem motorische Fähigkeiten nach Schlaganfall oder anderen neurologischen Erkrankungen beurteilt werden. Die betroffenen Arme und Beine werden in jeweils drei Abschnitte und der Rumpf in vier Abschnitte unterteilt. Die Validität und Reliabilität wurden bereits 1980 von Demeurisse belegt [18]. Der Motricity Index erfasst die motorische Aktivität der betroffenen Extremitäten sowie die Rumpfkontrolle im Sitzen und beim Lagewechsel. Der Motricity Index umfasst die Beurteilung von drei Bewegungsabläufen in beiden Armen und Beinen. In dem Arm sind die drei Bewegungen Spitzgriff, Ellenbogenflexion und Schulterabduktion. Die drei Beinbewegungen sind Dorsalflexion des Fußes, Kniestreckung und Hüftflexion. Eine Verbesserung des Motricity Index (insbesondere in den unteren Extremitäten) ist ein guter Indikator für eine verbesserte Funktion.

Der Motricity Index wurde in der Studie GWSP0604 erhoben, jedoch nicht in SAVANT.

<u>Verbesserung weiterer mit der Spastik verbundener Symptome und Aspekte</u>

Die Spastik ist ein schwerwiegendes Symptom, das neben direkter Funktions-einschränkung [11] u. a. gravierende Auswirkungen auf den Schlaf der Patienten hat (Betroffene werden durch die Spasmen aus dem Schlaf gerissen) und mit Schmerzen verbunden ist [10, 11, 19]. Der gesamte Symptomkomplex hat wesentliche Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die gesundheitsbezogene Lebensqualität [11].

Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)

Die Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) wurde von den Patienten anhand einer 11-stufigen Numeric Rating Scale (NRS, numerische Rangskala) über die gesamte Studiendauer im elektronischen Tagebuch (SAVANT) täglich zum Zeitpunkt des Zubettgehens dokumentiert. Die Patienten wurden gefragt: „Bitte geben Sie auf einer Skala von 0 bis 10, an wie stark Ihre Spastik Sie beim Schlaf gestört hat.“ (0 = stört nicht den Schlaf, 10 = völlig beeinträchtigt (nicht in der Lage, zu schlafen). Eine Abnahme der

Punktzahl auf der numerischen Rangskala bedeutet eine Abnahme der Schlafunterbrechungen und somit eine Verbesserung der Schlafqualität für den Patienten. Schlaf ist ein anerkannt wichtiger Faktor der Gesundheit, mit unmittelbarem Einfluss auf den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität [20, 21]. In der ersten Nutzenbewertung hat der G-BA den Endpunkt berücksichtigt [1, 2] und in der Bewertung von Tasimelteon[25] bestätigt, dass „Daten zur Schlafqualität als patientenrelevant betrachtet werden“ [22]. Bei Patienten mit MS kommt es durch die Spastik zu häufigen Schlafunterbrechungen [10]. Dies kann zusätzlich die Symptome der Fatigue über den Tag verstärken [23].

Der Endpunkt ist sowohl in der Studie SAVANT als auch in GWSP0604 erhoben worden.

Schmerzen aufgrund von Spastik (NRS)

Die Patienten werden gebeten, eine tägliche Bewertung vorzunehmen. Die Bewertung erfolgt zum Zeitpunkt des Zubettgehens jeweils für die vorangegangene Nacht. Die Patienten werden folgendermaßen befragt: Auf einer Skala von 0 bis 10, bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie Schmerzen verspürt haben, dabei bedeutet 0 „keine Schmerzen“ und 10 „schlimmster denkbarer Schmerz“. Die Information wurde im elektronischen Tagebuch des Patienten vermerkt.

Schmerzen sind unmittelbar patientenrelevante Ereignisse [24], die häufig unmittelbar gemeinsam mit der Spastik auftreten [9, 10] und deren Reduzierung ein wichtiges Therapieziel darstellt [19]. Die NRS für Schmerzen mit einer Skalierung von 0 – 10 ist eine valide und reliable Methode zur Messung der Schmerzbelastung von Patienten [12]. Die minimal klinisch relevante Verbesserung wurde von Salaffi et al. mit 1 Punkt oder 15 % definiert [25]. Diese validierte Responseschwelle wird in der Studie SAVANT, in der der Endpunkt erhoben wurde, für die Durchführung von Responderanalysen herangezogen.

In der Studie GWSP0604 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)

Der Endpunkt Gehgeschwindigkeit[26] wird mittels 10m-Gehtest bestimmt. Der Gehtest wurde in der Studie SAVANT zur Baseline der Phase A (Visite 2) durchgeführt und zu den Visiten 3 – 7, in der Studie GWSP0604 zu den Zeitpunkten der Visiten 2 – 6 oder ggf. zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs. Der Gehtest wird durch den behandelnden Arzt durchgeführt und misst die Zeit, die für das Zurücklegen einer Gehstrecke von 10 Metern benötigt wird [26]. Der Test wird als ein Indikator für die auch vom Grad der Spastik abhängige Mobilität angesehen. Der Gehtest wird auch bei MS Patienten angewendet [27].

[25] Zugelassen zur Behandlung des „Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24”) bei völlig blinden Erwachsenen.

[26] Der 10m-Gehtest misst die Gehgeschwindigkeit der Patienten, die grundsätzlich noch gehfähig sind. Im Dossier von 2011 wurde der Endpunkt mit „Gehfähigkeit“ benannt [1, 6]. Diese Wortwahl ist im aktuellen Dossier nicht übernommen worden, um das Ergebnis dieses Tests ganz klar von der Fragestellung abzugrenzen, ob ein Patient grundsätzlich noch in der Lage ist, zu gehen.

In der Studie SAVANT – nicht aber in der Studie GWSP0604 – war zusätzlich eine Responderanalyse prädefiniert. Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 0,14 m/s wurden als Responder gewertet [28, 29].

Mittlere Änderung des EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Der EDSS-Status wurde von dem behandelnden Arzt zur Baseline der Phase A (Visite 2), sowie zu den Visiten 3 – 7 erhoben. Der EDSS quantifiziert der Grad der Behinderung in 8 Funktionssystemen und erlaubt so dem Neurologen, in jedem dieser Systeme einen Funktionsscore zuzuweisen. Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS-Patienten mit Schwerpunkt auf der Gehfähigkeit [30].

Der EDSS wird in der EMA-Leitlinie zur Durchführung von Studien in der Indikation Multiple Sklerose als meistverwendete und bestbekannte Skala zur Messung der Behinderung bei MS-Patienten beschrieben [30]. Sativex® ist nicht als krankheitsmodifizierender Wirkstoff bei MS-Patienten zugelassen [4], ein Effekt auf die Behinderungsprogression wird dementsprechend nicht erwartet. Des Weiteren ist der EDSS wegen eingeschränkter inter- und intraobserver-Reliabilität in der Kritik [30]. Die mittlere Änderung des EDSS wurde aus den genannten Gründen auch in der Vergangenheit nicht als relevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung anerkannt [31].

Dementsprechend werden Ergebnisse zur mittleren Änderung des EDSS lediglich ergänzend dargestellt. Die mittlere Änderung des EDSS wurde nur in der Studie SAVANT erhoben.

Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)

Der Barthel Index, der die Aktivitäten des täglichen Lebens, bzw. die Einschränkungen derselben, erfasst, wurde in der Studie SAVANT zu den Visiten 2 – 7 ausgefüllt, in GWSP0604 zu den Visiten 2, 3 und 6.

Die Fähigkeit zur Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens ist wichtig für die individuelle Selbständigkeit im Alltag. Der Barthel Index ist ein Instrument zur quantitativen Erfassung der Fähigkeiten zur Ausübung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Der Barthel Index ist seit Jahren eine etablierte Beurteilungsmethode, die auch bei MS-Patienten angewendet wird [32].

Für den Barthel Index werden in den beiden bewertungsrelevanten Studien zwei verschiedene Scoring-Systeme verwendet:

- In der Studie SAVANT werden 10 Elemente gemessen, die gemeinsam einen Wert von maximal 20 Punkten geben: Zwei Elemente (Pflege und Baden) auf einer Skala von 0 bis 1, sechs Elemente (Darm, Blase, Toilettennutzung, Nahrungsaufnahme, Anziehen, Treppen) auf einer Skala von 0 bis 2 und zwei Elemente (Mobilität und Transfer) auf einer Skala von 0 bis 3.

- In der Studie GWSP0604 werden 10 Elemente gemessen (zwei werden auf einer Skala von 0 oder 5, sechs auf einer Skala von 0, 5 oder 10 und zwei auf einer Skala von 0, 5, 10 oder 15 bewertet), die zusammen einen Wert von 100 ergeben. Für die Responderanalyse wird der Wert auf einen Wert von 20 Punkten transformiert, für den die MCID validiert ist.

Die minimale klinisch relevante Veränderung (MCID) des Barthel Index liegt bei 1,85 Punkten [33]. Durch die Transformation des Gesamtscores in GWSP0604 kann die Responderanalyse für die Ergebnisse beider Studien durchgeführt werden.

Der Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC), die betreuende Person (CGIC) und den Arzt (PGIC)

Im Verlauf der Studie wurden sowohl die Patienten (SAVANT und GWSP0604), als auch die betreuende Person (GWSP0604) und die Ärzte (SAVANT und GWSP0604) im Verlauf der Studie gebeten, die Veränderung des klinischen Zustands zu bewerten (SAVANT: Visiten 3 - 7, GWSP0604: Visiten 3 – 6).

In der klinischen Praxis werden Beurteilungen durch den Patienten oder die betreuende Person häufig zur klinischen Beurteilung einer Spastik durch den Arzt mit herangezogen [16, 34, 35]. Die Erfassung des Gesamteindrucks in den Studien SAVANT und GWSP0604 erfolgt auf einer 7-stufigen kategorialen Skala. Die Einschätzung des klinischen Zustands bzw. dessen Veränderung auf einer 7-stufigen Skala stellt eine Methode zur standardisierten Beurteilung von Erkrankungsbildern dar [36].

Die Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten ist von direkter Patientenrelevanz (SGIC), was in der Vergangenheit bereits in anderen Anwendungsgebieten durch den G-BA bestätigt wurde [37, 38].

Die Beurteilung der betreuenden Person (CGIC) ist im Bereich der Spastik insofern eine relevante Größe, als dass die Betreuung (und Pflege, z. B. das Umlagern der Patienten) durch eine erhöhte Spastik erschwert wird. Die direkte Patientenrelevanz des CGIC ist jedoch unklar. Diese Operationalisierung der klinischen Veränderung wurde nur in der Studie GWSP0604 erhoben und ist im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Die Bewertung der Verbesserung durch die Ärzte (PGIC) kann einen Einfluss auf die Behandlung, z. B. die Anpassung der Medikation haben und ist entsprechend ein patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Bewertung zwar auf einer validen 7-Punkte-Skala vorgenommen wurde, den Ärzten in den Studien jedoch keine objektiven Kriterien für eine „Veränderung“ vorgegeben wurde. Daher ist der PGIC zwar ein patientenrelevanter Endpunkt, beinhaltet in seiner Operationalisierung jedoch subjektive Komponenten.

SGIC und PCIG wurden in SAVANT und GWSP0604 erhoben, CGIC ausschließlich in der Studie GWSP0604.

Gesundheitszustand des Patienten

Die Veränderung des Gesundheitszustandes ist als patientenrelevanter Parameter explizit im § 3 der VerfO genannt und wird z. B. mittels des validierten EQ-5D Fragebogens erhoben. Der EuroQol-Fragebogen (EQ-5D) ist ein standardisiertes, generisches und nicht erkrankungsspezifisches Messinstrument, das von dem Patienten selbst ausgefüllt wird [39]. Der EQ-5D wurde in der Studie GWSP0604 an Visite 2 (vor Randomisierung), 3 und 6 (Therapieende) von den Patienten ausgefüllt.

Der Weighted Health Index Score des EQ-5D umfasst fünf Dimensionen (Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angstzustände/Niedergeschlagenheit), die der Patient anhand von jeweils drei Schweregraden bewerten soll. Dabei besteht jede der Dimension aus drei Problemebenen (keine Probleme, wenige/moderate Probleme, extreme Probleme). Die Patienten beschreiben ihren Gesundheitsstatus, indem sie in jeder der fünf Dimensionen die am ehesten zutreffende Aussage wählen, wobei sie für jede Dimension nur eine Antwort geben sollten.

Neben dem „Index-Score“ wird der persönliche aktuelle Gesundheitszustand anhand einer visuellen Skala (VAS) von 0 bis 100 beurteilt, wobei ein Wert von 100 für den besten denkbaren Gesundheitszustand steht und ein Wert von 0 das untere Ende für den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Die klinisch relevante Veränderung (MCID) des Weighted Health Index Score beträgt 0,076 [39].

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS ist eine gängige, auch in früheren Nutzenbewertungen herangezogene Methode (z. B. [40-42]). Der Weighted Health Index Score wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers zusätzlich berichtet, aber nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Der EQ-5D ist in der Anwendung bei MS-Patienten validiert [43].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) ist ein patientenrelevanter Parameter, der die Auswirkungen einer Therapie direkt im aktuellen Befinden der Patienten widerspiegelt. Die HRQoL wird in den Studien SAVANT und GWSP0604 mittels des Short Form (36) Gesundheitsfragebogen SF-36 erhoben. Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches („generisches“) Messinstrument und eines der meistverwendeten Instrumente zur Bestimmung der Lebensqualität, das auch in bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen verwendet und bewertet wurde (z. B. [44]). Als generisches Messinstrument ist der SF-36 jedoch nicht sehr sensitiv und die Erfassung krankheitsspezifischer Effekte gestaltet sich oft schwierig [45, 46].

Der SF-36 setzt sich aus acht Domänen zusammen:

- Vitalität
- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Körperliche Rollenfunktion
- Emotionale Rollenfunktion
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Psychisches Wohlbefinden

Für die Domäne „Körperlicher Schmerz“ ist ein MCID ≥ 7,8, für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ein MCID von ≥ 3,3 beschrieben [47].

Sicherheit/Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien SAVANT und GWSP0604 während des gesamten Studienverlaufs dokumentiert und entsprechend den anerkannten internationalen Standards dokumentiert und codiert (nach MedDRA[27]). Die Erhebung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgt dabei unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Therapie. Eine Bewertung unerwünschter Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wahrscheinlich ist, ist im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. Die Studien SAVANT und GWSP0604 sind so aufgebaut, dass einer nicht-randomisierten einarmigen Studienphase A[28] ein randomisierter, kontrollierter Gruppenvergleich in Phase B folgt (in SAVANT erfolgt zwischen Phase A und Phase B ein Washout, für Details s. Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Hauptanalysen der unerwünschten Ereignisse beschränken sich auf die jeweilige Phase B der Studien, da nur in diesen Studienphasen ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen wird. Ereignisse in den jeweiligen Studienphasen A finden sich in den Studienunterlagen, haben jedoch keine direkte Bewertungsrelevanz.

Operationalisiert werden die unerwünschten Ereignisse als:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE, ergänzend dargestellt)

[27] MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
[28] Die Studienphase A entspricht dem nach Fachinformation vorgeschriebenen vierwöchigen Anfangstherapieversuch.

- Gesamtrate therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (ergänzend dargestellt)
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben
- Spezifische unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)

Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse werden jeweils Effektmaße Odds Ratio (OR), Risk Ratio (RR) und absolute Risikodifferenz (RD) berechnet. Spezifische unerwünschte Ereignisse werden deskriptiv dargestellt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Aspekt bei der Bewertung von Therapien. Es wird das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und insbesondere der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betrachtet, da bei derartigen Ereignissen mit höherer Wahrscheinlichkeit von einem relevanten Schadenspotenzial für den Patienten ausgegangen werden kann. Sativex® ist bereits seit 2011 in Deutschland zugelassen und wurde in einer Reihe von Studien und in der klinischen Praxis untersucht. Sativex® wird generell gut vertragen mit Schwindelanfällen und Müdigkeit als die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen [4, 48].

Zusätzlich zu den genannten Ereignissen wurde in der Studie GWSP0604 der BDI-II (Beck Depression Inventory) eingesetzt, um einen Einfluss von Sativex® auf die Affektivität der MS-Patienten zu untersuchen. Der BDI-II ist ein häufig verwendetes Instrument für die Messung der Schwere der Depression und für MS-Patienten validiert [49]. Der BDI-II besteht aus 21 Fragen und ist ein selbstberichteter Multiple Choice Test. Für jede der 21 Fragen gibt es vier Antwortmöglichkeiten. Jeder Antwort wird eine Punktzahl von null bis drei zugewiesen, um die Schwere der Symptome abzubilden. Einzelne Fragen des BDI-II beurteilen Stimmung, Pessimismus, Gefühl des Versagens, Selbstunzufriedenheit, Schuld, Strafe, Selbstabneigung, Selbstanklage, Suizidgedanken, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Körperbild, Arbeitsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, körperliche Auseinandersetzung, und Verlust der Libido. Die Fragen eins bis 13 der zu bewertenden Symptome sind psychologischer Natur, während Fragen 14 bis 21 der zu bewertenden Symptome mehr physischer Natur sind. Die Summe aller Fragedomänen ergibt den Schweregrad der Depression. Eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 13 ist als "minimale Depression“, 14-19 als "leichte Depressionen", 20-28 als "mittelschwere Depression“ und 29 bis 63 als "schwere Depression" eingestuft.

Erläuterungen zu verwendeten statistischen Methoden

Binäre Endpunkte

Entsprechend den Vorgaben des G-BA werden bei dichotomen Endpunkten sowohl die Anzahlen der Patienten mit Ereignis als auch die Anteile pro Gruppe sowie das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (= Risikodifferenz, RD) angegeben.

Effektschätzer, die mit einem im statistischen Analyseplan (SAP) prädefinierten Modell berechnet wurden, werden bevorzugt angegeben. Wird z. B. ein adjustiertes Odds Ratio aus einem logistischen Regressionsmodell erhalten, wird das unadjustierte Odds Ratio nur dann zusätzlich dargestellt, wenn die Werte relevant voneinander abweichen und dementsprechend für beide Werte eine Bewertungsrelevanz besteht. Des Weiteren finden sich alle Ergebnisse im Studienbericht [50].

Seltene Ereignisse

Bei binären Endpunkten mit < 1 % Ereignishäufigkeit in einer der beiden Behandlungsgruppen, wird ein Odds Ratio nach der Methode von Peto (PetoOR) berichtet und für die Bewertung herangezogen. Des Weiteren wird bei diesen Endpunkten die Risikodifferenz angegeben.

Treten für einen Endpunkt keine Ereignisse auf (0 Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen), werden keine Effektschätzer berechnet.

Bewertung der klinischen Relevanz bei stetigen Endpunkten

Bei stetigen Endpunkten wird neben der statistischen Signifikanz auch die klinische Relevanz beurteilt. Dabei werden verschiedene Fälle unterschieden:

- Im Studienprotokoll war eine Responderanalyse mit einem prädefinierten Response-Kriterium festgelegt.

  → Die Ergebnisse dieser prädefinierten Analysen werden immer berichtet.

- Ein prädefiniertes Response-Kriterium findet sich im Studienprotokoll nicht.

  → Im Fall einer statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz wird die Bewertung der klinischen Relevanz anhand des Hedges‘ g vorgenommen (Irrelevanzschwelle entsprechend IQWiG-Methodenpapier: [-0,2; 0,2]) [51]. Liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor, wird auch keine weitere Bewertung vorgenommen.

Das beschriebene Vorgehen entspricht dem vom IQWiG beschriebenen Vorgehen in seinem aktuellen Methodenpapier (Version 5.0) [51]. Demnach werden für die Bewertung der klinischen Relevanz von Unterschieden bei Vorliegen von begründeten Irrelevanzschwellen diese für die Relevanzbewertung herangezogen. Als weitere Möglichkeit kommen Responderanalysen in Betracht, wenn ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium vorliegt. Legen weder begründete Irrelevanzschwellen noch entsprechende Responsekriterien vor, wird auch vom IQWiG auf ein allgemeines statistisches Maß wie z. B. Hedges‘ g zurückgegriffen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[29] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[30] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[31] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[29] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[30] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking Meta-Analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[31] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in Meta-Analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

In Übereinstimmung mit dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG (Version 5.0) wird für die Meta-Analysen auch der Begriff „gepoolte“ Analyse sowie für das Ergebnis „gepoolter“ Effektschätzer verwendet: „Eine quantitative Zusammenfassung von Daten mehrerer Studien wird als gepoolte Analyse bezeichnet“ [51].

In die vorliegende Nutzenbewertung werden mit SAVANT und GWSP0604 zwei randomisierte kontrollierte Studien mit hoher Ergebnissicherheit eingeschlossen. Die beiden Studien unterscheiden sich hinsichtlich der folgenden Aspekte:

- In der Studie SAVANT wird zwischen Responderselektion (Studienphase A), einer Auswaschphase und Behandlungsphase (Studienphase B) unterschieden. In GWSP0604 gibt es hingegen Studienphase A und Studienphase B, jedoch keine Auswaschphase.

- Die Studie SAVANT setzt direkt die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung nach § 35a um und wurde zu diesem Zweck in engen Beratungen mit dem G-BA konzipiert.

Zusammenfassend sind die Studie SAVANT und die neue Auswertung der Studie GWSP0604 geeignet, den Zusatznutzen von Sativex® zu belegen und offene Fragen des GBA an der Studie GWSP0604 auszuräumen, zumal der G-BA auf Basis der GWSP0604-Studie bereits einen Zusatznutzen festgestellt hat [1, 2]. Trotz der beobachteten Unterschiede (für Details s. Abschnitt 4.3.1.2.1), werden Meta-Analysen durchgeführt und die Ergebnisse quantitativ zu einem gepoolten Effektschätzer zusammengefasst.

Die Durchführung von Meta-Analysen beschränkt sich auf Endpunkte, die sowohl in der SAVANT-Studie als auch in der Studie GWSP0604 in vergleichbarer Art und Weise erhoben worden sind und Meta-Analysen somit methodisch sinnvoll durchgeführt werden können. Die Vorgehensweise richtet sich dabei nach den Vorgaben des G-BA:

- Effektschätzer, Konfidenzintervalle und Forest-Plots werden für jede Meta-Analyse abgebildet. Es wird sowohl das Ergebnis der Meta-Analyse mit fixen Effekten als auch der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird angegeben[32].

- Bei binären Endpunkten wird nach folgender Systematik entweder das OR und/oder das RR für die metaanalytische Zusammenfassung herangezogen: Bei Endpunkten, für die das Ergebnis der primären Analyse ein adjustiertes Odds Ratio aus einem prädefinierten Modell darstellt, beruht die Meta-Analyse auf dem Odds Ratio. Für

[32] In der Aktualisierung des IQWiG-Methodenpapiers (Juli 2017) gibt das Institut bei Vorliegen von mindestens 5 Studien der Durchführung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten den Vorzug und berechnet diese nach der Knapp-Hartung Methode. Diese Meta-Analysen mit zufälligen Effekten werden jedoch nicht für die Zusammenfassung von lediglich zwei Studien empfohlen, da sie in diesen Fällen zu sehr breiten Konfidenzintervallen führen können, „die möglicherweise keine Aussagen zur Evidenzlage mehr zulassen“ [51].

binäre Endpunkte ohne prädefinierte statistische Auswertungen (unerwünschte Ereignisse) werden Meta-Analysen – soweit sinnvoll – sowohl auf Basis des OR als auch des RR durchgeführt.

- Bei kontinuierlichen Variablen werden die Meta-Analysen auf Basis der Mittelwertdifferenzen (LS-Mean-Differenzen) durchgeführt und ggf. zusätzlich auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g).

- Zur Bewertung der Homogenität der Ergebnisse werden das Maß I^2 und das Ergebnis der statistischen Tests (p) herangezogen. Aufgrund der niedrigen Anzahl an Studien wird ein Signifikanzniveau von 10 % bzw. ein p-Wert ≤ 0,1 als Grenze gewählt, um die Studien quantitativ zusammenzufassen [52]. Hinsichtlich des I^2 werden folgende Fälle unterschieden [51]:

  I^2 = 0 – 40 %: wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität

  I^2 = 30 – 60 %: mittelmäßige Heterogenität

  I^2 = 50 – 90 %: substanzielle Heterogenität

  I^2 = 75 – 100 %: erhebliche Heterogenität

Tabelle 4-6: Umgang mit Heterogenität in den durchgeführten Meta-Analysen

Ergebnisse der Heterogenitätsmaße	**Bewertung, Vorgehen im Dossier**
I^2 = 0 % p > 0,1	Die Heterogenität ist wahrscheinlich unbedeutend. Bei einem I^2 von 0 % unterscheiden sich die Ergebnisse der Meta-Analysen mit fixen Effekten und zufälligen Effekten allenfalls marginal. In Abschnitt 4.3.1 werden Effektschätzer und Konfidenzintervall für beide Analysen dargestellt. In Zusammenfassungen und zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis aus der Meta-Analyse mit fixen Effekten herangezogen.
I^2 = > 0 – 40 % p > 0,1	Die Heterogenität ist wahrscheinlich unbedeutend. In Abschnitt 4.3.1 werden Effektschätzer und Konfidenzintervall für beide Analysen dargestellt. In Zusammenfassungen und zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis aus der Meta-Analyse mit fixen Effekten herangezogen.
I^2 = 30 – 60 % p > 0,1 (oder p ≤ 0,1)	Es liegt mittelmäßige Heterogenität vor. In Abschnitt 4.3.1 werden Effektschätzer und Konfidenzintervall sowohl für die Meta-Analyse mit fixen Effekten als auch für die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten dargestellt. In Zusammenfassungen und zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis aus der Meta-Analyse mit fixen Effekten dargestellt. Das Ergebnis der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten wird in einer Fußnote ergänzend berichtet. Auf die Heterogenität wird hingewiesen.
I^2 = 50 – 90 % (p > 0,1 oder) p ≤ 0,1	Es liegt substanzielle Heterogenität vor. Die Heterogenität muss auf Einzelfallebene betrachtet und diskutiert werden. In die Diskussion fließt ein, ob gleichgerichtete Effekte mit signifikanten Ergebnissen in beiden Studien vorliegen. In Abschnitt 4.3.1 werden Effektschätzer und Konfidenzintervall sowohl für die Meta-Analyse mit fixen Effekten als auch für die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten dargestellt. In Zusammenfassungen und zur

Ergebnisse der Heterogenitätsmaße	Bewertung, Vorgehen im Dossier
	Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Die gepoolten Effektschätzer werden lediglich ergänzend in einer Fußnote berichtet.
$I^2 = 75 – 100$ % $p \leq 0,1$	Es liegt erhebliche Heterogenität vor. Die Heterogenität muss auf Einzelfallebene betrachtet und diskutiert werden. In die Diskussion fließt ein, ob gleichgerichtete Effekte mit signifikanten Ergebnissen in beiden Studien vorliegen. In Abschnitt 4.3.1 werden Effektschätzer und Konfidenzintervall sowohl für die Meta-Analyse mit fixen Effekten als auch für die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten dargestellt. In Zusammenfassungen und zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Die gepoolten Effektschätzer werden lediglich ergänzend in einer Fußnote berichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der Studie SAVANT wurden die Wirksamkeitsendpunkte zusätzlich zur Analyse der ITT-Population unter Verwendung der Per-protocol-Population (PP-Population) durchgeführt. Alle Ergebnisse bestätigen die Robustheit der primären Analysen [50].

Für den primären Endpunkt der Studie (NRS-Responder mit einer klinisch relevanten Verbesserung von mindestens 30 %) wurde zusätzlich zur primären Analyse (logistische Regression, Ersetzung der fehlenden Werte mittels LOCF) ein gemischtes Modell für Messwertwiederholungen verwendet („GLMM for binary repeated data“). Sowohl die Analyse für die ITT- als auch die Analyse für die PP-Population unterstützten das Ergebnis der primären Analyse [50]. Des Weiteren wurde neben dem Auswertezeitpunkt Woche 12 eine Analyse für den Zeitpunkt Woche 4 und eine Analyse für den Zeitpunkt Woche 8 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt.

Für die sekundären Endpunkte Patienten mit einer minimalen klinisch relevanten Verbesserung von mindestens 18 % auf der NRS, Veränderung des NRS-Scores, Anzahl und Schwere der Spasmen, Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), Schmerz aufgrund von

Spastik (NRS), EDSS, Modified Ashworth Scale, Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index), Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest), Gesamteindruck der klinischen Verbesserung und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wurden neben dem relevanten Zeitpunkt nach 12 Wochen Behandlung auch Auswertungen nach 4 und nach 8 Wochen durchgeführt. Diese Auswertungen zeigen, dass der klinisch relevante Effekt bereits nach 4 Wochen sichtbar ist und unterstützen das primäre Analyseergebnis [50].

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

SAVANT

Für die Untersuchung auf potenzielle Effektmodifikatoren waren im Studienprotokoll der Studie SAVANT verschiedene Subgruppenanalysen prädefiniert. Untersucht werden sollten die Merkmale:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (> 65 Jahre/≤ 65 Jahre)

Die genannten Subgruppenanalysen waren a priori für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Für die Nutzenbewertung wurde die Durchführung der Analysen nach Geschlecht auf die relevanten Sicherheitsendpunkte ausgeweitet. Die Ergebnisse der Subgruppe nach Alter ergab keine relevanten Ergebnisse, da die Gruppe der Patienten über 65 Jahre sehr klein war (2 Patienten im Sativex®-Arm, 4 Patienten im Placebo-Arm), s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1. Auf eine Durchführung zusätzlicher Subgruppenanalysen nach Alter wird für die Sicherheitsendpunkte entsprechend verzichtet.

Für den primären Endpunkt wurde zusätzlich eine Analyse potenzieller Effektmodifikation auf Zentrumsebene durchgeführt. Aufgrund sehr niedriger Patientenzahlen in den einzelnen Zentren, konnten keine aussagekräftigen Ergebnisse erhalten werden (Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Für weitere Endpunkte wurde dementsprechend keine Subgruppenanalyse nach Zentrum durchgeführt. Eine Analyse hinsichtlich Ländereffekten ist für die Studie SAVANT nicht sinnvoll, da 14 von 15 Studienzentren in Tschechien lokalisiert sind.

Sativex® ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Spastik zugelassen. Patienten mit leichter Spastik sind in die Studie SAVANT nicht eingeschlossen. Eine etablierte Unterteilung der mittelschweren bis schweren Spastik in abgrenzbare Schweregrade existiert nicht. Dementsprechend wurden keine Subgruppenanalysen nach Schweregrad durchgeführt.

GWSP0604

Für die Studie GWSP0604 waren keine Subgruppen prädefiniert. Subgruppen hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wurden post hoc durchgeführt. Die Ergebnisse der Interaktionstests ergaben keine Belege auf Interaktion ($p < 0,05$), woraus sich keine Relevanz für die Nutzenbewertung ergibt. Die einzelnen Werte sind in Abschnitt 4.3.1.3.2.2.1 dargestellt.

Subgruppenanalysen in Bezug auf Alter und Ländereffekte entfallen, da der Anteil der Patienten > 65 Jahre auch in dieser Studie sehr gering ist und sich die Zuteilung der Studienzentren auf Europa beschränkt.

Sativex® ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Spastik zugelassen. Patienten mit leichter Spastik sind in die Studie GWSP0604 nicht eingeschlossen. Eine etablierte Unterteilung der mittelschweren bis schweren Spastik in abgrenzbare Schweregrade existiert nicht. Dementsprechend wurden keine Subgruppenanalysen nach Schweregrad durchgeführt.

Der G-BA interpretiert das Anwendungsgebiet von Sativex® so, dass nicht nur eine Optimierung der Therapie erfolgt sein muss, sondern zusätzlich mindestens **zwei** Vortherapien unzureichend angesprochen oder versagt haben müssen. Um dieser Interpretation gerecht zu werden, werden zusätzlich zur Analyse der ITT-Population, Analysen von Subpopulationen nach Anzahl der Vortherapien durchgeführt, die im Abschnitt „Subgruppenanalysen“ (Abschnitt 4.3.2.1.3.2) dargestellt sind.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[33]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[34], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[35] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[36], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[37].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[38].

[33] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[34] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[35] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[36] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[37] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[38] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Die im Rahmen des Dossiers vorgelegte Evidenz belegt den Zusatznutzen der Zusatztherapie mit Sativex® im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
GWCADD01 A safety and tolerability study of medicinal cannabis extracts for chronic refractory spasticity and neurogenic pain	Nein	Ja	Abgeschlossen	11 Wochen 08/2001 – 05/2002	• GW-1000/1-02: THC/CBD, extract of Cannabis sativa L. • GW-2000-02: THC extract of Cannabis sativa L. • GW-3000-02: CBD extract of Cannabis sativa L. • Placebo: GW-4001-01
GWN 10005 An “N of 1” placebo controlled study of cannabis based medicine extracts in treatment of multiple sclerosis, spinal cord injury, peripheral nerve injury or rheumatoid arthritis.	Nein	Ja	Abgebrochen	12 Wochen 10/2001 – 11/2001	• GW-1000/1-02: Δ9-tetrahydro-cannabinol THC/CBD extract of Cannabis sativa L. • GW-2000-02: THC extract of Cannabis sativa L. • GW-3000-02: CBD extract of Cannabis sativa L. • Placebo: GW-4001-01
GWN19902 A preliminary double-blind, crossover, placebo-controlled investigation of the therapeutic profile of three cannabis-based medicine extracts in patients with multiple sclerosis, spinal cord conditions, peripheral nerve injury or central nervous system damage associated with vascular, traumatic, infective, genetic, neoplastic and metabolic disease; any of which has resulted in pain and/or spasticity’	Nein	Ja	Abgeschlossen	10 Wochen 07/2000 - 11/2001	• GW-1000/1/2: THC/CBD extract of Cannabis sativa L. • GW-2000: THC extract of Cannabis sativa L. • GW-3000: CBD extract of Cannabis sativa L. • Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
GWN19904 A preliminary placebo-controlled investigation of the therapeutic profile of three cannabis based medicine extracts in patients with multiple sclerosis and other neurological conditions resulting in pain and/or spasticity, or arthritic conditions	Nein	Ja	Abgeschlossen	8 Wochen 09/2000 – 03/2002	• GW-1000/1: THC/CBD extract of Cannabis sativa L. • GW-2000/1: THC extract of Cannabis sativa L. • GW-3001/2: CBD extract of Cannabis sativa L. • GW-4000/1: Placebo
GWMS0001 A double blind, parallel group, placebo-controlled trial of a combination of delta-9- tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in patients with multiple sclerosis, followed by an open label assessment and study extension.	Nein	Ja	Abgeschlossen	6 Wochen 05/2001 – 07/2002	• GW-1000-02: THC/CBD extract of Cannabis sativa L. • Placebo
GWMS0106 A Double Blind, Randomised, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Cannabis Based Medicine 1:1 THC/CBD Compared With Placebo for the Treatment of Spasticity in Patients With Multiple Sclerosis.	Ja	Ja	Abgeschlossen	8 Wochen (2 Wochen Baseline + 6 Wochen treatment) 06/2002 – 03/2004	• THC/CBD (Sativex®) • Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
GWSP0604 A two-phase, phase 3 study of the safety and efficacy of Sativex®, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis: PHASE A – Single-blind response assessment; PHASE B – Double-blind randomized, placebo controlled, parallel group study	Ja	Ja	Abgeschlossen	19 Wochen 01/2008 – 01/2009	• THC/CBD (Sativex®) • Placebo
GWSP0702 A Placebo Controlled, Parallel Group, Randomised Withdrawal Study of Subjects With Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis Who Are Receiving Long-term GW-1000-02 (Sativex®).	Ja	Ja	Abgeschlossen	5 Wochen 11/2007 – 01/2009	• THC/CBD (Sativex®) • Placebo
GWCL0403 A double blind, randomized, placebo controlled, parallel group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis	Ja	Ja	Abgeschlossen	14 Wochen 03/2005 – 12/2005	• THC/CBD (Sativex®) • Placebo
GWMS1137 A Multicentre, Double-blind, Randomised, Parallel Group, Placebo-controlled Study of the Effect of Long-term Treatment With Sativex on Cognitive Function and Mood of Patients With Spasticity Due to Multiple Sclerosis	Ja (FDA)	Ja	Abgeschlossen	48 Wochen 01/2012 – 05/2013	• THC/CBD (Sativex®) • Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
GWMS1315 Phase 3, 28-week, randomized, double-blind, placebocontrolled safety and efficacy study of nabiximols as an add-on therapy in subjects with spasticity due to multiple sclerosis	Nein	Ja	Zurückgezogen	28 Wochen	• THC/CBD (Sativex®) • Placebo
M/SATIVX/01, 2011-002258-30 Neurophysiological Study of Sativex in Multiple Sclerosis (MS) Spasticity (NS-MSS)	Nein	Ja	Abgeschlossen	10 Wochen 04/2012 – 11/2013	• THC/CBD (Sativex®) • Placebo
SAVANT (H15/02) Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics, the SAVANT-trial	Nein	Ja	Abgeschlossen	18 – 22 Wochen 04/2016 – 05/2017	• THC/CBD (Sativex®) • Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 sind zum 01.März 2018 aktuell.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Das Zulassungsstudienprogramm von Sativex® umfasst drei pivotale randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien (GWSP0604, GWMS0106 und GWMS0403) und eine unterstützende RCT (GWMS0001), deren Ergebnisse in wissenschaftlichen „peer-reviewed" Journals veröffentlicht wurden [53-56]. Mit Ausnahme der Studien M/SATIVX/01, GWMS1315 und der Studie SAVANT, die im vorliegenden Dossier berücksichtigt und im Detail dargestellt wird, waren alle in Tabelle 4-7 gelisteten Studien des pharmazeutischen Unternehmers in der ersten Bewertung zu Sativex® schon aufgeführt [6]. Die Studie GWMS1315 wurde nicht durchgeführt, es wurde kein Patient eingeschlossen. In der Studie M/SATVX/01 wurden die Patienten nach der Titration nur 2 Wochen stabil behandelt, eine Responderselektion nach Vorgaben der Fachinformation hat nicht stattgefunden. Dementsprechend wurden die beiden Studien GWMS1315 und M/SATVX/01 nicht in die vorliegende aktuelle Nutzenbewertung nach Fristablauf eingeschlossen.

Im Jahr 2011/2012[39] hat Almirall folgende Sativex®-Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- GWMS0001
- GWMS0106
- GWCL0403
- GWSP0604
- ARA2009

Von diesen Studien wurde die Studie GWSP0604 (Novotna et al. 2011 [55]) vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [1]. Mit der folgenden Begründung wurde nur die Studie GWSP0604 eingeschlossen: „Es handelt sich hierbei um die einzige, vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Studie, bei der ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Sativex® durchgeführt wurde und die zulässige Gesamt-Tagesdosis gemäß Fachinformation nicht überschritten wurde" [2]. Im Umkehrschluss sah der G-BA alle anderen Studien als ungeeignet an. Damit hat der G-BA die Studien, bis auf GWSP0604, aufgrund der nicht zulassungskonformen Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels (Sativex®) ausgeschlossen. Von der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Modul 3.1, Einschränkung der Auswahl der antispastischen Medikation) bleibt diese Einstufung unberührt. Nach den Kriterien des G-BA sind die Studien GWMS0001, GWMS0106, GWCL0403 sowie ARA2009 somit weiterhin nicht bewertungsrelevant und werden im

[39] Erstellung des Dossiers durch den Hersteller im Jahr 2011, Bewertung durch den G-BA 2012.

vorliegenden Dossier nicht erneut im Detail dargelegt. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse dieser Studien sei auf das Herstellerdossier von 2011 verwiesen [6].

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GWCADD01 A safety and tolerability study of medicinal cannabis extracts for chronic refractory spasticity and neurogenic pain	A2 Nur 2 von 8 Patienten sind MS-Patienten.
GWCL0403 A double blind, randomized, placebo controlled, parallel group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis	A2/A3 Ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Responderselektion hat nicht stattgefunden.
GWN10005 An “N of 1” placebo controlled study of cannabis based medicine extracts in treatment of multiple sclerosis, spinal cord injury, peripheral nerve injury or rheumatoid arthritis.	A2 N = 1, es wurde eine Patientin mit chronischem regionalem Schmerzsyndrom eingeschlossen.
GWN19902 A preliminary double-blind, randomized crossover, placebo-controlled investigation of the therapeutic profile of three cannabis-based medicine extracts in patients with multiple sclerosis, spinal cord conditions, peripheral nerve injury or central nervous system damage associated with vascular, traumatic, infective, genetic, neoplastic and metabolic disease; any of which has resulted in pain and/or spasticity’	A2/A3 Ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Responderselektion hat nicht stattgefunden. Insgesamt nur 25 Patienten, die nicht notwendigerweise an mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS leiden.
GWN19904 A preliminary placebo-controlled investigation of the therapeutic profile of three cannabis based medicine extracts in patients with multiple sclerosis and other neurological conditions resulting in pain and/or spasticity, or arthritic conditions	A2/A3 Ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Responderselektion hat nicht stattgefunden. Insgesamt nur 29 Patienten, die nicht notwendigerweise an mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS leiden.
GWMS0001 A double blind, randomised, parallel group, placebo-controlled trial of a combination of delta-9- tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in patients with multiple sclerosis, followed by an open label assessment and study extension.	A2/A3 Ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Responderselektion hat nicht stattgefunden.
GWMS0106 A Double Blind, Randomised, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Cannabis Based Medicine 1:1 THC/CBD Compared With Placebo for the Treatment of Spasticity in Patients With Multiple Sclerosis.	A2/A3 Ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Responderselektion hat nicht stattgefunden.

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GWSP0702 A Placebo Controlled, Parallel Group, Randomised Withdrawal Study of Subjects With Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis Who Are Receiving Long-term GW-1000-02 (Sativex®).	A2/A3 Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.
GWMS1137 A Multicentre, Double-blind, Randomised, Parallel Group, Placebo-controlled Study of the Effect of Long-term Treatment With Sativex on Cognitive Function and Mood of Patients With Spasticity Due to Multiple Sclerosis	A2/A3 Ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Responderselektion hat nicht stattgefunden.
GWMS1315 Phase 3, 28-week, randomized, double-blind, placebocontrolled safety and efficacy study of nabiximols as an add-on therapy in subjects with spasticity due to multiple sclerosis	A6 Die Studie wurde nicht durchgeführt. Es wurden keine Patienten in die Studie eingeschlossen.
M/SATIVX/01, 2011-002258-30 Neurophysiological Study of Sativex in Multiple Sclerosis (MS) Spasticity (NS-MSS)	A2/A3 Ein gemäß der Fachinformation notwendiger Anfangstherapieversuch mit Responderselektion hat nicht stattgefunden.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

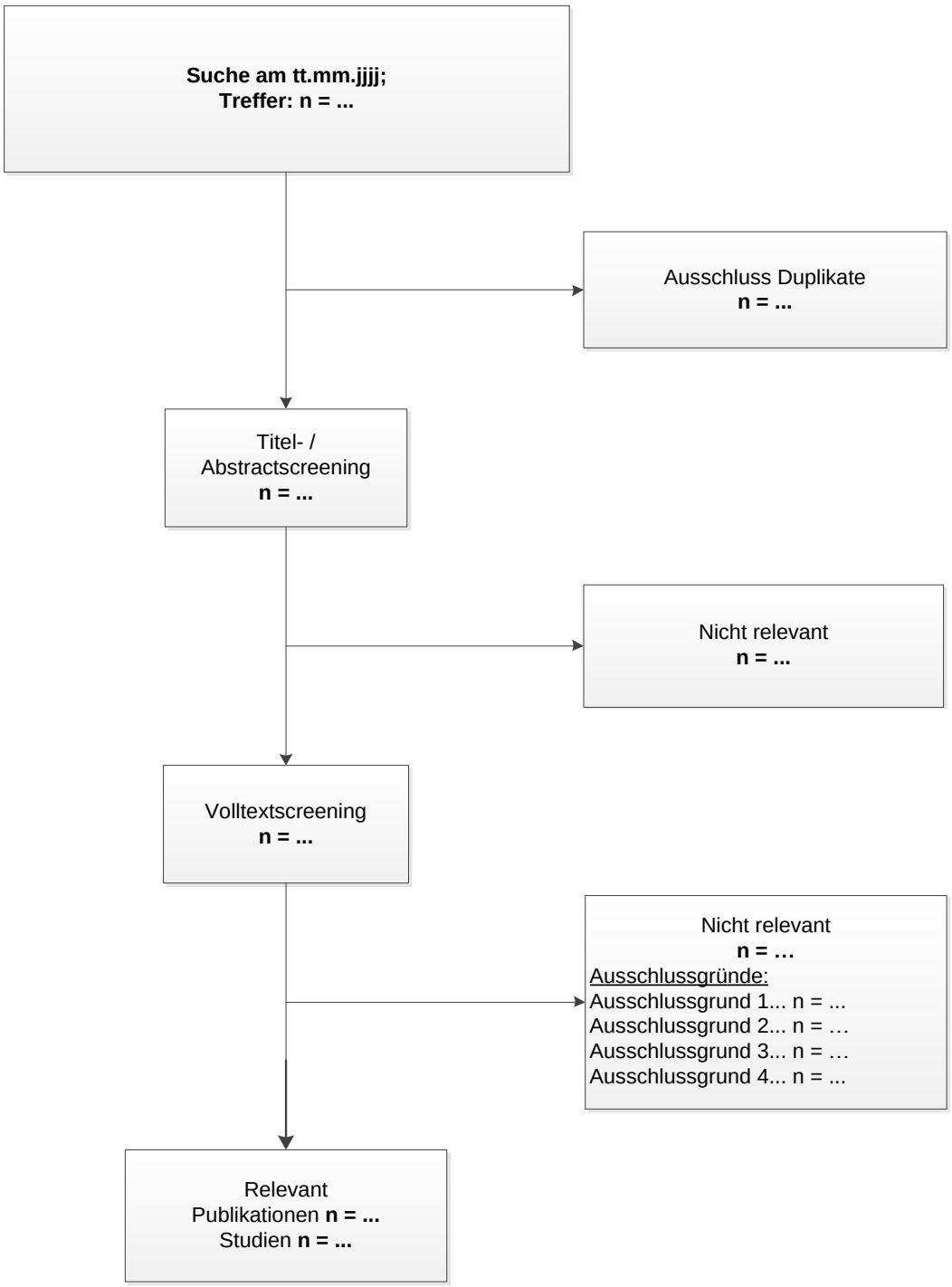


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

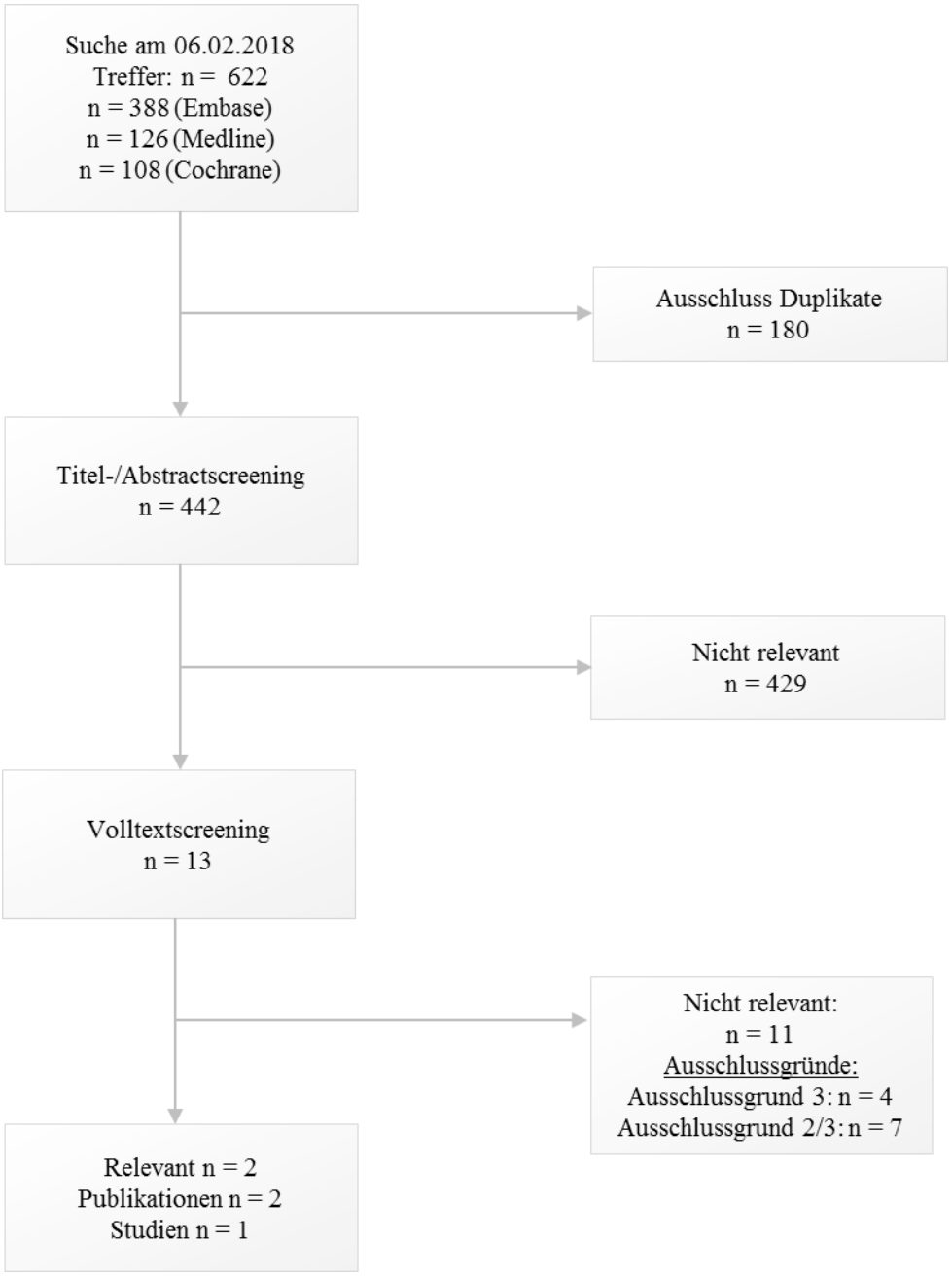


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden die o. g. Publikationen der pivotalen Phase II und Phase III-Studien als Treffer erhalten [53-58], relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Publikationen zur Studie GWSP0604 [55, 58]. Die Volltextpublikation zu der Studie GWMS1137 von Vachova et al. von 2014 [59] wurde nicht als Treffer erhalten. Die Publikation ist im „Journal of Multiple Sclerosis“ erschienen, das zurzeit nicht für Medline indiziert ist (Stand: Februar 2018).

Die Studie SAVANT wurde noch nicht in einer Fachzeitschrift publiziert (Stand: März 2018).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
SAVANT	EU Clinical Trials Register [60] WHO ICTRP [61]	ja	nein	abgeschlossen
GWSP0604	clinicaltrials.gov [62] EU Clinical Trials Register [63] WHO ICTRP [64]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 sind zum 01. März 2018 aktuell.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3,) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
SAVANT	ja	ja	nein	ja [50]	ja [60, 61]	nein
GWSP0604	ja	ja	nein	ja [65]	ja [62-64]	ja [55, 58]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SAVANT	Multizentrische, multinationale Studie in 2 Phasen **Phase A:** Einfach verblindet **Phase B:** Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Erwachsene; diagnostizierte mittelschwere bis schwere Spastik bei MS; unzureichende Therapie mit mindestens 2 antispastischen Arzneimitteln Einarmig Sativex® über 4 Wochen, Therapieansprecher[40] (70,5 %, n= 134) mit Verschlechterung[41] im Wash-out (79,1 % der Therapieansprecher, n =106) randomisiert in die Gruppen Sativex® oder Placebo. Die laufende Spastik-Medikation der Studienteilnehmer konnte im Verlauf der Studie optimiert werden	**Phase A:** (nicht randomisiert) Sativex® Add-on n= 190 **Wash-out:** n = 134 **Phase B:** (randomisiert) n = 106 Sativex® Add-on (n = 53) Placebo Add-on (n = 53)	**Phase A:** Run-in: 4- wöchige aktive Behandlungsphase (alle) **Wash-out:** 1 – 4 Wochen **Phase B:** 12-wöchige randomisierte Behandlungsphase (nur Therapieansprecher (Responder) aus Phase A, die in der Auswaschphase eine ausreichende Verschlechterung aufweisen) Follow-up für unerwünschte Ereignisse 14 Tage nach Studienende („end of	15 Studienzentren in Tschechien (14) und Österreich (1) 04/2016 – 05/2017	Patienten mit klinisch relevanter Veränderung der Spastik (NRS); Veränderung des Grades der Spastik beurteilt auf der 11-stufigen Numeric Rating Scale (NRS), Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag, Schmerz aufgrund von Spastik (NRS), Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), mittlere Änderung des EDSS, Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC),

[40] Verbesserung um ≥ 20 % des Grades der Spastik auf der NRS
[41] Definiert als das Erreichen von mindestens 80 % des Ausgangswertes

				treatment“), für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 30 Tage		Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC), Lebensqualität (SF-36), Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index), Modified Ashworth Scale (MAS), Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest), Auftreten von Nebenwirkungen
GWSP0604	Multizentrische, multinationale Studie in 2 Phasen **Phase A:** Einfach verblindet **Phase B:** Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Erwachsene; diagnostizierte mittelschwere bis schwere Spastik bei MS; unzureichend behandelt, stabiles Medikamenten-regime für mindestens vier Wochen vor Studienbeginn Einarmig Sativex® über 4 Wochen, Therapieansprecher[42] (47 %, n=241) randomisiert für Sativex® oder Placebo über 12 Wochen. Die laufende Spastik-Medikation der	**Phase A** (nicht randomisiert) Sativex® Add-on n=572 **Phase B:** (randomisiert) n = 241 Sativex® Add-on (n = 124) Placebo Add-on (n = 117)	**Phase A:** Run-in: 4- wöchige aktive Behandlungsphase (alle) **Phase B:** 12-wöchige randomisierte Behandlungsphase (nur Therapieansprecher (Responder) aus Phase A) Follow-up 14 Tage nach Studienende	52 Studienzentren (18 Zentren in UK, 11 Zentren in Spanien, 10 Zentren in Polen, 8 Zentren in Tschechien 5 Zentren in Italien) 01/2008 – 01/2009	Veränderung des Grads der Spastik beurteilt auf der 11-stufigen Numeric Rating Scale (NRS); Patienten mit klinisch relevanter Veränderung der Spastik (NRS), Anzahl der Spasmen pro Tag, Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC), Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person

[42] Verbesserung um ≥ 20 % des Grades der Spastik auf der NRS

	Studienteilnehmer wurde fortgesetzt und konnte bei Bedarf (medizinische Situation) angepasst werden.		(CGIC), Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC), Gesundheitszustand (EQ-5D), Lebensqualität (SF-36), Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index), Modified Ashworth Scale (MAS), Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest), Motricity Index, Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Auftreten von Nebenwirkungen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sativex®**	**Placebo[43]**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
SAVANT	Run-in Phase: Phase A* THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; max. 12 Sprühstöße je 24 Stunden Washout: Absetzen von Sativex®		Die optimierte medikamentöse antispastische Therapie wurde im Studienzeitraum fortgesetzt (Add-on Gabe der Studienmedikation), wobei während des gesamten Studienzeitraum zur weiteren Optimierung eine Anpassung möglich war.
	Randomisierte Behandlung: Phase B* THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 12 Sprühstöße je 24 Stunden	Randomisierte Behandlung: Phase B* Die Placebo-Formulierung glich dem Sativex®-Spray in Zusammensetzung und Erscheinung, enthielt jedoch kein THC und kein CBD.	
GWSP0604	Run-in Phase: Phase A THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; max. 12 Sprühstöße je 24 Stunden		Die medikamentöse Vorbehandlung der Spastik wurde im Studienzeitraum fortgesetzt (Add-on Gabe der Studienmedikation). Bei medizinischer Indikation war eine Anpassung der Begleitmedikation möglich.
	Randomisierte Weiterbehandlung: Phase B THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 12 Sprühstöße je 24 Stunden	Randomisierte Weiterbehandlung: Phase B Placebo: Ethanol:Propylenglycol (50:50), mit Pfefferminzöl (0,05 %) aromatisiert und eingefärbt FD&C Yellow No.5 (E102 Tartrazin) (0,0260 %), FD&C Yellow No.6 (E110 sunset yellow) (0,0038 %), FD&C Red No.40 (E129 Allura Rot AC) (0,00330 %) und FD&C Blue No.1 (E133 Brilliantblau FCF) (0,00058	

[43] Die spätere Placebo-Gruppe wurde in den Studien SAVANT und GWSP0604 während des vierwöchigen Anfangstherapieversuchs ebenfalls mit Sativex® behandelt.

		%) Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 12 Sprühstöße je 24 Stunden
*Sowohl in Phase A als auch in Phase B wurde das oromukosale Spray bis zur optimalen Dosierung auftitriert. Das in der Studie verwendete Titrationsschema entspricht den Angaben in der Fachinformation von Sativex® [4]. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, Teil 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter** Jahre MW (±SD)	**Geschlecht** w (%)/ m (%)	**EDSS** MW (±SD)	**Dauer der MS-Erkrankung** Jahre MW (±SD)	**Dauer der Spastik aufgrund von MS** Jahre MW (±SD)
SAVANT						
Phase A - Baseline						
Sativex®	191[44]	51,3 (10,2)	134 (70,2)/ 57 (29,8)	5,93 (1,07)	14,19 (8,40)	7,79 (5,31)
Phase B - Baseline						
Sativex®	53	52,0 (9,9)	36 (67,9)/ 17 (32,1)	5,65 (1,16)	13,23 (7,90)	7,58 (5,09)
Placebo	53	50,1 (10,6)	35 (66,0)/ 18 (34)	5,90 (1,15)	14,28 (8,05)	8,32 (5,47)
GWSP0604						
Phase A - Baseline						
Sativex®	572	48,89 (9,63)	225 (39)/ 347 (61)	5,9 (1,42)	12,4 (7,66)	7,5 (5,86)
Phase B - Baseline						
Sativex®	124	49,13 (9,09)	72 (58,1)/ 52 (41,9)	6,05 (1,46)	13,31 (8,29)	8,60 (6,89)
Placebo	117	48,12 (9,59)	73 (62,4)/ 44 (37,6)	5,87 (1,44)	11,78 (7,38)	6,66 (5,40)
ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n: Anzahl der Patienten, die eingeschlossen wurden, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, w: weiblich, m: männlich Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie						

[44] Ein Patient, der in der Phase-A-Safety-Population enthalten ist (191 Patienten), hat die Phase A nicht begonnen (190 Patienten in Phase A, s. Flow-Chart in Abbildung 4-38).

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, Teil 2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**PPMS/SPMS/ RRMS/PRMS** n (%)	**DMT zur Zeit der Studie** n (%)	**Spastik auf der NRS** MW (±SD)	**Schmerz auf der NRS** MW (±SD)
SAVANT					
Phase A - Baseline					
Sativex®	191[45]	21 (11)/92 (48,2)/78 (40,8)/-	190 (99,5)	6,38 (1,24)	5,55 (1,99)
Phase B - Baseline					
Sativex®	53	7 (13,2)/21 (39,6)/25 (47,2)/-	53 (100)	6,89 (1,32)	6,04 (2,28)
Placebo	53	7 (13,2)/22 (41,5)/24 (45,3)/-	53 (100)	6,92 (1,33)	6,13 (2,22)
GWSP0604					
Phase A - Baseline					
Sativex®	572	112 (20)/280 (49)/167 (29)/13(2)	318 (56%)	6,8 (1,35)	-
Phase B - Baseline					
Sativex®	124	20 (16)/62 (50)/41 (33)/1(1)	72 (58 %)	3,87 (1,49)	-
Placebo	117	19 (16)/58 (50)/37 (32)/3 (3)	77 (66 %)	3,92 (1,55)	-

DMT, disease modifying therapy; ITT, Intention to treat; m, männlich, MW, Mittelwert; N, Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n, Anzahl der Patienten, die eingeschlossen wurden; PPMS, primär progrediente MS; PRMS, progressive relapsing MS; RRMS, relapsing-remitting MS; SD, Standardabweichung; SPMS, sekundär progrediente MS; w, weiblich

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

[45] Ein Patient, der in der Phase-A-Safety-Population enthalten ist (191 Patienten), hat die Phase A nicht begonnen (190 Patienten in Phase A, s. Flow-Chart in Abbildung 4-38).

Tabelle 4-15: Antispastische Medikation in der Vorgeschichte – Patienten aus SAVANT[46]

Behandlungshistorie		
SAVANT		
	Anzahl Patienten (%)	
	Phase A – Baseline, N = 191[47]	**Phase B – Baseline, N = 106**
Verwendete Wirkstoffe		
Baclofen	189 (99,0 %)	105 (99,1 %)
Tizanidin	170 (89,0 %)	93 (87,7 %)
Dantrolen	0	0
Andere zentral wirkende Substanzen	28 (14,6 %)	1 (0,9 %)
Oxazol-, Thiazin- und Triazinderivate	1 (0,5 %)	17 (15,9 %)
Andere Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Substanzen	1 (0,5 %)	1 (0,9 %)
Benzodiazepin-Derivate	16 (8,4 %)	10 (9,4 %)
Verwendete Wirkstoffkombinationen		
Baclofen und Tizanidin	148 (77,5 %)	79 (74,5 %)
Baclofen in Kombination mit einer anderen antispastisch wirkenden Substanz*	189 (99,0 %)	105 (99,1 %)
Tizanidin in Kombination mit einer antispastisch wirkenden Substanz**	170 (89,0 %)	93 (87,7 %)
Andere Kombinationen von anti-spastisch wirkenden Substanzen‡	0	0
* Baclofen + Tizanidin oder Baclofen + Dantolen oder Baclofen + andere oder Baclofen + Tizanidin + Dantrolen oder Baclofen + Tizanidin + Dantrolen + andere ** Tizanidin + Baclofen oder Tizanidin + Dantrolen oder Tizanidin + andere oder Tizanidin + Baclofen + Dantrolen oder Tizanidin + Baclofen + Dantrolen + andere ‡ Baclofen + Tizanidin + Dantrolen oder Baclofen + Tizanidin + Dantrolen + andere		

Bis auf einen Patienten erhielten alle in die Studie SAVANT eingeschlossenen Patienten – entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie – zum Zeitpunkt des Screenings eine optimierte antispastische Standardtherapie, die mindestens einen der Wirkstoffe Baclofen, Tizanidin und Dantrolen beinhaltete. Der Patient, der dieses Einschlusskriterium nicht erfüllte, wurde mit Tolperison behandelt; dieser Patient wurde nicht in die randomisierte Studienphase B eingeschlossen.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

[46] Die Vortherapie der Patienten, die in die Studie GWSP0604 eingeschlossen wurden, in bei der Beschreibung der Studie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 im Detail beschrieben.
[47] Ein Patient, der in der Phase-A-Safety-Population enthalten ist (191 Patienten), hat die Phase A nicht begonnen (190 Patienten in Phase A, s. Flow-Chart in Abbildung 4-38).

Im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sativex® (Extrakt aus *Cannabis sativa* L.) wurden mit SAVANT und GWSP0604 zwei relevante randomisierte kontrollierte Studien identifiziert.

4.3.1.2.1.1 SAVANT

Die Studie SAVANT wurde in Abstimmung mit dem G-BA konzipiert, um den Zusatznutzen von Sativex® nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung zu belegen. Es handelt sich um eine europäische, multizentrische Phase-IV-Studie. An eine einfachverblindete Phase A schließt sich nach einer Auswaschphase eine doppelblinde randomisierte Phase B an, in der Sativex® als Add-on-Therapie zu einer optimierten Standardtherapie untersucht wird. Sowohl das generelle Design der Studie als auch die Ein- und Ausschlusskriterien richten sich nach den Festlegungen des G-BA.

In den Ein- und Ausschlusskriterien wurde entsprechend der Forderung des G-BA als Kriterium berücksichtigt, dass die vorherige Arzneimitteltherapie mindestens zwei andere antispastische Arzneimittel enthalten hat, die unzureichend gewirkt haben [1-3], obwohl dies in der Fachinformation zu Sativex® nicht vorgeschrieben ist [4]. Des Weiteren ist eine über die Vortherapie hinausgehende Optimierung der antispastischen Begleittherapie (Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen) während der randomisierten kontrollierten Studienphase (Phase B) explizit vorgesehen. Die Anpassung erfolgt nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten, so dass der Versorgungsalltag der Patienten bestmöglich abgebildet wird. Zusätzlich wird damit auch den Unsicherheiten begegnet, die für den G-BA zum Beschluss 2012 bestanden haben. Um den tatsächlichen Effekt von Sativex® bestmöglich abzubilden, wurde zwischen den Phasen A und B zudem eine Auswaschphase („Wash-out“) vorgenommen. Die Dauer der Auswaschphase sollte so kurz wie möglich, aber so lang wie nötig, gehalten werden und war individuell unterschiedlich minimal eine Woche und maximal vier Wochen lang. In Phase B wurden nur die Patienten eingeschlossen, bei denen der NRS-Wert in der Auswaschphase wieder auf mindestens 80 % des Baseline-Wertes angestiegen ist. Sowohl zu Beginn der Phase A als auch zu Beginn der Phase B wurde den Patienten eine langsame Auftitration der Studienmedikation empfohlen bis die individuell optimale Dosis erreicht war (entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation entspricht die maximale Dosis 12 Sprühstößen pro Tag). Das Studiendesign ist in der folgenden Abbildung 4-3 dargestellt.

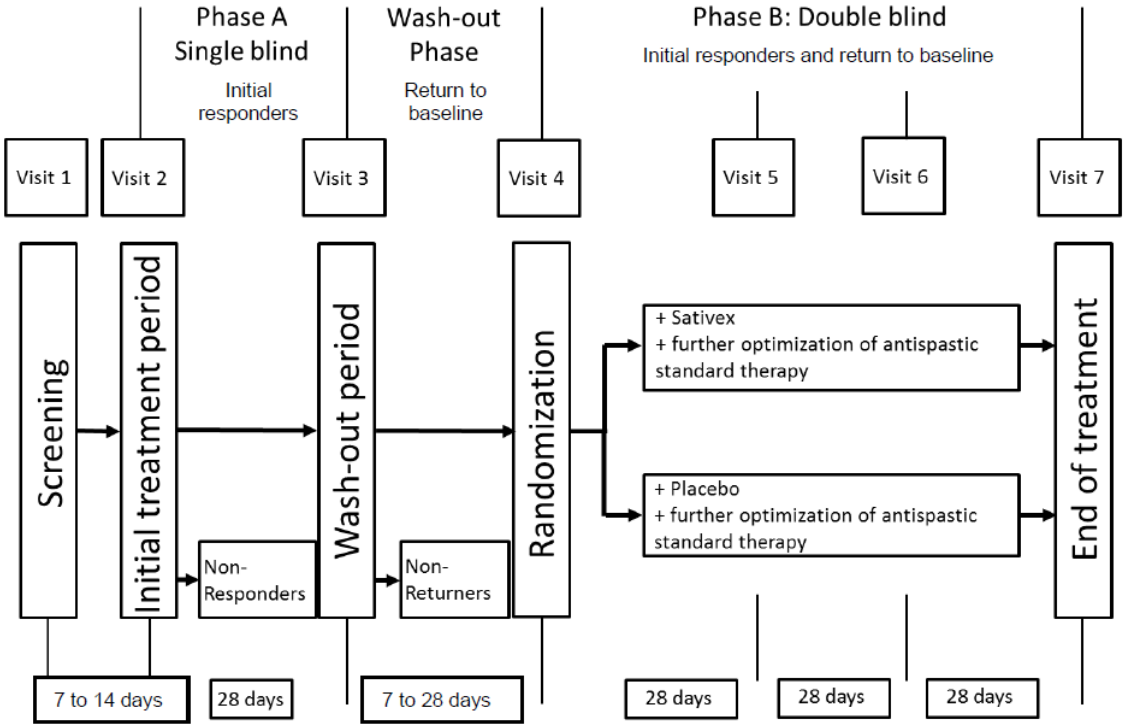


Abbildung 4-3: Übersicht über das Studiendesign

Phase A der Studie wird einfach verblindet durchgeführt, d. h. die Patienten sind nicht darüber aufgeklärt, ob sie mit Sativex® oder mit einem Placebo-Spray behandelt werden.

Die Baseline-Charakteristika sind zwischen den beiden Patientenpopulationen gut ausgeglichen. Insgesamt waren hauptsächlich Patienten mit schubförmig-remittierender MS (46,2 %) und sekundär progredienter MS (40,2 %) eingeschlossen, 13,2 % der Patienten waren mit primär progredienter MS diagnostiziert. Die Studienpopulation umfasst Patienten mit wesentlicher Behinderung (EDSS von im Mittel 5,65 (Sativex®-Gruppe) und 5,90 (Placebo-Gruppe). Der Grad der Spastik ist mit einem mittleren NRS-Score von 6,4 (Baseline-Phase A) als mittelschwer bis schwer zu bezeichnen. Seit der Diagnose MS sind ca. 14 Jahre vergangen (im Mittel 13,2 Jahre in der Sativex®-Gruppe und 14,3 Jahre in der Placebo-Gruppe). Die Zeit seit der Diagnose und das Ausmaß der Behinderung passen vom klinischen Bild zusammen (s. Beschreibung der Erkrankung in Modul 3.2). Seit ungefähr acht Jahren leiden die Patienten der Studienpopulation an spastischen Symptomen, der therapeutische Bedarf für diese Population ist als extrem hoch einzuschätzen.

Zwei Drittel der Patienten sind weiblichen und ein Drittel männlichen Geschlechts. Dies entspricht dem Geschlechterverhältnis der MS-Patienten in Deutschland (s. Modul 3). Im Mittel sind die Patienten knapp über 50 Jahre alt. Da es sich bei der MS um eine Erkrankung handelt, die in der Regel im jungen Erwachsenenalter (zwischen 20 und 40 Jahren) diagnostiziert wird, ist ein Alter von ca. 50 Jahren nach einer Erkrankungsdauer von 14 Jahren ein Alter, das mit der deutschen Versorgungsrealität gut übereinstimmt.

Die Studienzentren befanden sich nur in Europa und es wurden Patienten kaukasischer Herkunft in die Studie eingeschlossen. Somit entsprachen die Patientenpopulationen den bereits beschriebenen Regionen, die mit einer hohen Prävalenz von MS in Zusammenhang stehen (Zentral- und Nordeuropa, Kanada und nördliche Regionen der USA sowie südlichen Teile von Australien), wodurch sich die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

4.3.1.2.1.2 GWSP0604

Die Studie GWSP0604 bildet die Grundlage für den G-BA-Beschluss von 2012 über einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen [1, 2]. Der zuerkannte Zusatznutzen basiert auf den positiven Aspekten im Bereich Morbidität (Tabelle 4-14).

Tabelle 4-16: Auswahl von Ergebnissen, die im G-BA-Beschluss dargestellt sind (Morbiditätsendpunkte) [1]

Endpunkt	**Gruppendifferenz bzw. Odds Ratio [95%-KI]**	**p-Wert**
Absolute Veränderung des Grades der Spastik (NRS-Score)	-0,84 [-1,29; -0,4]	0,0002
Anzahl Patienten mit einem klinisch relevanten Rückgang der Schwere der Spastik (mind. 30 %)	2,73 [1,59; 4,69]	0,0003
Anzahl Spastiken pro Tag	-2,53 [-4,27; -0,79]	0,004
Schlafstörung durch Spastik (NRS)	-0,88 [-1,25; -0,51]	< 0,001
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)	1,84 [0,02; 3,66]	0,0479
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung		
SGIC (Patienten)	1,703 [1,075; 2,698]	0,0234
CGIC (betreuende Person)	2,40 [1,29; 4,44]	0,0053
PGIC (Arzt)	1,958 [1,232; 3,112]	0,0045
Gehfähigkeit-Änderung (10 m-Gehstreckentest)	-3,34[48] [-6,95; -0,26]	0,0687

Auf Basis der in Tabelle 4-14 dargestellten Ergebnisse leitete der G-BA einen Zusatznutzen ab. Eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde nicht vorgenommen: „Im Hinblick auf die Dimension Nebenwirkungen […] ergeben sich aus der Dossierbewertung keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den Extrakt aus Cannabis Sativa L. folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabidnol und Cannabidiol), die eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen“ [2].

[48] Aufgrund unterschiedlich durchgeführter Rundungen, findet sich in den verschiedenen Dokumenten sowohl der Wert -3,34 als auch der Wert -3,35.

Die Befristung der ersten Nutzenbewertung von Sativex® begründete der G-BA vor allem auf die Unsicherheit, wie groß der Patientenanteil ist, der bereits vor Studienbeginn eine Optimierung der Standardtherapie erfahren hat und für wie viele Patienten im Verlauf der Studie GWSP0604 folglich eine weitere Optimierung möglich gewesen wäre. Nach Angaben des G-BA in den tragenden Gründen ist eine optimierte Standardtherapie „die bestmögliche, auf den Patienten bezogene Arzneimitteltherapie im Rahmen der Zulassung. So müssen z. B. Dosierungen optimal auf die Patienten eingestellt werden (ausgereizt), sodass bei maximalem Wirkungseffekt möglichst geringe Nebenwirkungen auftreten [2]". Laut G-BA wurde mit den zum Dossier 2012 vorgelegten Daten nicht eindeutig belegt, „wie groß der Anteil der Patientenpopulation an der gesamten Studienpopulation ist, deren antispastische therapeutische Optimierungsmöglichkeiten, auch unter Berücksichtigung der mindestens zwei durchgeführten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin, tatsächlich ausgeschöpft sind" [2]. Um diesen geforderten Beleg zu erbringen, wurden weitere (post-hoc) Analysen der Studie GWSP0604 durchgeführt, die im Folgenden diskutiert werden.

Therapieoptimierung

Anhand der folgenden Darstellungen wird gezeigt, dass über 80 % der Patienten aufgrund der Studieneinschlusskriterien, der Dokumentation und der Einschätzung des Facharztes bereits zum Screening-Zeitpunkt eine optimierte antispastische Therapie erhalten haben und eine weitere Therapieoptimierung innerhalb der Studiendauer weder medizinisch noch nach Angaben der Fachinformationen von Baclofen, Tizanidin und Dantrolen angemessen war.

Die Einschlusskriterien der Studie GWSP0604 setzen voraus, dass bei eingeschlossenen Patienten eine mittelschwere bis schwere Spastik aufgrund von MS vorliegt, die auf eine medikamentöse Therapie unzureichend angesprochen haben und der Patient derzeit ein stabiles Therapieregime über mindestens vier Wochen erhält. Das stabile Therapieregime behielt der Patient während der Studie möglichst bei, es sei denn, die medizinische Situation verlangte eine Anpassung. Auch weitere Begleitmedikationen, die möglicherweise einen Einfluss auf die Spastik haben, mussten über die Studiendauer konstant gehalten werden. Auch hier galt: Es sei denn, die medizinische Situation machte eine Therapieanpassung erforderlich.

Für die Analyse und anschließende Darstellung der Therapieoptimierung wurden zunächst die Patientendaten der Studie GWSP0604 über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten vor dem Zeitpunkt des Screenings gesichtet und folgende Informationen zur Operationalisierung der Therapieoptimierung analysiert. Kennzeichen der Optimierung waren:

- Änderung der Dosis der antispastischen Medikation UND/ODER
- Änderung der Medikation (Austausch und/oder Zusatz) UND
- Beibehaltung einer stabilen antispastische Medikation für mindestens 6 Monate

Die Operationalisierung der Optimierung richtet sich u. a. nach den vom IQWiG angelegten Kriterien, wonach eine Optimierung als „Änderung der Dosis, der Art und/oder der Anzahl

der eingesetzten Medikamente erfolgen“ kann [7]. Die Patienten mussten mindestens 6 Monate mit einer antispastischen Medikation behandelt sein, damit eine Einstellung mit den jeweiligen Medikamenten als abgeschlossen betrachtet werden konnte. Somit ist sichergestellt, dass die Titrationen und Beurteilungszeiträume ausreichend lang waren, um den Patienten auf den jeweiligen Wirkstoff einzustellen und die Dosis zu optimieren.

Diese Auswertung hinsichtlich einer Therapieoptimierung nach den genannten Kriterien wurde für 3 verschiedene Patientenpopulationen vorgenommen:

1. ITT-Population

   Die ITT-Population der Studie GWSP0604 umfasst alle randomisierten Patienten, n = 241, die in der Studie untersucht worden sind. Die ITT-Population wurde vom G-BA 2012 zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

2. PAT ≥ 2 Vortherapien

   Die Patientenpopulation PAT ≥ 2 Vortherapien ist definiert als die Patienten aus der ITT-Population mit mindestens zwei dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen. 57 Patienten der Studie GWSP0604 entsprechen dieser Definition.

3. PAT ≥ 1 Vortherapien

   Die Patientenpopulation PAT ≥ 1 Vortherapien ist definiert als die Patienten aus der ITT-Population mit mindestens einer dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen. 162 Patienten der Studie GWSP0604 entsprechen dieser Definition.

Die ITT-Population der Studie GWSP0604 entspricht der Population, für die die Studie zum konfirmatorischen Nachweis eines Behandlungseffektes „gepowert“ war und bildet gleichzeitig die Basis für den bereits zuerkannten Zusatznutzen von Sativex®. Für die Subpopulationen ergibt sich daraus regelhaft ein Verlust der statistischen Power, die dazu beitragen kann, dass die Ergebnisse nicht durchgehend das prädefinierte Signifikanzniveau einhalten. Die primäre Analyse mit der höchsten Aussagesicherheit ist nach wie vor die Analyse der ITT-Population. Die patientenrelevanten Endpunkte werden für die beiden weiteren Populationen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich analysiert (Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.3.2.2.2) um die von Seiten des G-BA bestehenden Unsicherheiten auszuräumen. Nach Ansicht des G-BA sollte der Nachweis der antispastischen Therapie-Optimierung „auch unter Berücksichtigung der mindestens zwei durchgeführten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin“ [2] erfolgen.

Tabelle 4-17 stellt die Patienten der ITT-Population aufgeteilt entsprechend ihrer Vortherapie und ihrer derzeitigen Therapie dar.

Tabelle 4-17: Demografische Darstellung der derzeitigen und vorherigen antispastischen Arzneimitteltherapie der Patienten aus der Studie GWSP0604

Derzeitige Therapie / **Vorherige Therapie**	Baclofen (B), Tizanidin (T), Dantrolen (D)	Eine andere antispastische Medikation*	Keine derzeitige antispastische Medikation	**Total**
Vorheriger Therapieversuch mit B, T, D	**57**[1]	**29**	**32**	**118**
Vorheriger Therapieversuch mit einer anderen antispastischen Medikation*	**55**	3	4	62
Kein vorheriger Therapieversuch	**50**	6	5	61
Total	**162**[2]	38	41	**241**[3]

* Eine andere antispastische Medikation: Gabapentin, Benzodiazepin, Botox, Tolperison

[1] PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

[2] PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

[3]ITT: Intention to treat Population der Studie GWSP0604.

Insgesamt hatten 223 Patienten (92 %) bis zu dem Zeitpunkt des Screenings eine Therapie mit Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen erhalten, von denen aber 32 Patienten zum Zeitpunkt des Screenings keine antispastische Medikation mehr nahmen. 55 Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Screenings Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen und hatten einen vorherigen Therapieversuch mit einer anderen antispastischen Medikation (Gabapentin, Benzodiazepam, Botulinum-Toxin, Tolperison). 50 Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Screenings Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen, hatten aber keinen vorherigen Therapieversuch. 41 Patienten hatten zum Screening-Zeitpunkt keine antispastische Arzneimitteltherapie und können nicht als optimiert eingestellt betrachtet werden. Des Weiteren hatten 4 Patienten Baclofen als ersten Therapieversuch in einem Zeitraum von weniger als 6 Monaten erhalten, so dass insgesamt 45 Patienten bzgl. ihrer antispastischen Medikation als nicht-optimiert eingestellt eingestuft wurden. 196 Patienten, also 81,3 % der ITT-Population, werden hingegen als bereits therapie-optimiert betrachtet.

Eine genauere Darstellung der Therapiemuster im Vorfeld der Studie GWSP0604 unter Berücksichtigung der definierten Studienpopulationen wird in der folgenden Tabelle 4-18 vorgenommen.

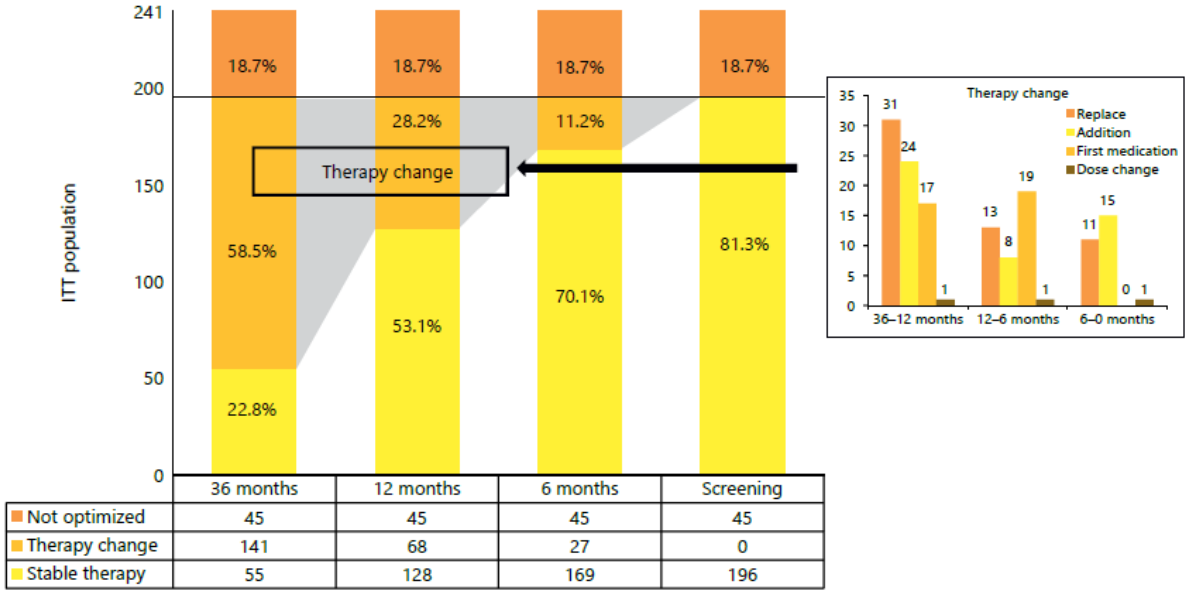
Tabelle 4-18: Anzahl der Patienten mit dokumentierter Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen in den letzten 6, 12 oder 36 Monaten vor dem Studieneinschluss.

Gruppe N	Konstante Arzneimitteltherapie innerhalb der letzten 6, 12 und 36 Monate vor dem Studienbeginn									Änderung der antispastischen Medikation innerhalb der letzten 36 Monate vor dem Studienbeginn				
	6 Monate			12 Monate			36 Monate				Erste Med.	Wechsel	Zugabe	Dosis
	T	M	K	T	M	K	T	M	K	T				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
GWSP0604														
ITT														
Sativex® 124	87 (70,2)	53 (42,7)	34 (27,4)	68 (54,8)	41 (33,1)	27 (21,8)	28 (22,6)	17 (13,7)	11 (8,9)	71 (57,3)	19 (15,3)	29 (23,4)	23 (18,5)	0 (0,0)
Placebo 117	82 (70,1)	56 (47,9)	26 (22,2)	60 (51,3)	39 (33,3)	21 (17,9)	27 (23,1)	20 (17,1)	7 (6,0)	70 (59,8)	17 (14,5)	26 (22,2)	24 (20,5)	3 (2,6)
PAT ≥ 2 VT														
Sativex® 28	24 (85,7)	15 (53,6)	9 (32,1)	19 (67,9)	13 (46,4)	6 (21,4)	7 (25,0)	5 (17,9)	2 (7,1)	21 (75,0)	0 (0,0)	12 (42,9)	9 (32,1)	0 (0,0)
Placebo 29	23 (79,3)	15 (51,7)	8 (27,6)	17 (58,6)	10 (34,5)	7 (24,1)	7 (24,1)	4 (13,8)	3 (10,3)	22 (75,9)	0 (0,0)	12 (41,4)	9 (31,0)	1 (3,4)
PAT ≥ 1 VT														
Sativex® 79	68 (86,1)	40 (50,6)	28 (35,4)	52 (65,8)	31 (39,2)	21 (26,6)	24 (30,4)	16 (20,3)	8 (10,1)	52 (65,8)	15 (19,0)	16 (20,3)	21 (26,6)	0 (0,0)
Placebo 83	67 (80,7)	45 (54,2)	22 (26,5)	48 (57,8)	30 (36,1)	18 (21,7)	22 (26,5)	15 (18,1)	7 (8,4)	60 (72,3)	16 (19,3)	20 (24,1)	21 (25,3)	3 (3,6)

N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n: Anzahl der Patienten, die eingeschlossen wurden, T: Total, M: Monotherapie mit Baclofen, Tizanidin, Dantrolen, K: Kombinationstherapie mit Baclofen, Tizanidin und Dantrolen, Erste Med.: Erste Medikation, Wechsel: Medikationswechsel, Zugabe: Zugabe einer weiteren Medikation, Dosis: Dosisänderung; ITT = Intention to treat

PAT ≥ 2 VT = Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

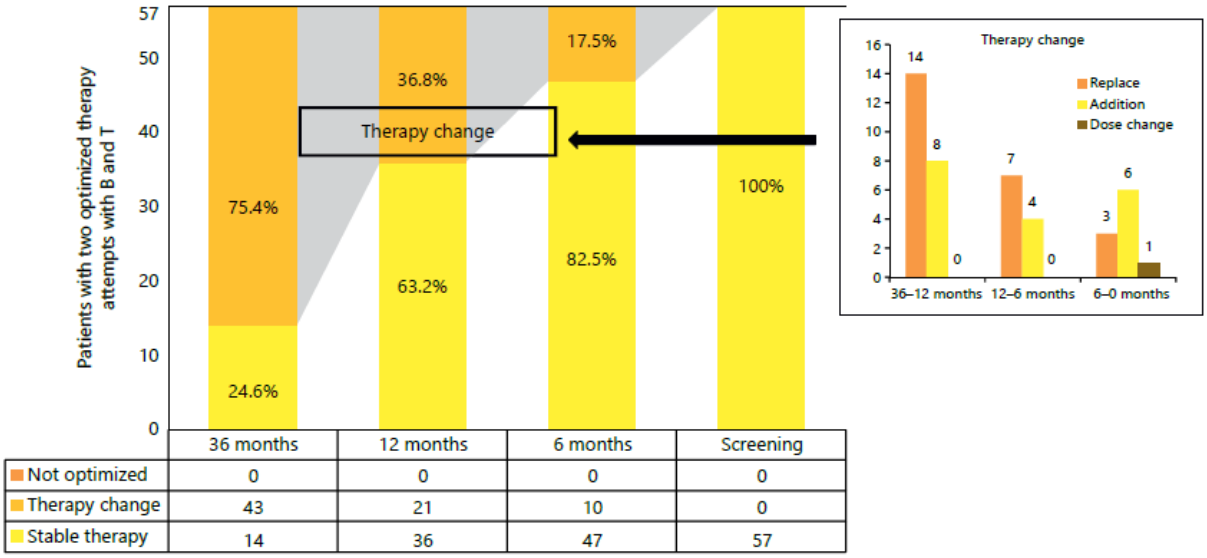
PAT ≥ 1 VT = Patienten aus der ITT-Population mit mindestens1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.



	36 months	12 months	6 months	Screening
Not optimized	45	45	45	45
Therapy change	141	68	27	0
Stable therapy	55	128	169	196

Abbildung 4-4: Schematische Darstellung der Therapieoptimierung in der ITT-Population vor dem Zeitpunkt Screening GWSP0604 aus [58]

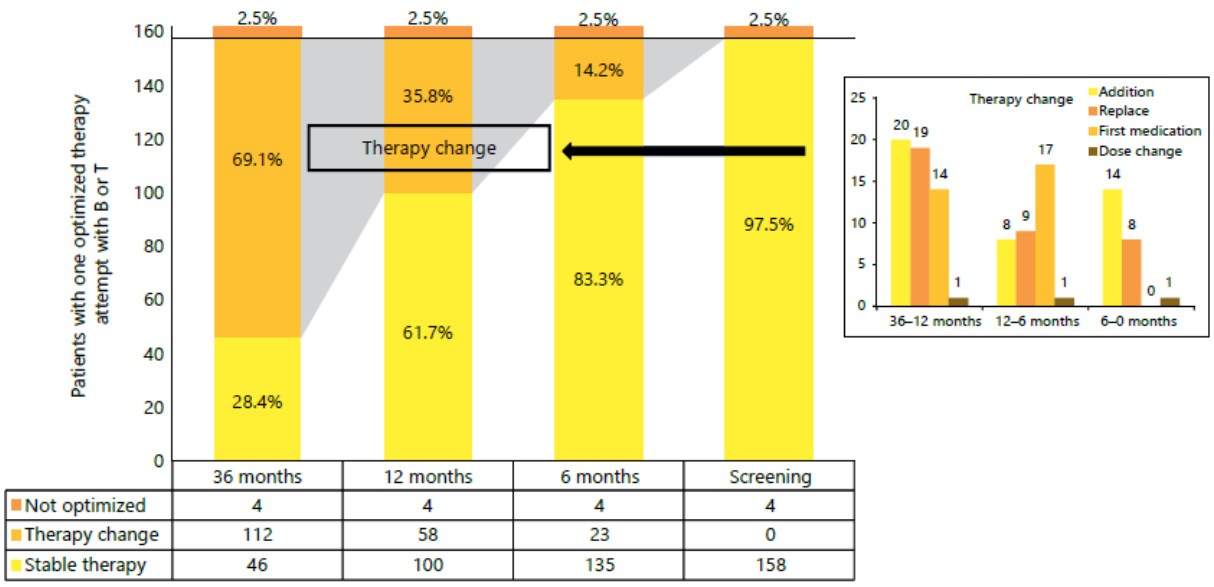
In Abbildung 4-4 ist dargestellt, wie die antispastische Vortherapie Baclofen, Tizanidin und Dantrolen in den 36 Monaten vor Studieneinschluss bei den Patienten der ITT-Population verändert wurde, die eine Optimierung ihrer Therapie nach den oben genannten Kriterien erfahren hatten (n = 196). Bei 55 Patienten (22,8 %) blieb die antispastische Vortherapie über die gesamten 36 Monate stabil. Bei 141 Patienten (58,5 %) war eine Anpassung der Medikation durch Veränderung der Medikation (Medikamenten- oder Dosiswechsel) notwendig. Im Zeitraum der letzten 12 und 6 Monate vor Studieneinschluss war eine Optimierung der antispastischen Medikation nur noch bei 68 (28,2 %) bzw. 27 (11,2 %) Patienten notwendig, während bei 128 (53,1 %) bzw. 169 (70,1 %) Patienten keine weitere Anpassung der antispastischen Vortherapie notwendig war. Dies zeigt auch, dass ein Wechsel des antispastischen Therapieregimes mit zunehmender Behandlungsdauer immer seltener durchgeführt wurde, weil die bestmögliche Einstellung der Patienten mit den verfügbaren Medikamenten bereits erreicht war.



	36 months	12 months	6 months	Screening
Not optimized	0	0	0	0
Therapy change	43	21	10	0
Stable therapy	14	36	47	57

Abbildung 4-5: Schematische Darstellung der Therapieoptimierung in der Patientenpopulation PAT ≥ 2VT vor dem Zeitpunkt Screening GWSP0604 als [58]

In Abbildung 4-5 ist dargestellt, wie die antispastische Vortherapie Baclofen, Tizanidin und Dantrolen in den 36 Monaten vor Studieneinschluss bei den Patienten der PAT ≥ 2VT-Population verändert wurde, die eine Optimierung ihrer Therapie nach den oben genannten Kriterien erfahren hatten (n = 57). Bei 14 Patienten (24,6 %) blieb die antispastische Vortherapie über die gesamten 36 Monate vor Studieneinschluss stabil. Bei 43 Patienten (75,4 %) war eine Anpassung der Medikation durch Veränderung der Medikation (Medikamenten- oder Dosiswechsel) notwendig. Im Zeitraum der letzten 12 und 6 Monate vor Studieneinschluss war eine Optimierung der antispastischen Vortherapie nur noch bei 21 (36,8 %) bzw. 10 (17,5 %) Patienten notwendig, während bei 36 (63,2 %) bzw. 47 (82,5 %) Patienten keine weitere Anpassung der antispastischen Vortherapie notwendig war. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns hatten alle 57 Patienten der PAT ≥ 2VT eine stabile Medikation und waren in ihrer antispastischen Therapie optimiert eingestellt.



	36 months	12 months	6 months	Screening
Not optimized	4	4	4	4
Therapy change	112	58	23	0
Stable therapy	46	100	135	158

Abbildung 4-6: Schematische Darstellung der Therapieoptimierung in der Patientenpopulation PAT ≥ 1VT vor dem Zeitpunkt Screening GWSP0604 aus [58]

In Abbildung 4-6 ist dargestellt, wie die antispastische Vortherapie Baclofen, Tizanidin und Dantrolen in den 36 Monaten vor Studieneinschluss bei den Patienten der PAT ≥ 1VT-Population verändert wurde, die eine Optimierung ihrer Therapie nach den oben genannten Kriterien erfahren hatten (n = 158). Bei 46 Patienten (28,4 %) blieb die antispastische Vortherapie über die gesamten 36 Monate stabil. Bei 112 Patienten (69,1 %) war eine Anpassung der Medikation durch Veränderung der Medikation (Medikamenten- oder Dosiswechsel) notwendig. Im Zeitraum der letzten 12 und 6 Monate vor Studieneinschluss war eine Optimierung der antispastischen Vortherapie nur noch bei 58 (35,8 %) bzw. 23 (14,2 %) Patienten notwendig, während bei 100 (61,7 %) bzw. 135 (83,3 %) Patienten keine weitere Anpassung der antispastischen Vortherapie notwendig war.

Tabelle 4-19: Tabellarische Darstellung der Therapieveränderung im Optimierungsprozess vor dem Zeitpunkt des Screenings

Population	**Zeitraum vor Screening**		
	36 – 12 Monate n (%)	**12 – 6 Monate n (%)**	**6 – 0 Monate n (%)**
GWSP0604			
ITT			
Zugabe	24 (32,9)	8 (19,5)	15 (55,6)
Dosisänderung	1 (1,4)	1 (2,4)	1 (3,7)
Wechsel	31 (42,5)	13 (31,7)	11 (40,7)
Erste Medikation	17 (23,3)	19 (46,3)	0 (0,0)
Summe	73 (100)	41 (100)	27 (100)

Population	Zeitraum vor Screening		
	36 – 12 Monate n (%)	12 – 6 Monate n (%)	6 – 0 Monate n (%)
PAT ≥ 2 VT			
Zugabe	8 (36,4)	4 (36,4)	6 (60,0)
Dosisänderung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Wechsel	14 (63,6)	7 (63,6)	3 (30,0)
Erste Medikation	-	-	-
Summe	22 (100)	11 (100)	10 (100)
PAT ≥ 1 VT			
Zugabe	20 (37,0)	8 (22,9)	14 (60,9)
Dosisänderung	1 (1,9)	1 (2,9)	1 (4,3)
Wechsel	19 (35,2)	9 (25,7)	8 (34,8)
Erste Medikation	14 (25,9)	17 (48,6)	0 (0,0)
Summe	54 (100)	35 (100)	23 (100)

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

ITT: Intention to treat Population der GWSP0604.

Zum Zeitpunkt des Screenings hatten 153 Patienten (63,5 %) zwei oder mehr antispastische Therapieversuche. In den meisten Fällen (98%) waren Baclofen oder/und Tizanidin in der antispastischen Therapie involviert. Von 41 Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschluss keine antispastische Therapie erhielten, wurden 36 Patienten (88%) in der Vergangenheit mit Baclofen oder/und Tizanidin behandelt.

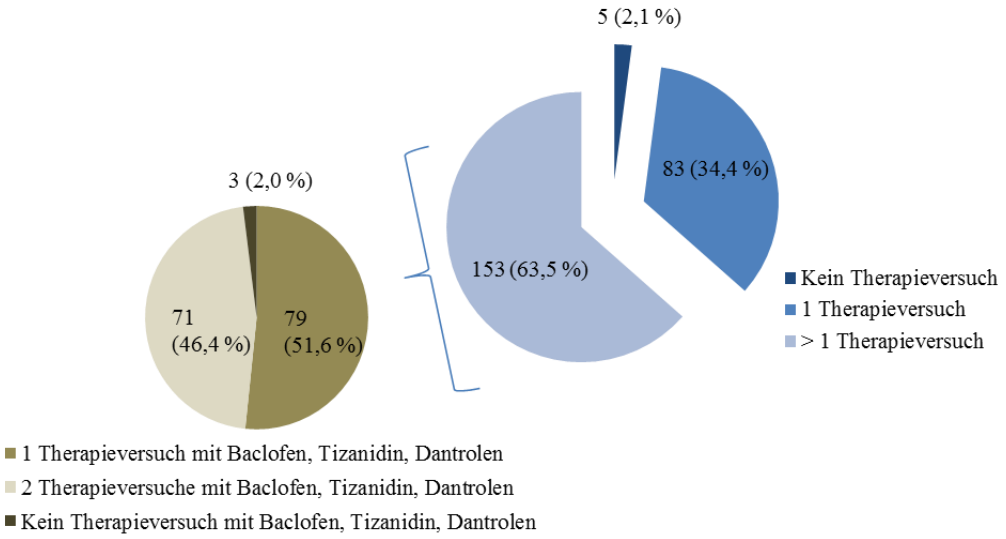


Abbildung 4-7: Schematische Darstellung der Therapieoptimierung in der ITT-Population vor dem Zeitpunkt Screening GWSP0604

196 der in die Studie GWSP0604 eingeschlossenen Patienten (81,3 %) waren zum Zeitpunkt des Screenings bestmöglich auf ihre antispastische Medikation eingestellt und ihre Therapie war zu dem Zeitpunkt nicht mehr weiter optimierbar. Von diesen optimiert behandelten Patienten wurden 57 Patienten mit zwei verschiedenen Antispastika (Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen) vortherapiert (PAT ≥ 2VT). 162 Patienten erhielten mindestens 1 dieser Medikamente (PAT ≥ 1VT).

Es konnte gezeigt werden, dass der Optimierungsprozess bei über 80 % der ITT-Population bereits vor dem Screening stattgefunden hat, obwohl das IQWiG eine solche Optimierung „in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Bandbreite an Optimierungsmöglichkeiten“ als „unrealistisch“ einstufte [7]. Im Gegensatz zur Einschätzung des Instituts stehen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik nicht ausreichend Therapieoptionen zur Verfügung und es handelt sich um ein schwer beherrschbares Symptom, das mit den klassischen antispastischen Wirkstoffen wie z. B. Baclofen und Tizanidin bei vielen Patienten nicht adäquat behandelt werden kann. Dies hat zur Folge, dass ein Teil der Patienten trotz klarer Indikation nicht medikamentös behandelt wird bzw. wurde [48].

Neben der Unklarheit in Bezug auf den Optimierungsprozess im Vorfeld der Studie bemängelte das IQWiG 2012 zudem, dass eine weitere Optimierung im Verlauf der Studie nicht explizit vorgesehen war und damit die zweckmäßige Vergleichstherapie im Kontrollarm nicht umgesetzt gewesen sei [7]. Auf der anderen Seite war in der Studie GWSP0604 eine Anpassung der antispastischen Medikation bei medizinischer Indikation nicht ausgeschlossen.

Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung haben sechs Patienten eine Therapieoptimierung in Form einer Dosisänderung, eines Medikamentenwechsels oder durch Zugabe eines weiteren Medikamentes erfahren. Dies ist in der folgenden Tabelle 4-20 dargestellt. Entsprechend der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie war eine weitere Optimierung der

zugrundeliegenden Standardtherapie für jeden Patienten in der Studie GWSP0604 möglich, sofern ein medizinischer Bedarf für eine solche Optimierung vorlag.

Tabelle 4-20: Optimierungsprozess von 6 Patienten aus der Studie GWSP0604 während des Studienverlaufs

Patient	Interventionsarm	Optimierung	Begründung
1	Placebo	Dosiserhöhung von Baclofen	Verschlechterung der Symptome. Zur Verringerung der Spastik
2	Placebo	Zugabe von Tetrazepam	Zervikale Kontraktur. Zur Verringerung der Spastik
3	Sativex®	Änderung der Begleitmedikation	Verschlechterung der Symptome. Zur Verringerung der Spastik
4	Sativex®	Dosisverringerung von Baclofen	Verringerung der Spastik
5	Placebo	Dosiserhöhung von Clonazepam	Nicht verfügbar
6	Sativex®	Änderung der Baclofen-Dosis	Verletzung des Muskels in der linken Leistengegend, die zu erhöhten Rückenschmerzen führte. Es wurde keine Verbesserung beobachtet

Fazit

Die zusätzlichen Auswertungen der Studie GWSP0604 sind geeignet, die Unsicherheiten, die in Bezug auf die Therapieoptimierung bestanden haben, auszuräumen. Es besteht dementsprechend mehr als nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da die Aussagesicherheit als hoch einzustufen ist.

Anmerkung: Die Studie GWSP0604 ist ein sogenannte „Enriched Design Study (EDS)“, in der in die randomisierte kontrollierte Studienphase B nur Patienten mit einem Ansprechen in einer vorgeschalteten Studienphase A eingeschlossen werden, so wie es auch in der Fachinformation von Sativex® vorgesehen ist [4]. In EDS ohne zwischengeschaltete Wash-Out Phase sind jedoch weitere Verbesserungen und damit ein deutlicher Effekt im Vergleich zu Placebo schwer zu zeigen [66]. Carry-over- und andere Effekte können das Ergebnis abschwächen bzw. den Placebo-Effekt in der RCT erhöhen [66].

In Abstimmung mit dem G-BA wurde daher die neue Studie SAVANT durchgeführt, die nach der Studienphase A, die eine EDS beinhaltet, eine zusätzliche Auswaschphase ergänzt und somit vom Design geeignet ist, den beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit hoher Aussagesicherheit zu zeigen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
GWSP0604	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Studie SAVANT als auch die Studie GWSP0604 wurde in der randomisierten, kontrollierten Phase (Phase B) doppelblind durchgeführt. Lediglich in der Run-in-Phase, in der alle Patienten Sativex® erhielten, waren die Studien einfach verblindet (Verblindung der Patienten). Die Randomisierung erfolgte durch Personen, die nicht direkt an der Studiendurchführung beteiligt waren. Die Randomisierungssequenz wurde über die Studie hinweg geheim gehalten, Verum (Sativex®) und Placebo waren in Aussehen und Geschmack vergleichbar. Die statistischen Analysen wurden wie geplant durchgeführt und alle Ergebnisse wurden vollständig im Clinical Study Report (CSR) dargestellt. Insgesamt ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für beide Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	SAVANT	GWSP0604
Mortalität	Todesfälle werden im Rahmen von unerwünschten Ereignissen betrachtet.	
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik[49] (NRS-Responder)	ja	ja
Absolute Veränderung des Grades der Spastik[50] (NRS)	ja	ja
Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag	ja	ja[51]
Modified Ashworth Scale (MAS)	ja	ja
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)	ja	ja
Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)	ja	nein
Absolute Veränderung des Motricity Index	nein	ja
Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)	ja	ja
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)	ja	ja
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)	ja	ja
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC)	nein	ja
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)	ja	ja
Gesundheitszustand (EQ-5D)	nein	ja
EDSS-Änderung	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)	ja	ja

[49] Sowohl 30 % (klinisch relevante Verbesserung, CID) als auch 18 % (minimal klinisch relevante Verbesserung, MCID)
[50] = Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS
[51] In der Studien GWSP0604 wurde ausschließlich die Anzahl, nicht aber die Schwere der Spasmen erfasst.

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Mortalität wurde in den bewertungsrelevanten Studien SAVANT und GWSP0604 nicht als eigener Endpunkt erhoben. Die randomisierte Studienphase der beiden Studien beträgt jeweils 12 Wochen. Eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung MS ist in diesem Zeitraum nicht zu erwarten. Von einem erhöhten Mortalitätsrisiko aufgrund der Studienmedikation ist ebenfalls nicht auszugehen. Dementsprechend werden Todesfälle als schwerwiegende unerwünschter Ereignisse dokumentiert und unter „Sicherheit/ Verträglichkeit“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.16) diskutiert. Todesfälle sind in der Studie SAVANT nicht aufgetreten. In der Studie GWSP0604 sind zwei Patienten verstorben, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde nicht vermutet.

4.3.1.3.1.2 Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen

(z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Anzahl Patienten mit klinisch relevantem Rückgang des Grads der Spastik (NRS-Responder)“

Studie	Operationalisierung
Der Grad der Spastik wurde von den Patienten anhand einer 11-stufigen Numeric Rating Scale (NRS, numerische Rangskala) über die gesamte Studiendauer im elektronischen Tagebuch (SAVANT) bzw. via IVRS (GWSP0604) täglich vor dem Schlafengehen dokumentiert. Die Patienten wurden gefragt: „Bitte geben Sie auf einer Skala von 0 bis 10 den Schweregrad Ihrer Spastik innerhalb der letzten 24 Stunden an.“ (0 = keine Spastik, 10 = schlimmstmögliche Spastik). Eine Abnahme der Punktzahl auf der numerischen Rangskala bedeutet eine Verbesserung des Grades der Spastik für den Patienten. Der Unterschied zwischen Spastik und Spasmen wurde jedem einzelnen Patienten vom Arzt erklärt. Die Verbesserung der Schwere der Spastik wurde am Therapieende patientenbezogen analysiert als Rückgang um mindestens ≥ 18 % (MCID) und ≥ 30 % (CID) auf der NRS: • Erstes Responsekriterium: Eine Verbesserung von ≥ 30 % → Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung • Zweites Responsekriterium: Eine Verbesserung von ≥ 18 % → Patienten mit minimal klinisch relevanter Verbesserung • Drittes Responsekriterium: Eine Verbesserung von ≥ 50 % (Zusatzauswertung)	
SAVANT	Der primäre Endpunkt der Studie SAVANT ist der Anteil an Respondern mit einer mindestens 30%igen Verbesserung ihres NRS-Scores nach 12 Wochen Behandlung in der randomisierten Behandlungsphase. Als sekundärer Endpunkt wurde für den gleichen Zeitraum der Anteil an Patienten mit einer minimalen klinisch relevanten Verbesserung (mindestens 18%) analysiert. Die primäre Analyse des Endpunkts (30%-Response-Kriterium) ist eine logistische Regression mit Ersetzung der fehlenden Werte durch LOCF (last observation carried forward). LOCF: Für Patienten mit einem fehlenden NRS-Wert zu Woche 12 wird der letzte Zeitabschnitt mit 7 aufeinander folgenden Tagen mit mindestens 4 Bewertungen herangezogen und ein wöchentlicher Mittelwert gebildet. Es wird für eine Woche kein Mittelwert gebildet, wenn mehr als drei Werte des Patienten für die entsprechende Woche fehlen. Die Sensitivitätsanalyse für die Ersetzung der fehlenden Werte ist durch GLMM (generalized linear mixed model) durchgeführt worden. Der sekundäre Endpunkt (18%-Response-Kriterium) wird über ein GLMM analysiert. Posthoc wurde auch eine 50%ige Verbesserung als Response-Kriterium gewählt, da eine entsprechende Analyse in der Studie GWSP0604 enthalten war und im G-BA-Beschluss von 2012 dargestellt ist [2], es handelt sich jedoch nicht um eine validiertes Response-Kriterium.

	Die zusätzliche Auswertung mit einer 50%igen Verbesserung wurde über eine logistische Regression mit Ersetzung der fehlenden Werte durch LOCF analysiert.
GWSP0604	In der Studie GWSP0604 wurde die Anzahl an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik als sekundärer Endpunkt erhoben. Betrachtet wird der Anteil an Respondern am Therapieende im Vergleich zum Screening-Baselinewert (Visite 2). Ein Patient wurde als „Responder“ definiert, wenn im definierten Zeitraum eine Verbesserung um mindestens 30 % bzw. 18 % erreicht wurde und der Patient nicht aufgrund von mangelnder Wirksamkeit die Therapie beendete. Alle anderen Patienten und Patienten ohne auswertbare Daten wurden als Non-Responder klassifiziert. Eine Analyse mit einer 50%igen Verbesserung war in der Studie GWSP0604 ebenfalls prädefiniert und wird zusätzlich dargestellt, obwohl es sich nicht um ein validiertes Response-Kriterium im Sinne einer CID oder MCID handelt. Der Anteil der Responder wird unter Verwendung des proportionalen Unterschieds berechnet und die Odds Ratios der Behandlungsgruppen zusammen mit ihren jeweiligen 95 % KIs berichtet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Responsekriterium: Verbesserung um ≥ 30 % (CID)						
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Responsekriterium: Verbesserung um ≥ 18 % (MCID)						
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Responsekriterium: Verbesserung um ≥ 50 % (Zusatzanalyse)						
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die relevanten RCTs, in denen der Endpunkt „NRS-Responder“ auf der 11-stufigen NRS untersucht wurde, als niedrig eingestuft. In den Studien SAVANT und GWSP0604 waren die Endpunkterheber (Patienten) verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Faktoren konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NRS Responder für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Klinisch relevante Verbesserung von mindestens 30 % (Responder)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 30 % des Grades der Spastik (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 30 % des Grades der Spastik (Responder) in Woche 12**					
Gruppe	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**[**]
SAVANT						
ITT-Population (Primäre Analyse)[*]						
Sativex®	53	41 (77,4)	7,030 [2,953; 16,738]	2,366 [1,561; 3,588]	0,447 [0,277; 0,617]	< 0,0001
Placebo	53	17 (32,1)				
ITT-Population (Sensitivitätsanalyse)[*]						
Sativex®	53	36 (67,9)	6,842 [2,750; 17,023]	nicht berechnet	nicht berechnet	< 0,0001
Placebo	53	16 (30,2)				
GWSP0604[#]						
ITT-Population						
Sativex®	124	92 (74,2)	2,73 [1,59; 4,69]	1,45 [1,18; 1,78]	0,23 [0,11; 0,35]	0,0003
Placebo	117	60 (51,3)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patienten, die in die Analyse aufgenommen wurden, ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

[*]Die primäre Analyse der SAVANT-Studie ist eine logistische Regression mit Ersetzung der fehlenden Werte durch LOCF (last observation carried forward). Die dargestellte Sensitivitätsanalyse ist eine Auswertung über ein GLMM (generalized linear mixed model).

[**] p-Wert resultierend aus der Berechnung des Odds Ratios

[#]Der Anteil der Responder wird unter Verwendung des proportionalen Unterschieds berechnet und die Odds Ratios der Behandlungsgruppen zusammen mit ihren jeweiligen 95 % KIs berichtet.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

In der Sativex®-Gruppe zeigten 77,4 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (CID) von ≥ 30 % auf der NRS. Dies waren signifikant mehr Patienten als in der Placebo-Gruppe, in der lediglich 32,1 % der Patienten eine solche Verbesserung zeigten. Die logistische Regression ergibt ein Odds Ratio von 7,030 [2,953; 16,74] und einen p-Wert < 0,0001.

Zusätzlich zur Veränderung in Woche 12 wurden auch die Veränderungen in Woche 4 und 8 betrachtet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4-26 dargestellt und zeigen, dass bereits in Woche 4 ein signifikanter Effekt zugunsten von Sativex® zu beobachten ist, der in Woche 8 seine volle Ausprägung erreicht hat. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der beobachteten Verlaufskurve der NRS-Werte, die in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt ist.

Tabelle 4-26: Responder (≥ 30 %) in Woche 4 und Woche 8

Studie	**Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 30 % der Schwere der Spastik (Responder) in Woche 4 und 8**					
Gruppe	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[**]**
SAVANT[*]						
Woche 4						
Sativex®	53	35 (66,0)	4,017 [1,747; 9,233]	2,020 [1,307; 3,121]	0,333 [0,153; 0,514]	0,0013
Placebo	53	17 (32,1)				
Woche 8						
Sativex®	53	38 (71,7)	6,663 [2,736; 16,225]	2,335 [1,493; 3,652]	0,426 [0,247; 0,605]	< 0,001
Placebo	53	15 (28,3)				

[*]General Linear Mixed Model für binäre Daten mit Messwertwiederholungen mit dem Baseline-Wert zu Phase B als Kovariat und Behandlung, Woche und Behandlung*Woche-Interaktion als fixe Effekte. Odds und Risiken sind für die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung angegeben.

[**]p-Wert aus der Berechnung des Odds Ratios

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

GWSP0604

In der Studie GWSP0604 zeigte die Sativex®-Therapie als Add-on-Therapie im direkten Vergleich zu einer entsprechenden Placebo-Zusatztherapie eine signifikant höhere Zahl von Patienten mit einem klinisch relevanten Rückgang des Grades der Spastik von ≥ 30 % gemessen auf der NRS: OR = 2,73 [1,59; 4,69], p = 0,0003.

Die absolute Rate an Respondern lag mit 74,2 % in einem ähnlichen Bereich wie in der Studie SAVANT. Der beobachtete Effekt im Gruppenvergleich liegt jedoch in der Studie GWSP0604 deutlich niedriger, was auf einen höheren Effekt in der Placebo-Gruppe zurückzuführen ist (51,3 %). Die Studie GWSP0604 ist eine Studie mit Responderselektion, in der zwischen Selektionsphase und randomisierter kontrollierter Studienphase keine Auswaschung der Studienmedikation vorgenommen wird. Konsequenz dieses Designs können Carry-over-Effekte und andere Effekte sein, die den Placebo-Effekt erhöhen [66]. Diese Aspekte führen prinzipiell eher zu einer Unterschätzung des Sativex®-Effektes.

Minimale klinisch relevante Verbesserung von mindestens 18 % (Responder)

Bereits eine 18%ige Verbesserung wird von den Patienten als eine Verbesserung empfunden, so dass es sich bei einer Reduktion des NRS-Wertes um 18 % oder mehr um eine „spürbare" Verbesserung handelt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 % des Grades der Spastik (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 % des Grades der Spastik (Responder)**					
Gruppe	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**[**]
SAVANT[*]						
ITT – Population						
Sativex®	53	41 (77,4)	9,353 [3,381; 25,875]	2,068 [1,437; 2,975]	0,441 [0,267; 0,615]	p < 0,0001
Placebo	53	19 (35,8)				
GWSP0604[#]						
ITT-Population						
Sativex®	124	107 (86,3)	3,27 [1,73;6,19]	1,31 [1,13;1,52]	0,21 [0,10;0,31]	p < 0,001
Placebo	117	77 (65,8)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patienten, die in die Analyse aufgenommen wurden, ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

[*]Die Analyse der SAVANT-Studie ist eine Auswertung über ein GLMM (generalized linear mixed model) für Messwertwiederholungen mit dem Phase-B-Baselinewert als Kovariate und Behandlung, Woche und Behandlung*Woche-Interaktion als feste Effekte.

[**]p-Wert resultierend aus der Berechnung des Odds Ratios

[#]Der Anteil der Responder wird unter Verwendung des proportionalen Unterschieds berechnet und die Odds

Ratios der Behandlungsgruppen zusammen mit ihren jeweiligen 95 % KIs berichtet.
Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie
Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

In der Sativex®-Gruppe zeigten 77,4 % der Patienten eine minimale klinisch relevante Verbesserung (MCID) von ≥ 18 % auf der NRS. Dies waren signifikant mehr Patienten als in der Placebo-Gruppe, in der lediglich 35,8 % der Patienten eine solche Verbesserung zeigten. Aus dem GLMM wurde ein Odds Ratio von 9,353 [3,381; 25,88] und ein p-Wert von < 0,0001 berechnet.

Zusätzlich zur Veränderung in Woche 12 wurden auch die Veränderungen in Woche 4 und 8 betrachtet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4-28 dargestellt und zeigen, dass bereits in Woche 4 ein signifikanter Effekt zugunsten von Sativex® zu beobachten ist, der in Woche 8 seine volle Ausprägung erreicht hat. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der beobachteten Verlaufskurve der NRS-Werte, die in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt ist.

Tabelle 4-28: Responder (≥ 18 %) in Woche 4 und Woche 8

Studie	**Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 %des Grades der Spastik (Responder) in Woche 4 und 8**					
Gruppe	**N**	**n (%)**	**OR*** **[95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert***
SAVANT						
Woche 4						
Sativex®	53	43 (81,1)	4,911 [1,999; 12,064]	1,758 [1,275; 2,423]	0,350 [0,178; 0,521]	0,0007
Placebo	53	24 (45,3)				
Woche 8						
Sativex®	53	44 (83,0)	10,186 [3,687; 28,139]	2,253 [1,542; 3,291]	0,480 [0,312; 0,648]	< 0,0001
Placebo	53	18 (34,0)				

*General Linear Mixed Model für binäre Daten mit Messwertwiederholungen mit dem Baseline-Wert zu Phase B als Kovariat und Behandlung, Woche und Behandlung*Woche-Interaktion als fixe Effekte. Odds und Risiken sind für die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung angegeben.
Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie
Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

GWSP0604

In der Studie GWSP0604 zeigte die Sativex®-Therapie als Add-on-Therapie im direkten Vergleich zu einer entsprechenden Placebo-Zusatztherapie eine signifikant höhere Zahl von Patienten mit einem minimalen klinisch relevanten Rückgang der Schwere der Spastik von ≥ 18 % gemessen auf der NRS: OR = 3,27 [1,73; 6,19], p < 0,001.

In Bezug auf das Responsekriterium von mindestens 18 % lag der absolute Anteil an Respondern in der Studien GWSP0604 höher als in der SAVANT-Studie: 86,3 % der Patienten im Sativex®-Behandlungsarm erfuhren eine spürbare Verbesserung der Spastik, jedoch auch 65,8 % im Placebo-Arm. Die Studie GWSP0604 ist eine Studie mit Responderselektion, in der zwischen Selektionsphase und randomisierter kontrollierter Studienphase keine Auswaschung der Studienmedikation vorgenommen wird. Konsequenz dieses Designs können Carry-over-Effekte oder andere Effekte sein, die den Placebo-Effekt erhöhen [66]. Diese Aspekte führen prinzipiell eher zu einer Unterschätzung des Sativex®-Effektes.

Zusatzanalyse: Verbesserung von ≥ 50 % (Responder)

Eine Verbesserung von 50 % und mehr stellt eine sehr deutliche Verbesserung dar. Dieses Response-Kriterium wurde in der Studie GWSP0604 angewendet und für die Daten aus SAVANT posthoc analysiert. Der G-BA hat die entsprechenden Ergebnisse im Beschluss von 2012 ebenfalls dargestellt [1].

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 50 % des Grades der Spastik (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 50 % des Grades der Spastik (Responder)**					
Gruppe	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**[**]
SAVANT[*]						
ITT – Population						
Sativex®	53	26 (49,1)	3,200 [1,380; 7,419]	2,126 [1,206; 3,748]	0,260 [0,083; 0,437]	0,0067
Placebo	52[##]	12 (23,1)				
GWSP0604[#]						
ITT-Population						
Sativex®	124	56 (45)	1,65 [0,98; 2,78]	1,35 [0,98; 1,87]	0,118 [-0,004; 0,241]	0,0612
Placebo	117	39 (33)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patienten, die in die Analyse aufgenommen wurden, ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

[*]Die primäre Analyse der SAVANT-Studie ist eine logistische Regression mit Ersetzung der fehlenden Werte durch LOCF (last observation carried forward).

[**]p-Wert resultierend aus der Berechnung des Odds Ratios

[#]Der Anteil der Responder wird unter Verwendung des proportionalen Unterschieds berechnet und die Odds Ratios der Behandlungsgruppen zusammen mit ihren jeweiligen 95 % KIs berichtet.

[##]Für einen Patienten wurden lediglich 3 nicht-fehlende Werte beobachtet, so dass dieser Patient aus der LOCF-Analyse ausgeschlossen werden musste.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

Die zusätzliche Auswertung der Studie SAVANT, bei der eine Verbesserung von mehr als 50 % als Response-Kriterium gewählt wurde, ergab einen signifikanten Vorteil der Zusatzbehandlung mit Sativex®: OR = 3,200 [1,380; 7,419], p = 0,0067.

GWSP0604

In der Studie GWSP0604 erfuhren mit 45 % ebenfalls mehr Patienten eine Verbesserung unter Sativex® als in der Placebo-Gruppe (33 %). Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant: OR = 1,65 [0,98; 2,78], p = 0,0612.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

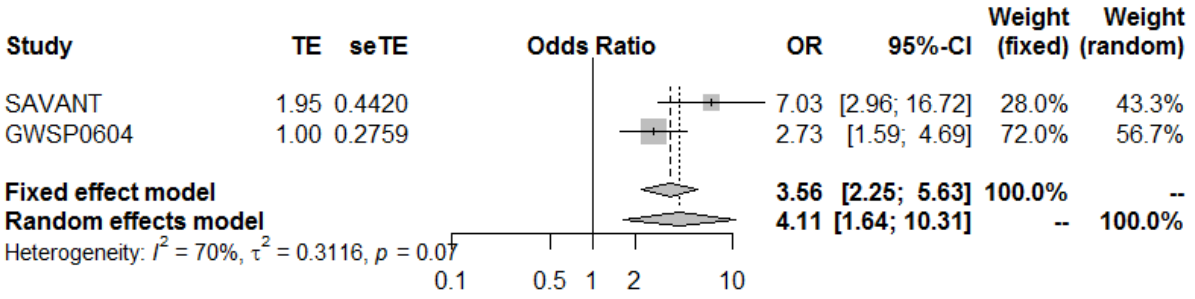


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (NRS-Responder)“ aus RCT; Responsekriterium 30 %; Sativex® versus Placebo

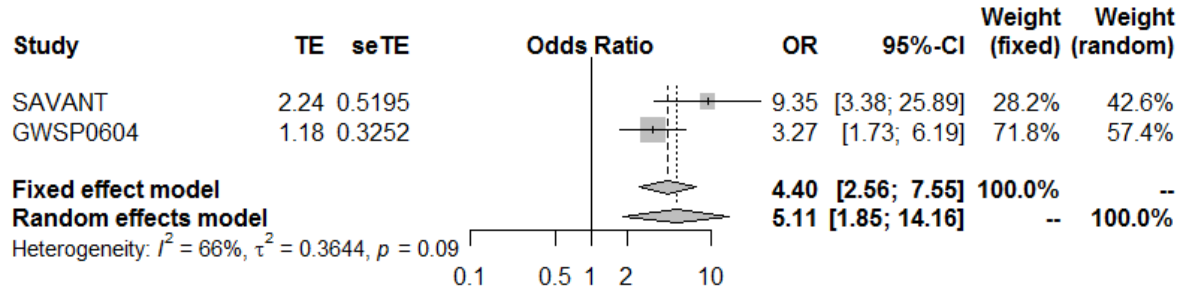


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (NRS-Responder)“ aus RCT; Responsekriterium 18 %; Sativex® versus Placebo

In beiden Studien wurde ein signifikanter Vorteil für Sativex® beobachtet (gleichgerichtete Effekte). Die Studienergebnisse sind jedoch heterogen (I^2 = 70 % bzw. 66 %, p = 0,07 bzw. 0,09). Nach den prädefinierten Kategorien (s. Abschnitt 4.2.5.3) liegt substanzielle Heterogenität vor.

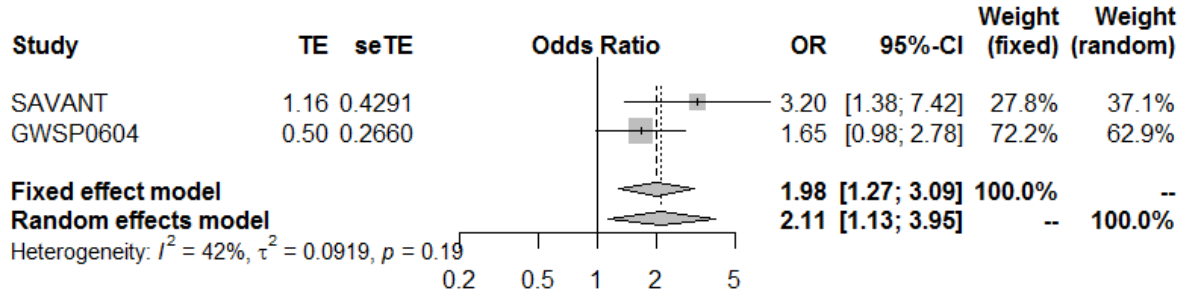


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (NRS-Responder)“ aus RCT; Responsekriterium 50 %; Sativex® versus Placebo

Für die zusätzliche Auswertung einer 50%igen Verbesserung als Response-Kriterium ist die beobachtete Heterogenität mittelmäßig (I^2 = 42 %, p = 0,19). Es ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Sativex: OR = 1,98 [1,27; 3,09], p = 0,0025.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Meta-Analysen zur Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder)

Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder)			
I^2	**p-Wert**	**MD Fixed Effects Model**	**MD Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
Responsekriterium: Verbesserung um ≥ 30 %			
70 %	0,07	3,56 [2,25; 5,63]; p < 0,0001	4,11 [1,64; 10,31]; p = 0,0026
Responsekriterium: Verbesserung um ≥ 18 %			
66 %	0,09	4,40 [2,56; 7,55]; p < 0,0001	5,11 [1,85; 14,16]; p = 0,0017
Responsekriterium: Verbesserung um ≥ 50 %			
42 %	0,19	1,98 [1,27; 3,09]; p = 0,0025	2,11 [1,13; 3,95]; p = 0,0197

Es gibt Unterschiede im Design der beiden Studien, die teilweise für die Heterogenität der Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl Patienten mit klinisch relevantem Rückgang des Grads der Spastik auf der NRS“ verantwortlich sein können (s. folgender Abschnitt).

Die beiden Studien SAVANT und GWSP0604 unterscheiden sich im Studiendesign. Dies betrifft die Studienphase vor der Randomisierung (Studienphase A). In der SAVANT-Studie und der Studie GWSP0604 erfolgt zunächst bei beiden Studien eine Einstellung der Sativex®-Therapie mit Responderselektion entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation. In der Studie GWSP0604 wurden die Patienten unmittelbar im Anschluss in die randomisierte

kontrollierte Studienphase B überführt, in der sie entweder weiterbehandelt wurden (Aufrechterhaltung des bereits eingetretenen Effektes) oder die Sativex®-Therapie bis Studienende abgesetzt und mit Placebo weiterbehandelt wurde (Verschlechterung nach Absetzen). In der SAVANT-Studie hingegen erfolgte nach der Responderselektion ein „Wash-Out" der Studienmedikation (Auswaschphase), wobei nur die Patienten weitergeführt und in die spätere Randomisierung eingeschlossen wurden, die in der Wash-out-Phase mindestens 80 % ihres persönlichen NRS-Ausgangswertes (ohne Sativex®-Therapie) wieder erreicht hatten. Erst im Anschluss an die Wasch-out-Phase startete der randomisierte kontrollierte Vergleich von Sativex® als Add-on-Therapie im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu weiter optimierter antispastischer Standardtherapie.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.3 Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der NRS

Studie	Operationalisierung
Der Grad der Spastik wurde von den Patienten anhand einer 11-stufigen Numeric Rating Scale (NRS, numerische Rangskala) über die gesamte Studiendauer im elektronischen Tagebuch (SAVANT) bzw. via IVRS (GWSP0604) täglich vor dem Schlafengehen dokumentiert. Die Patienten wurden gefragt: „Bitte geben Sie auf einer Skala von 0 bis 10 den Grad Ihrer Spastik innerhalb der letzten 24 Stunden an.“ (0 = keine Spastik, 10 = schlimmstmögliche Spastik). Eine Abnahme der Punktzahl auf der numerischen Rangskala bedeutet eine Verbesserung des Grades der Spastik für den Patienten. Der Unterschied zwischen Spastik und Spasmen wurde jedem einzelnen Patienten vom Arzt erklärt. Die NRS ist für die Bewertung der Spastik validiert und etabliert. Es existiert sowohl eine CID (clinically important difference) als auch eine MCID (minimal clinically important difference), die mit einer Veränderung um 30 % bzw. 18 %. festgelegt sind (für entsprechende Responderanalysen s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2)	
SAVANT	Die mittlere Änderung der Spastik in der randomisierten Phase B der Studie war ein wesentlicher sekundärer Endpunkt der Studie SAVANT. Der Baseline-Wert in Phase B wird ermittelt als der Mittelwert der Werte vom Tag der Randomisierung sowie der 2 vorherigen Tage. Des Weiteren werden wöchentliche Mittelwerte gebildet. Es wird für eine Woche kein Mittelwert gebildet, wenn mehr als drei Werte des Patienten für die entsprechende Woche fehlen. Der Endpunkt wurde über ein MMRM analysiert.
GWSP0604	Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Änderung der Spastik gemessen mit der NRS zum Therapieende im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung. Der Vergleichswert der Spastik (NRS) der Patienten war der Mittelwert der letzten sieben Tage (vierte Woche) der Phase A der Behandlung. Die Variable für die Analyse war die Veränderung der durchschnittlichen Spastik (NRS) von der Randomisierung bis zum Therapieende. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurde der LOCF-Ansatz gewählt. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA berechnet, das finale Modell beinhaltete die Behandlung, die Zentrumsgruppe, den Baseline-Wert (Spastik) und den Status der

	Gehfähigkeit als Faktoren. Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der relevanten RCTs, in denen der Endpunkt „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der 11-stufigen NRS untersucht wurde, ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). In den Studien SAVANT und GWSP0604 waren die Endpunkterheber (Patienten) verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt wie geplant statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Faktoren konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS									
Studie Gruppe	**Randomisierung (Baseline-Phase B)**			**Therapieende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
SAVANT*									
ITT – Population; MMRM									
Sativex®	53	53	6,89 (1,32)	48	3,48 (2,05)	48	-3,39 (2,06)	-3,49 [-4,08; -2,91]	-1,90 [-2,73; -1,06] < 0,0001
Placebo	53	53	6,92 (1,33)	46	5,32 (2,51)	46	-1,62 (2,35)	-1,60 [-2,19; -1,00]	
GWSP0604**									
ITT - Population									
Sativex®	124	124	3,87 (1,49)	124	3,68 (1,83)	124	-0,19 (1,35)	-0,04 [-0,39; 0,31]	-0,84 [-1,29; -0,40] 0,0002
Placebo	117	117	3,92 (1,55)	117	4,56 (2,31)	117	0,64 (2,14)	0,81 [0,44; 1,17]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), MMRM: Mixed model for repeated measures, ITT = intention to treat, KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares Mittelwert

* = Die LS-Means wurden in SAVANT mittels MMRM berechnet, alle Werte von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeflossen.

**In GWSP0604 erfolgte die Berechnung mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Die minimale klinisch relevante Verbesserung ist auf 18 % festgelegt, von einer deutlichen klinischen Relevanz kann man ab einer Verbesserung von mindestens 30 % sprechen [12]. Beide Response-Kriterien sind im Rahmen von prädefinierten Responderanalysen berücksichtigt worden, die entsprechenden Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt.

SAVANT

Die Patienten, die zusätzlich zu der optimierten Standardtherapie mit Sativex® behandelt wurden, zeigten zum Behandlungsende im Mittel eine statistisch signifikant größere Verbesserung ihres NRS-Scores als die Patienten in der Placebo-Gruppe (ebenfalls als Zusatztherapie zur optimierten Standardtherapie): LS-Mean-Differenz = -1,90 [-2,73; 1,06], $p < 0,0001$. Die Patienten hatten zum Baseline-Zeitpunkt (Beginn von Phase B) einen

vergleichbaren Wert, d. h. im Mittel 6,89 in der Sativex®-Gruppe und 6,92 in der Placebo-Gruppe. Die graphische Darstellung des Verlaufs (Abbildung 4-8) zeigt, dass die Verbesserung in der Sativex®-Gruppe von Beginn der Therapie an zu beobachten ist: Nach 4 Wochen ist bereits ein deutlicher Behandlungseffekt zu sehen, der sich bis Woche 8 noch weiter verstärkt und dann auf einem stabilen Niveau gehalten werden kann. Der beobachtete Unterschied auf der NRS stellt eine erlebbare Verbesserung im alltäglichen Leben für den Patienten dar.

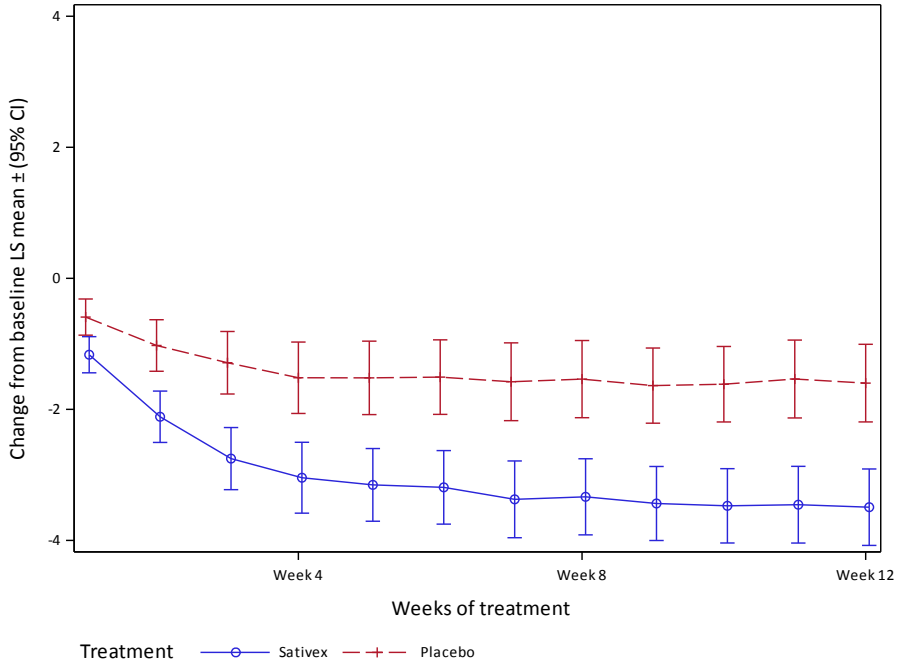


Abbildung 4-11: Grafische Darstellung der Veränderung des NRS-Scores in Phase B (Basis: MMRM-Modell; ITT-Population)

GWSP0604

Ein Vergleich der absoluten Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS zwischen den Behandlungsgruppen zeigt nach 12 Wochen Behandlung einen signifikant stärker verringerten Grad der Spastik zugunsten von Sativex®: LS-Mean-Differenz = -0,84 [-1,29; -0,40], p = 0,0002.

Die grafische Darstellung der dokumentierten NRS-Werte über den gesamten zeitlichen Verlauf der Studie GWPS0604 zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen der Sativex®-Behandlungsgruppe (blau) und der Kontrollgruppe (rot).

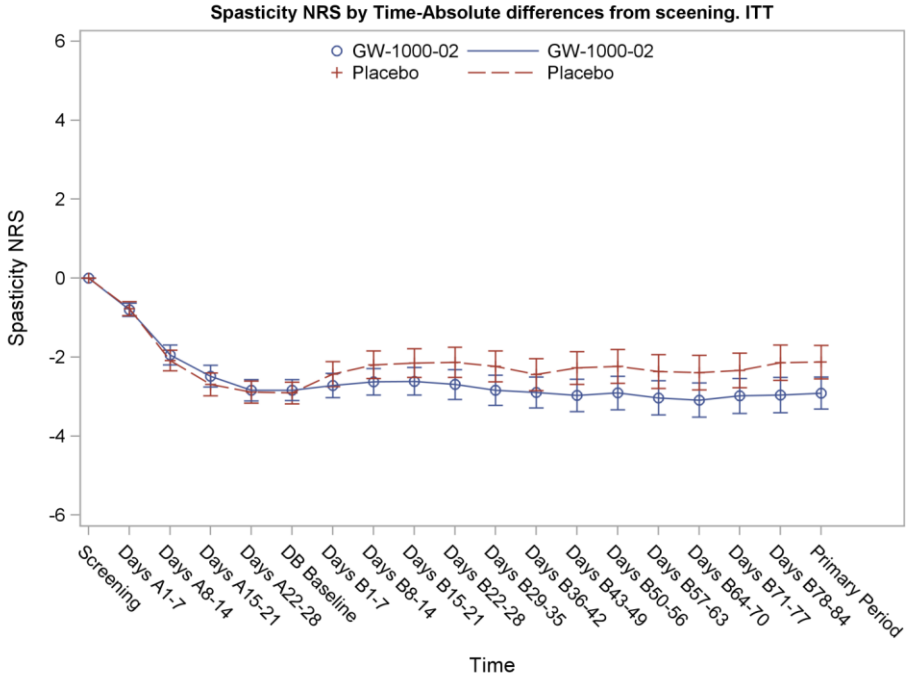


Abbildung 4-12: Grafische Darstellung der absoluten Differenz der LS-Means des Grades der Spastik über den gesamten Therapieverlauf der Studie GWSP0604

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

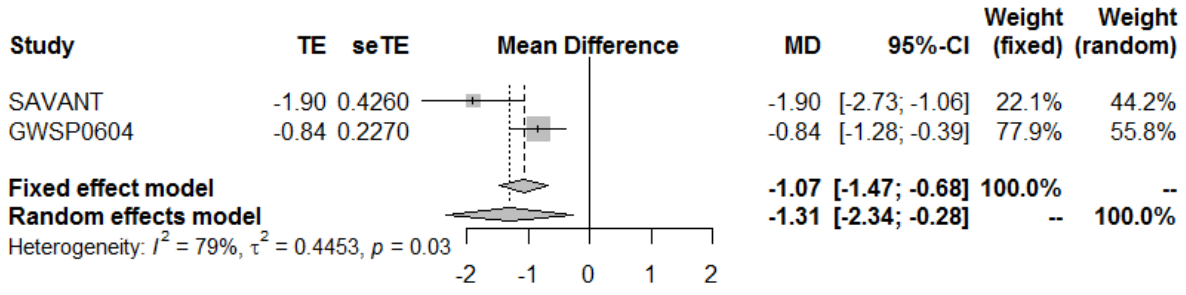


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

In beiden Studien wurde ein signifikanter Vorteil für Sativex® beobachtet (gleichgerichtete Effekte). Die Studienergebnisse sind jedoch heterogen (I^2 = 79,3 %, p = 0,028). Nach den

prädefinierten Kategorien (s. Abschnitt 4.2.5.3) liegt substanzielle bis erhebliche Heterogenität vor.

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Meta-Analysen zur Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS

Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
79 %	0,03	-1,07 [-1,47; -0,68]; p < 0,0001	-1,31 [-2,34; -0,28]; p = 0,0129

Die beiden Studien SAVANT und GWSP0604 unterscheiden sich im grundsätzlichen Studiendesign. In der Studie GWSP0604 erfolgt eine Einstellung der Sativex®-Therapie vor der Randomisierung. Nach der Randomisierung erfolgte dann entweder eine Weiterbehandlung (Aufrechterhaltung des bereits eingetretenen Effektes) oder ein Absetzen der Sativex®-Therapie und Weiterbehandlung mit Placebo (Verschlechterung nach Absetzen). In der Studie SAVANT erfolgte die Responderselektion in einer separaten Studienphase, nach der in einer Wash-out-Phase mindestens 80 % des NRS-Ausgangswertes (ohne Sativex®-Therapie) wieder erreicht wurden. Erst im Anschluss an die Wasch-out-Phase startete der randomisierte kontrollierte Vergleich von Sativex® als Add-on-Therapie im Vergleich Placebo als Add-on-Therapie zu weiter optimierter antispastischer Standardtherapie. Möglicherweise liegt die Heterogenität in diesen Unterschieden begründet, es kann sich jedoch auch um zufällige Unterschiede handeln. Auf Ebene der einzelnen Studien SAVANT und GWSP0604 wurde jeweils ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Sativex® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.4 Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag“

Studie	**Operationalisierung**
Die Anzahl der Spasmen pro Tag wurde täglich von den Patienten vor dem Schlafgehen im elektronischen Tagebuch (SAVANT) bzw. via IVRS (GWSP0604) aufgezeichnet. Der Patient wurde gefragt: „Wie viele Spasmen hatten Sie in den letzten 24 Stunden?“ Der Patient wurde angewiesen, eine beste Schätzung abzugeben, wenn eine große Anzahl an Spasmen aufgetreten ist, oder die Zahl „0“ einzugeben, wenn keine Spasmen aufgetreten sind.	
SAVANT	Gemessen wird die Mittelwertdifferenz im Rahmen der 12wöchigen randomisierten Behandlungsphase. Der Baseline-Wert in Phase B wird ermittelt als der Mittelwert der Werte vom Tag der Randomisierung sowie der 2 vorherigen Tage. Des Weiteren werden wöchentliche Mittelwerte gebildet. Es wird für eine Woche kein Mittelwert gebildet, wenn mehr als drei Werte des Patienten für die entsprechende Woche fehlen. Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert. Alle Wochen (Woche 1 bis Woche 12) wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Patienten wurden des Weiteren gebeten, eine qualitative Einschätzung des Schweregrades der Spastik mit anzugeben, d. h. „mild“(= 1), „moderat“ (= 2), „schwer“ (= 3).
GWSP0604	Der Endpunkt „Anzahl der Spasmen pro Tag“ war die mittlere Anzahl der Spasmen in den letzten 7 Tagen am Ende der Studie (Therapieende). Der Vergleichswert der Spasmen pro Tag war der Mittelwert der letzten sieben Tage (vierte Woche) der Studienphase A. Die Variable für die Analyse war die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der Spasmen pro Tag von der Randomisierung bis zum Therapieende. Die letzte dokumentierte Angabe des Patienten wurde mittels LOCF berechnet. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA berechnet, das finale Modell beinhaltete die Behandlung, die Zentrumsgruppe, den Baseline-Wert und den Status der Gehfähigkeit als Faktoren. Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Anzahl der Spasmen						
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere der Spasmen						
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde für beide relevante Studien GWSP0604 und SAVANT als niedrig eingestuft. In den beiden Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Es liegen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts noch sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte vor. Entsprechend wird in beiden Studien das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Diese Einstufung ist sowohl für die Anzahl als auch für die Schwere der Spasmen zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl Spasmen pro Tag für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anzahl der Spasmen pro Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Anzahl der Spasmen pro Tag									
	Randomisierung (Baseline Phase B)			Therapieende (Woche 12)		Veränderung			Behandlungsvergleich	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges‘ g [95 %-KI]
SAVANT*										
ITT-Population										
Sativex®	53	53	29,53 (57,08)	48	14,14 (28,08)	48	-16,28 (36,12)	-20,58 [-31,80; -9,36]	-2,82 [-18,79; 13,14] 0,7278	-
Placebo	53	53	41,47 (130,74)	46	22,63 (66,34)	46	-22,18 (121,29)	-17,75 [-29,10; -6,41]		
GWSP0604**										
ITT-Population										
Sativex®	124	124	5,61 (9,09)	124	5,56 (10,33)	124	-0,05 (4,82)	0,03 [-1,34;1,41]	-2,53 [-4,27; -0,79] 0,0046	-0,32 [-0,58; -0,07]
Placebo	117	117	5,29 (7,30)	117	7,70 (12,02)	117	2,41 (8,55)	2,56 [1,12;4,01]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat , KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert. Alle Wochen (Woche 1 bis Woche 12) wurden in die Analyse eingeschlossen.

** Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

In Bezug auf die Frequenz der Spasmen konnte trotz des numerischen Vorteils der Sativex®-Behandlung in der Studie SAVANT zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied beobachtet werden: LS-Mean = -2,82 [-18,79; 13,14], p = 0,7278. Dieses Ergebnis muss deswegen mit Vorsicht interpretiert werden, weil die Präzision der Auswertung möglicherweise durch Ausreißer mit sehr hoher Spasmenfrequenz beeinflusst wird. Ein Indikator für diese Umstände ist, dass die Mittelwerte zum Baseline-Zeitpunkt mit 29,53 (SD: 57,08) in der Sativex®-Gruppe und 41,47 (SD: 130,74) in der Placebo-Gruppe weit auseinander liegen. Die entsprechenden Mediane, die nicht so anfällig für Ausreißer sind, sind in beiden Gruppen ähnlich und liegen mit 9,33 bzw. 9,67 deutlich niedriger.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Schwere der Spasmen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Schwere der Spasmen pro Tag**									
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapie-ende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges‘ g [95 %-KI]
SAVANT*										
ITT-Population										
Sativex®	53	53	2,14 (0,50)	42	1,51 (0,52)	42	-0,66 (0,61)	-0,72 [-0,87; -0,58]	-0,34 [-0,54; -0,14] 0,0012	-0,65 [-1,04; -0,25]
Placebo	53	53	2,20 (0,43)	45	1,85 (0,59)	45	-0,37 (0,47)	-0,38 [-0,52; -0,24]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat , KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert. Alle Wochen (Woche 1 bis Woche 12) wurden in die Analyse eingeschlossen.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In Bezug auf die Schwere der Spasmen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Zusatztherapie mit Sativex® vor: LS-Mean = -0,34 [-0,54; -0,14]. Für diesen Endpunkt liegen die Baseline-Werte in den beiden Behandlungsgruppen mit 2,14 bzw. 2,20 in einem vergleichbaren Bereich. Die größte Verbesserung fand in beiden Behandlungsgruppen innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie statt, der Effekt konnte bis Woche 12 stabil gehalten werden.

Die berechnete standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) ergibt einen Wert von -0,65 [-1,04; -0,25]. Das 95%-Konfidenzintervall liegt somit vollständig unterhalb der allgemeinen

Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2], es handelt sich um einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Behandlung mit Sativex®.

GWSP0604

In der Studie GWSP0604 konnte durch die Zusatztherapie mit Sativex® im Vergleich zur Zusatztherapie mit Placebo eine signifikant niedrigere Anzahl an Spasmen pro Tag erreicht werden: -2,53 [-4,27; -0,79]; p = 0,0046. Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g, zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschieds, schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] nicht aus. Es ist jedoch davon auszugehen, dass jede Verringerung der Anzahl der Spasmen für die Patienten von Relevanz ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

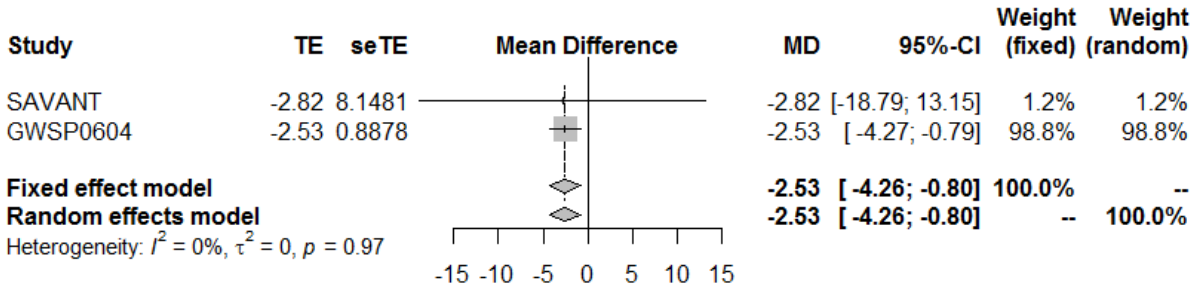


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Anzahl der Spasmen pro Tag" aus RCT; Sativex® versus Placebo

Trotz der Ausreißer in der Studie SAVANT, die zu einer unpräzisen Schätzung führen, sind die Ergebnisse der beiden Studien SAVANT und GWSP0604 ausreichend homogen, um einen gemeinsamen Effektschätzer zu bilden. Die gepoolte Mittelwertdifferenz von -2,53 [-4,26; -0,80] ergibt mit p = 0,0041 einen statistisch signifikanten Vorteil für Sativex®.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Meta-Analysen zur Anzahl der Spasmen pro Tag

Anzahl der Spasmen pro Tag			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,97	-2,53 [-4,26; -0,80]; p = 0,0041	-2,53 [-4,26; -0,80]; p = 0,0041

Die Schwere der Spasmen wurde von den beiden bewertungsrelevanten Studien nur in der Studie SAVANT erhoben, eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ist somit für diese Auswertung nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.5 Modified Ashworth Scale (MAS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen

wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Modified Ashworth Scale“

Studie	Operationalisierung
SAVANT und GWSP0604	Die Modified Ashworth Scale (MAS) ist ein validiertes Messinstrument zur Untersuchung der Spastik [14] und ist im therapeutischen und ärztlichen Bereich weit verbreitet. Eine Verringerung der Punktzahl auf der MAS stellt eine Verbesserung des Bewegungsausmaßes des Patienten dar. Die MAS erfasst den geschwindigkeitsabhängigen Widerstand gegen passive Bewegung. Insgesamt werden 20 Einzeluntersuchungen durchgeführt (10 Muskelgruppen, jeweils linke und rechte Seite), berücksichtigt werden: • Ellenbogenbeuger („elbow flexor“) • Ellenbogenstrecker („elbow extensor“) • Ellenbogen-Pronator („elbow pronator“) • Ellenbogen-Supinator („elbow supinator“) • Handgelenk-Beuger („wrist flexor“) • Finger-Beuger („finger flexor“) • Oberschenkeladduktor („hip abductor“) • Knie-Beuger („knee flexor“) • Knie-Strecker („knee extensor“) • Fußsohle („foot plantar“) Die modifizierte Ashworth Scale dient dazu, die Muskelspastik durch medizinisches Fachpersonal zu bewerten. Es werden folgende sechs Kategorien verwendet (0 – 5 in SAVANT, 0 – 4 in GWSP0604): • Keine Erhöhung des Muskeltonus (0) • Leichte Erhöhung des Muskeltonus bei passiver Bewegung mit „catch“ und „release“ (1) • So wie 1, aber mit minimalem Widerstand nach dem „catch“ (2 bzw. 1+) • Ausgeprägtere Zunahme des Tonus während des Bewegungsausmaßes[52] (3 bzw. 2) • Beträchtlicher Widerstand, passive Bewegung ist schwierig (4 bzw. 3) • Der betroffene Körperteil ist steif in Bezug auf Streckung oder Beugung (5 bzw. 4)

[52]Range of motion = ROM

<table>
<tr><td>SAVANT</td><td>Der Gesamtscore (“overall score”) wird als mittlerer MAS-Score über alle Muskelgruppen berechnet, woraus eine maximale Gesamtpunktzahl von 5 resultiert.
Die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert wird über ein MMRM-Modell (mixed model for repeated measures) analysiert. In dem Modell ist die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert die abhängige Variable.

Erhebungszeitpunkte
<table>
<tr><th></th><th>Screening</th><th>Phase A Responder-Selektion</th><th>Wash-out</th><th colspan="4">Phase B</th></tr>
<tr><td>Visite</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Erhebung</td><td></td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>GWSP0604</td><td>Der MAS wurde zur Visite 2, 3 und am Ende der Behandlung (Visite 6 oder Absetzen) in etwa zur selben Tageszeit ausgefüllt. Zur Visite 3 wurde diese vor der Verabreichung der randomisierten Studienmedikation ausgefüllt. Alle 20 Muskelgruppen wurden für Spastik untersucht unter Verwendung einer 0 – 4-Skala (0 = „normal“, 4 = Teilweise ROM (range of motion) eingeschränkt):
Für die statistische Analyse wurde diese auf eine lineare Skala von 0 bis 5 transformiert (1+ in 2 umgewandelt, 2 in 3, 3 in 4 und 4 in 5 etc.) und führte zu einer maximalen Gesamtpunktzahl von 100.
Zur Bestimmung der absoluten Veränderung der MAS wurden die Werte vom Therapieende mit denen zum Zeitpunkt der Randomisierung verglichen. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.
Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst
Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert</td></tr>
</table>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Modified Ashworth Scale“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für beide Studien GWSP0604 und SAVANT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber (Ärzte) waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts vor.

Die Modified Ashworth Scale ist in der Klinik etabliert. Es handelt sich um ein validiertes Messinstrument. Allerdings wurde die Reliabilität nicht für jede Muskelgruppe nachgewiesen und die Verlässlichkeit des Messinstruments wird auch kritisch diskutiert [11, 15]. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Modified für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Modified Ashworth Scale aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**Modified Ashworth Scale („overall score“)**									
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapieende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges‘ g [95 %-KI]
SAVANT*										
ITT-Population										
Sativex®	53	53	1,44 (0,62)	51	1,16 (0,58)	51	-0,29 (0,39)	-0,30 [-0,39; -0,21]	-0,24 [-0,38; -0,10] 0,0007	-0,58 [-0,99; -0,18]
Placebo	53	53	1,74 (0,83)	46	1,53 (0,72)	46	-0,09 (0,31)	-0,06 [-0,16; 0,04]		
GWSP0604**										
ITT-Population										
Sativex®	124	121	22,06 (14,82)	121	21,84 (15,22)	119	-0,10 (8,25)	0,08 [-1,55;1,70]	-1,75 [-3,80;0,30] 0,0939	-
Placebo	117	113	20,76 (13,28)	116	23,25 (14,94)	112	1,83 (7,79)	1,83 [0,12;3,53]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat , KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*LS-Means wurden über ein MMRM (mixed model for repeated measures) erhalten.

**: Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie; Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

In der Sativex®-Behandlungsgruppe wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikant größere Verbesserung (Verringerung des MAS-Scores) beobachtet, wenn alle Muskelsysteme zusammen betrachtet werden: LS-Mean = -0,24 [-0,38; -0,10], p = 0,0007. Mit einem Hedges‘ g von -0,58 [-0,99; -0,18] kann eine klinische Relevanz methodisch nicht abgeleitet werden.

Die folgende Tabelle 4-43 zeigt die Ergebnisse für die einzelnen Muskelgruppen. Für alle Systeme Ellenbogenbeuger, Ellenbogenstrecker, Ellenbogen-Pronator, Ellenbogen-Supinator, Handgelenk-Beuger, Finger-Beuger, Oberschenkeladduktor, Knie-Beuger, Knie-Strecker, Fußsohle zeigt sich zumindest ein numerischer Vorteil für die Zusatztherapie mit Sativex®. Die Vorteile sind für Ellenbogenbeuger, Ellenbogenstrecker, Ellenbogen-Pronator, Ellenbogen-Supinator, Oberschenkeladduktor, Knie-Beuger, Knie-Strecker und Fußsohle[53] statistisch signifikant (p < 0,05). Für den Oberschenkeladduktor und den Knie-Strecker waren die Unterschiede sowohl signifikant als auch klinisch relevant. Oberschenkeladduktor: LS-Mean-Differenz = -0,34 [-0,53; -0,15], p = 0,0007, Hedges‘ g = -0,66 [-1,07; -0,25] und Knie-Strecker: LS-Mean-Differenz = -0,38 [-0,59; -0,18], p = 0,0004, Hedges‘ g = -0,65 [-1,06; -0,24].

Jegliche Verbesserung der Spastik ist für die Patienten relevant. Da speziell eine Adduktorenspastik dazu führen kann, dass Gehen überhaupt nicht mehr möglich oder die Intimhygiene eingeschränkt ist (s. auch Modul 3), kommt einer signifikanten Verbesserung in diesem Muskelsystem eine besondere Bedeutung zu.

[53] Alle Muskelsysteme mit Ausnahme von Handgelenk-Beuger und Finger-Beuger

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Subscores des Modified Ashworth Scale aus SAVANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**Modified Ashworth Scale (Subscales)**								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapieende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert / Hedges‘ g [95 %-KI]
SAVANT*									
Ellbogenbeuger									
Sativex®	53	53	0,76 (0,83)	51	0,53 (0,73)	51	-0,26 (0,45)	-0,28 [-0,39; -0,16]	-0,24 [-0,40; -0,08] 0,0044 / -0,45 [-0,86; -0,05]
Placebo	53	53	1,13 (1,07)	46	0,92 (0,89)	46	-0,07 (0,42)	-0,03 [-0,15; 0,08]	
Ellenbogenstrecker									
Sativex®	53	53	0,80 (0,87)	51	0,54 (0,73)	51	-0,29 (0,50)	-0,31 [-0,43; -0,20]	-0,30 [-0,47; -0,14] 0,0004 / -0,55 [-0,96; -0,14]
Placebo	53	53	1,19 (1,07)	46	0,99 (0,85)	46	-0,04 (0,39)	-0,01 [-0,13; 0,11]	
Ellenbogen-Pronator									
Sativex®	53	53	0,82 (0,72)	51	0,63 (0,63)	51	-0,22 (0,50)	-0,23 [-0,35; -0,10]	-0,20 [-0,39; -0,02] 0,0327 / -0,29 [-0,70; 0,11]
Placebo	53	53	1,10 (1,03)	46	0,90 (0,88)	46	-0,08 (0,43)	-0,02 [-0,16; 0,11]	
Ellenbogen-Supinator									
Sativex®	53	53	0,77 (0,72)	51	0,64 (0,63)	51	-0,16 (0,44)	-0,16 [-0,28; -0,04]	-0,14 [-0,32; 0,04] 0,1187 / -0,18 [-0,58; 0,22]
Placebo	53	53	1,09 (1,01)	46	0,89 (0,84)	46	-0,08 (0,43)	-0,02 [-0,15; 0,11]	

Studie Gruppe	Modified Ashworth Scale (Subscales)								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			Therapieende (Woche 12)		Veränderung			Behandlungsvergleich	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges‘ g [95 %-KI]
Handgelenk-Beuger										
Sativex®	53	53	0,89 (0,78)	51	0,75 (0,72)	51	-0,15 (0,46)	-0,16 [-0,28; -0,04]	-0,12 [-0,29; 0,05] 0,1606	-0,16 [-0,56; 0,24]
Placebo	53	53	1,29 (1,10)	46	1,08 (0,94)	46	-0,08 (0,42)	-0,04 [-0,16; 0,08]		
Finger-Beuger										
Sativex®	53	53	0,88 (0,80)	51	0,74 (0,72)	51	-0,16 (0,47)	-0,16 [-0,28; -0,04]	-0,14 [-0,32; 0,03] 0,1067	-0,23 [-0,63; 0,18]
Placebo	53	53	1,25 (1,07)	46	1,07 (0,92)	46	-0,05 (0,42)	-0,02 [-0,14; 0,11]		
Oberschenkeladduktor (syn. Hüftadduktor)										
Sativex®	53	53	2,10 (0,86)	51	1,69 (0,85)	51	-0,43 (0,60)	-0,43 [-0,56; -0,30]	-0,34 [-0,53; -0,15] 0,0007	-0,66 [-1,07; -0,25]
Placebo	53	53	2,33 (0,95)	46	2,12 (0,90)	46	-0,10 (0,36)	-0,09 [-0,23; 0,05]		
Knie-Beuger										
Sativex®	53	53	2,43 (0,81)	51	1,99 (0,81)	51	-0,46 (0,70)	-0,47 [-0,62; -0,32]	-0,36 [-0,58; -0,14] 0,0016	-0,54 [-0,95; -0,13]
Placebo	53	53	2,66 (0,94)	46	2,45 (0,84)	46	-0,13 (0,48)	-0,11 [-0,27; 0,05]		
Knie-Strecker										
Sativex®	53	53	2,50 (0,72)	51	2,00 (0,78)	51	-0,50 (0,66)	-0,51 [-0,65; -0,37]	-0,38 [-0,59; -0,18]	-0,65 [-1,06; -0,24]

Studie **Gruppe**	**Modified Ashworth Scale (Subscales)**								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapieende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges‘ g [95 %-KI]
Placebo	53	53	2,66 (0,90)	46	2,46 (0,83)	46	-0,14 (0,38)	-0,13 [-0,28; 0,03]	0,0004	
Fußsohle										
Sativex®	53	53	2,45 (0,68)	51	2,14 (0,70)	51	-0,31 (0,53)	-0,33 [-0,44; -0,21]	-0,22 [-0,40; -0,05] 0,0119	-0,49 [-0,89; -0,08]
Placebo	53	53	2,64 (0,98)	46	2,42 (0,91)	46	-0,10 (0,31)	-0,10 [-0,23; 0,02]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat , KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*LS-Means wurden über ein MMRM (mixed model for repeated measures) erhalten.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

GWSP0604

Auch in der Studie GWSP0604 wurde im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe unter Sativex®-Therapie eine Abnahme des Muskelwiderstandes gemessen. Allerdings war die resultierende Gruppendifferenz nicht statistisch signifikant: -1,75 [-3,80; 0,30], p = 0,094.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der MAS-Gesamtscore wurde in den beiden Studien SAVANT und GWSP0604 unterschiedlich berechnet (s. Tabelle 4-40). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgt daher nicht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.6 Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus

– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“

Studie	Operationalisierung
Die Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) wurde von den Patienten anhand einer 11-stufigen Numeric Rating Scale (NRS, numerische Rangskala) über die gesamte Studiendauer im elektronischen Tagebuch (SAVANT) bzw. via IVRS (GWSP0604) täglich zum Zeitpunkt des Zubettgehens dokumentiert. Die Patienten wurden gefragt: „Bitte geben Sie auf einer Skala von 0 bis 10, an wie stark Ihre Spastik Sie beim Schlaf gestört hat.“ (0 = stört nicht den Schlaf, 10 = völlig beeinträchtigt (nicht in der Lage, zu schlafen). Eine Abnahme der Punktzahl auf der numerischen Rangskala bedeutet eine Abnahme der Schlafunterbrechungen und somit eine Verbesserung der Schlafqualität für den Patienten.	
SAVANT	Gemessen wird die Mittelwertdifferenz im Rahmen der 12wöchigen randomisierten Behandlungsphase. Der Baseline-Wert in Phase B wird ermittelt als der Mittelwert der Werte vom Tag der Randomisierung sowie der 2 vorherigen Tage. Des Weiteren werden wöchentliche Mittelwerte gebildet. Es wird für eine Woche kein Mittelwert gebildet, wenn mehr als drei Werte des Patienten für die entsprechende Woche fehlen. Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert. Alle Wochen (Woche 1 bis Woche 12) der Studienphase B wurden in die Analyse eingeschlossen.
GWSP0604	Zur Bestimmung der Veränderung der Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) wurden die Werte vom Therapieende mit denen zum Zeitpunkt der Randomisierung verglichen. Der NRS-Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung wird als Mittelwert der letzten verfügbaren sieben Tage der Run-in Phase, in der die Studienmedikation genommen wurde, anhand des protokollierten IVRS-Tagebuchs der Probanden ermittelt. Die letzte dokumentierte Angabe des Patienten wurde mittels LOCF berechnet. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA,

	adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet. Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ auf der NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für beide Studien GWSP0604 und SAVANT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber (Patienten) waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet. Die Schlafunterbrechungen durch Spastik sind in hohem Maße patientenrelevant. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts vor.

Nach Einschätzung des G-BA ist die Validität des Endpunkts, so wie dieser in den Studien GWSP0604 und SAVANT operationalisiert ist, für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch unklar [2], weil die verwendete numerische Rangskala (NRS) nicht explizit für die Schlafunterbrechung durch Spastik bei MS validiert ist. Entsprechende Validierungsstudien liegen auch aktuell (März 2018) nicht vor. Auf dieser Basis wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt zwar als hoch eingestuft, dies schließt jedoch nicht aus, dass aussagekräftige Ergebnisse für diesen Endpunkt erhalten werden, da es sich bei der NRS um eine grundsätzlich etablierte Erhebungsmethode handelt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Schlafunterbrechungen durch Spastik (NRS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Schlafunterbrechungen aufgrund von Spastik**									
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapie-ende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges‘ g [95 %-KI]
SAVANT[*]										
ITT-Population										
Sativex®	53	53	5,54 (2,42)	48	2,30 (2,10)	48	-3,08 (2,31)	-3,21 [-3,77; -2,65]	-1,43 [-2,23;-0,63] 0,0006	-0,56 [-0,97; -0,15]
Placebo	53	53	5,23 (2,49)	46	3,52 (2,77)	46	-1,81 (2,19)	-1,78 [-2,35; -1,21]		
GWSP0604[**]										
ITT-Population										
Sativex®	124	124	1,96 (1,80)	124	1,71 (1,65)	124	-0,25 (1,06)	-0,13 [-0,42;0,16]	-0,88 [-1,25;-0,51] < 0,0001	-0,53 [-0,79;-0,27]
Placebo	117	117	2,07 (1,75)	117	2,65 (2,45)	117	0,59 (1,80)	0,75 [0,44;1,05]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat ,
KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

[*]Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert. Alle Wochen (Woche 1 bis Woche 12) der Studienphase B wurden in die Analyse eingeschlossen

[**]: Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Die Schlafunterbrechungen durch Spastik haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der MS-Patienten [67]. Es handelt sich um einen selbstberichteten patientenrelevanten Endpunkt, der die wahrnehmbare Verbesserung durch die Zugabe von Sativex® deutlich wiedergibt.

SAVANT

Im Vergleich zur Zusatztherapie mit Placebo zur optimierten Standardtherapie konnte durch die Zusatztherapie mit Sativex® bei den Patienten eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität beobachtet werden, gemessen als „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“: LS-Mean = -0,88 [-1,25; -0,51].

Das berechnete Hedges‘ g von -0,56 liegt mit dem zugehörigen Konfidenzintervall [-0,97; -0,15] nicht vollständig oberhalb der allgemeinen Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2]. Eine spezifische Irrelevanzschwelle für diesen Endpunkt ist in der Literatur für dieses Anwendungsgebiet nicht berichtet, so dass die klinische Relevanz auf Basis der Ergebnisse allein dieser Studie nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann.

GWSP0604

In der Studie GWSP0604 zeigt die Zusatztherapie mit Sativex® im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe in dem untersuchten Endpunkt „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität. Es wird eine Abnahme der Schlafunterbrechungen durch Spastik (NRS) und somit eine patientenrelevante Verbesserung der Schlafqualität abgebildet.

Eine spezifische Irrelevanzschwelle für diesen Endpunkt ist in der Literatur für dieses Anwendungsgebiet nicht berichtet. Das berechnete Hedges‘ g liegt jedoch mit seinem Konfidenzintervall vollständig oberhalb der allgemein angenommenen Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. 0,2: Hedges‘ g = -0,53 [-0,79; 0,27]. Somit konnte ein sowohl statistisch signifikantes als auch klinisch relevantes Ergebnis erhalten werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

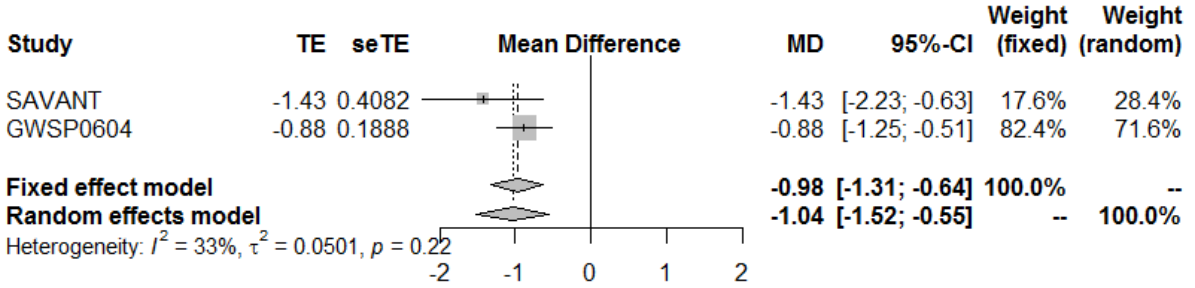


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ (Mittelwertdifferenz) aus RCT; Sativex® versus Placebo

Für Schlafunterbrechungen durch Spastik (NRS) wurden in beiden bewertungsrelevanten Studien signifikante Vorteile der Zusatztherapie mit Sativex® festgestellt (gleichgerichtete Effekte). Mit einem I^2 von 33 % und eine p-Wert von 0,22 liegen Hinweise auf wahrscheinlich unbedeutende bis mittelmäßige Heterogenität vor (s. prädefinierte Kriterien in Abschnitt 4.2.5.3). Für die Ableitung des Zusatznutzens und die zusammenfassenden Darstellungen wird das Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten gewählt, das Ergebnis der Analyse mit zufälligen Effekten wird in den entsprechenden Dossierabschnitten in einer Fußnote ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), Mittelwertdifferenz

Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
33 %	0,22	-0,98 [-1,31; -0,64]; p < 0,0001	-1,04 [-1,52; -0,55]; p < 0,0001
MD = Mittelwertdifferenz			

Aufgrund der signifikanten Ergebnisse für diesen Endpunkt in jeder Studie, wurde zusätzlich eine Meta-Analyse auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g) durchgeführt (Abbildung 4-16 und Tabelle 4-48).

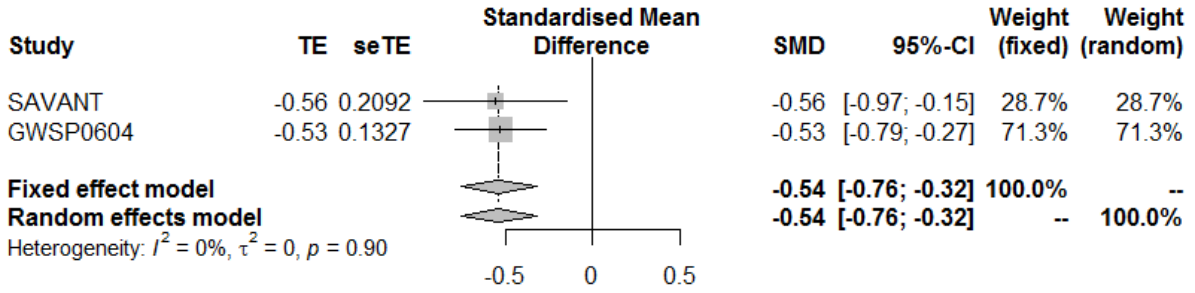


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ (Hedges‘ g) aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), Hedges‘ g (= standardisierte Mittelwertdifferenz)

Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)			
I^2	**p-Wert**	**SMD Fixed Effects Model**	**SMD Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,90	-0,54 [-0,76; -0,32], p < 0,0001	-0,54 [-0,76; -0,32], p < 0,0001
SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz			

Die Studienergebnisse waren auf Basis der Hedges‘ g mit einem I^2 von 0 % und p = 0,90 homogen. Die beobachtete gepoolte standardisierte Mittelwertdifferenz von -0,54 [-0,76; -0,32] ist statistisch signifikant (p < 0,0001) und liegt mit dem zugehörigen Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.7 Schmerz aufgrund von Spastik (NRS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“

Studie	Operationalisierung
SAVANT	Schmerz aufgrund von Spastik (NRS) wurde von den Patienten anhand einer 11-stufigen Numeric Rating Scale (NRS, numerische Rangskala) über die gesamte Studiendauer im elektronischen Tagebuch (SAVANT) dokumentiert. Die Patienten werden gebeten, eine tägliche Bewertung vorzunehmen Die Bewertung erfolgt zum Zeitpunkt des Zubettgehens jeweils für die vorangegangenen 24 Stunden. Die Patienten werden folgendermaßen befragt: Auf einer Skala von 0 bis 10, bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie Schmerzen verspürt haben, dabei bedeutet 0 „keine Schmerzen“ und 10 „schlimmster denkbarer Schmerz“. Die Information wurde im elektronischen Tagebuch des Patienten vermerkt. Gemessen wird die Mittelwertdifferenz im Rahmen der 12wöchigen randomisierten Behandlungsphase. Der Baseline-Wert in Phase B wird ermittelt als der Mittelwert der Werte vom Tag der Randomisierung sowie der 2 vorherigen Tage. Des Weiteren werden wöchentliche Mittelwerte gebildet. Es wird für eine Woche kein Mittelwert gebildet, wenn mehr als drei Werte des Patienten für die entsprechende Woche fehlen. Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert. Alle Wochen (Woche 1 bis Woche 12) wurden in die Analyse eingeschlossen. Zusätzlich war im Studienprotokoll eine Responderanalyse prädefiniert. Dafür wird ein Patient mit einer Reduktion des NRS-Scores um 1 Punkt oder 15 % als klinisch verbessert definiert. Der prozentuale Anteil an Patienten mit einer Verbesserung zu Woche 12 wird über ein GLMM (generalized linear mixed model) für binäre Daten mit Messwertwiederholungen analysiert. In dem Modell ist die MCID-Verbesserung in Bezug auf den Schmerz die abhängige Variable und der Schmerz-NRS-Baseline-Wert Kovariat.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie SAVANT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber (Patienten) waren verblindet. Der Endpunkt wurde, wie geplant, für die ITT-Population ausgewertet. Es liegen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte

Darstellung des Endpunkts noch auf sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Schmerz aufgrund von Spastik (NRS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)**								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapie-ende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
SAVANT*									
ITT-Population									
Sativex®	53	53	6,04 (2,28)	48	2,85 (2,19)	48	-3,04 (2,42)	-3,21 [-3,81; -2,62]	-1,41 [-2,26; -0,56] 0,0014
Placebo	53	53	6,13 (2,22)	46	4,35 (2,66)	46	-1,91 (2,14)	-1,80 [-2,41; - 1,20]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat , KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert. Alle Wochen (Woche 1 bis Woche 12) wurden in die Analyse eingeschlossen.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Responderanalyse für „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (1 Punkt oder 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)**					
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**[**]
SAVANT[*]						
ITT						
Sativex®	53	39 (73,6)	2,688 [0,970; 7,447]	1,206 [0,946; 1,537]	0,139 [-0,036; 0,313]	0,0571
Placebo	53	31 (58,5)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

[*]GLMM (Generalized Linear Mixed Model) für binäre Messwertwiederholungen, das Modell beinhaltet den Baseline-Wert zu Phase B als Kovariat und Behandlung, Woche sowie die Behandlung*Woche-Interaktion als fixe Effekte.

[**]p-Wert aus der Berechnung des Odds Ratios

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

In der Sativex®-Behandlungsgruppe wurde eine signifikant größere Verbesserung des Schmerz-Scores auf der NRS beobachtet als in der Vergleichsgruppe: LS-Mean-Differenz: -1,41[-2,26; -0,56], p = 0,0014. Dieser Effekt ist ab Woche 2 bis Studienende in Woche 12 statistisch signifikant. Dieses positive Ergebnis in Bezug auf die mittlere Veränderung wird bestätigt durch deutlich mehr Responder (73,6 %) in der Sativex®-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (58,5 %). Die Studie SAVANT ist nicht für diesen Endpunkt gepowert, so dass aufgrund der relativ niedrigen Patientenzahl von 53 Patienten pro Arm die statistische Power für ein signifikantes Ergebnis bei der Responder-Analyse nicht ausreicht, das OR von 2,688 [0,970; 7,447] mit einem p-Wert von 0,0571 zeigt jedoch einen deutlich positiven Trend, der das signifikante Ergebnis auf Basis der Mittelwertdifferenz unterstützt.

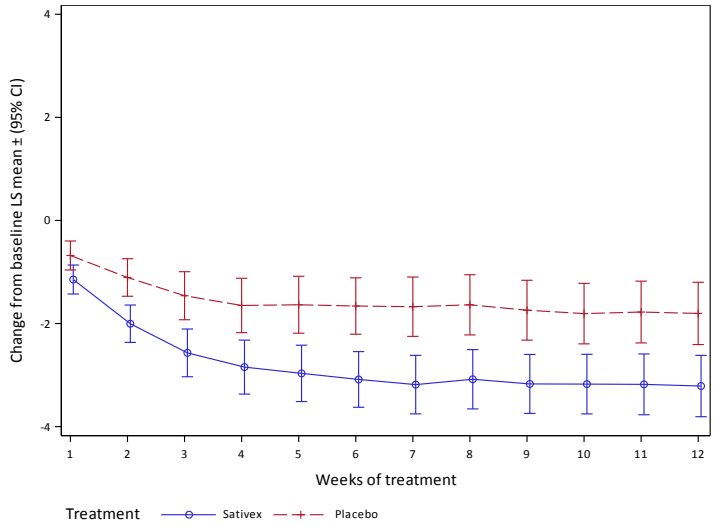


Abbildung 4-17: Grafische Darstellung der Veränderung des Schmerz-NRS-Scores in Phase B (Basis: MMRM-Modell; ITT-Population)

Der Verlauf der Schmerz-NRS-Scores in den beiden Behandlungsgruppen über die Zeit zeigt, dass der Effekt von Sativex® auf die durch Spastik verursachten Schmerzen früh eintritt und über die Zeit aufrechterhalten werden kann (Abbildung 4-17).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Schmerz aufgrund von Spastik auf der NRS wurde als Endpunkt von den bewertungsrelevanten Studien nur in der Studie SAVANT erhoben, eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse ist somit nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

SAVANT wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.8 Absolute Veränderung des Motricity Index – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Absolute Veränderung des Motricity Index“

Studie	Operationalisierung
GWSP0604	Eine Verbesserung des Motricity Index (insbesondere in den unteren Extremitäten) ist ein guter Anhaltspunkt für eine verbesserte Funktion der unteren Extremitäten. Der Motricity Index wurde bei Visite 2, Visite 3 und Visite 6 (oder Zeitpunkt des Therapieabbruchs) erhoben. Jede Extremität umfasst drei bewertende Bewegungen in beiden Armen und Beinen. Im Arm waren die drei Bewegungen; Spitzgriff, Ellenbogenbeugung und Schulterabduktion und die drei Beinbewegungen waren Knöcheldorsalflexion, Kniestreckung und Hüftbeugung. Der Spitzgriff wird wie folgt eingestuft; 0 = keine Bewegung, 11 = Ansatz einer Greifbewegung (jede Bewegung der Finger oder Daumen), 19 = Fähigkeit einen Würfel zu greifen, aber nicht gegen die Schwerkraft zu halten, 22 = Fähigkeit einen Würfel zu greifen, und gegen die Schwerkraft zu halten, aber nicht gegen eine leichte Zugkraft, 26 = Fähigkeit einen Würfel zu greifen und gegen eine leichte Zugkraft zu halten, aber weniger als die andere Seite, 33 = normaler Kneifgriff. Die anderen fünf Bewegungen werden wie folgt eingestuft; 0 = keine Bewegung, 9 = Fähigkeit zu greifen, Kontraktion in Muskeln, aber keine Bewegung, 14 = sichtbare Bewegung, aber nicht vollständiges Ausmaß und nicht gegen die Schwerkraft, 19 = vollständiges Ausmaß von Bewegung gegen die Schwerkraft, aber nicht gegen Widerstand, 25 = vollständige Bewegung gegen Widerstand, aber schwächer als die andere Seite, 33 = Normalkraft. Die Gesamtpunktzahl im Arm ergab sich aus der Summe der drei zu bewertenden Armbewegungen und ebenso ergab sich die Gesamtpunktzahl im Bein aus der Summe der drei zu bewertenden Beinbewegungen. Ein Punkt wurde dann zu jedem Wert der Extremitäten hinzugezählt, sodass die Höchstpunktzahl 100 % betrug. Wenn beide Arme (oder beide Beine) zur Randomisierung oder zu einem späteren Zeitpunkt bewertet wurden, dann wurde der Mittelwert beider Extremitätenwerte als Bewertungszahl verwendet; ansonsten wurde die Gesamtpunktzahl der betroffenen Extremität verwendet. Um die Messungen zu standardisieren sollen alle Patienten während der Beurteilung sitzen. Da es möglich ist, dass verschiedene Ärzte die Einstufungen unterschiedlich vornehmen, wurde der Motricity Index zu jeder Visite, wenn möglich, immer von derselben Person durchgeführt. Der Arzt gibt dem Patienten präzise Anweisungen für die Durchführung der zu bewertenden Bewegungsabläufe. Zur Bestimmung der absoluten Veränderung des Motricity Index wurden die Werte vom Therapieende mit den Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung verglichen. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet. Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604, die den Endpunkt „Absolute Veränderung Motricity Index“ untersucht hat, als niedrig eingestuft.

In der Studie waren die Endpunkterheber (Prüfärzte) zum Zeitpunkt der Endpunkterhebung verblindet. Zwar waren bis zum Zeitpunkt der Randomisierung in der Studie GWSP0604 die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch erhielten in dem Zeitraum vor der Randomisierung alle Patienten Sativex®. Eine Verzerrung bei der Endpunkterhebung zu diesem Zeitpunkt dieser Studie ist deshalb ebenfalls entsprechend unwahrscheinlich.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Absolute Veränderung des Motricity Index für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im Bereich Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Absolute Veränderung des Motricity Index Arm**								
	Randomisierung			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604*									
ITT									
Sativex®	124	22	74,82 (22,67)	23	74,98 (27,33)	19	0,63 (14,11)	-10,50 [-19,23; -1,77]	-1,92 [-10,02; 6,18] 0,6302
Placebo	117	18	85,53 (9,01)	22	84,20 (14,27)	15	0,70 (9,95)	-8,58 [-17,15; -0,01]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im Bereich Bein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Absolute Veränderung des Motricity Index Bein**								
	Randomisierung			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604*									
ITT									
Sativex®	124	90	63,58 (23,80)	91	62,29 (25,45)	79	-1,38 (7,57)	-3,24 [-5,44;-1,05]	0,97 [-1,49;3,43] 0,4391
Placebo	117	91	64,40 (22,07)	92	60,74 (22,86)	81	-1,91 (8,73)	-4,21 [-6,41;-2,00]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im betroffenem Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Absolute Veränderung des Motricity Index im betroffenem Arm**								
	Randomisierung			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
ITT									
Sativex®	124	22	68,14 (25,21)	23	68,33 (29,31)	19	0,53 (15,62)	-9,77 [-19,17;-0,37]	-2,85 [-12,75;7,05] 0,5581
Placebo	117	18	80,75 (13,27)	21	82,00 (15,35)	14	0,75 (10,60)	-6,92 [-16,33;2,50]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im betroffenem Bein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Absolute Veränderung des Motricity Index im betroffenem Bein**								
	Randomisierung			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
ITT									
Sativex®	124	90	61,38 (23,51)	91	60,22 (24,83)	79	-1,32 (7,64)	-3,12 [-5,45; -0,79]	0,04 [-2,57; 2,64] 0,9767
Placebo	117	91	62,82 (22,38)	92	60,08 (22,96)	81	-0,98 (9,48)	-3,15; [-5,48; -0,83]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In der Studie GWSP0604 wurde der Endpunkt „Motricity Index“ für den Bereich Arm, Bein, betroffener Arm und betroffenes Bein erhoben. Der Motricity Index (Beweglichkeits-Index) ist ein aussagekräftiger Test, der das Ausmaß der Lähmungen in den Extremitäten beschreibt. Dabei wird die Kraft für drei Bewegungen bewertet: Abduktion, Flexion und Spitzgriff. Die maximale Punktzahl des Motricity-Index entspricht 100 Punkten. Eine Verbesserung des Motricity Index (insbesondere in den unteren Extremitäten) ist ein guter Indikator für eine verbesserte Funktion der Extremitäten.

Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde in der Studie GWSP0604 weder im Arm noch im Bein eine signifikante Veränderung unter Sativex®-Therapie gemessen. Die resultierenden Gruppendifferenzen waren nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt „Absolute Veränderung Motricity Index“ wurde nur in der Studie GWSP0604 erhoben, so dass eine Meta-Analyse nicht möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

GWSP0604 wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.9 Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende

Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)“

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td colspan="2">Der 10m-Gehtest misst die Gehgeschwindigkeit in Meter pro Sekunde über eine kurze Distanz. Der Patient wird angewiesen eine Distanz von 10 m zu gehen, wobei die benötigte Zeit gemessen wird [26]. Die Gehstrecke muss aus dem Stand zu Fuß begonnen und beim ersten Versuch erreicht werden. Ausschließlich gehfähige Patienten, für die es auch möglich war, die Gehstrecke zurückzulegen, haben an dem Test teilgenommen.
Auch Patienten, die nicht mehr gehfähig waren, konnten grundsätzlich in die Studien eingeschlossen werden.
Der Test wird als ein Indikator für die auch vom Grad der Spastik abhängige Mobilität angesehen. Der Gehtest wird auch bei MS Patienten angewendet [27].</td></tr>
<tr><td>SAVANT</td><td>Die Gesamtzeit (Sekunden) und die Geschwindigkeit (m/sec) werden aufgezeichnet. Die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert im 10m-Gehtest wird über MMRM (mixed model for repeated measures) analysiert. Abhängige Variable ist die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert und der Baseline-Wert des 10m-Gehtests ist als Kovariat in das Modell aufgenommen.

Erhebungszeitpunkte
<table>
<tr><th></th><th>Screening</th><th>Phase A Responder-Selektion</th><th>Wash-out</th><th colspan="4">Phase B</th></tr>
<tr><td>Visite</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Erhebung</td><td></td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td></tr>
</table>
Zusätzlich war in der Studie eine Responderanalyse prädefiniert. Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 0,14 m/s wurden als Responder gewertet [28, 29].
Der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung in Woche 12 wurde über ein GLMM (generalized linear mixed model) für binäre Daten mit Messwertwiederholungen analysiert. Das Modell beinhaltet die klinisch relevante Verbesserung als abhängige Variable und den Baseline-Wert des 10m-Gehtests als Kovariat.</td></tr>
<tr><td>GWSP0604</td><td>Die zeitgesteuerte 10 m-Gehstrecke wurde zum Zeitpunkt der Visite 2, 3, 4, 5 und 6 oder zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs durch den Arzt erfasst.
Zur Bestimmung der Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) wurden die Werte vom Therapieende (Visite 6) bzw. zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs mit denen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Visite 3) verglichen. Die Zeiten für die 10m-Gehstrecke wurden zusammengefasst und für die Patienten, die in der Lage sind die Gehstrecke zu vervollständigen, ausgewertet.
Die letzte dokumentierte Angabe des Patienten wurde mittels LOCF berechnet. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.
Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe</td></tr>
</table>

	zusammengefasst Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für beide RCTs, in denen der Endpunkt „Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)“ untersucht wurde, als niedrig eingestuft.

In beiden Studien wurde der Endpunkt, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet, die Erhebung erfolgte doppelblind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Trotz der hohen Relevanz und der gängigen Anwendung bei MS-Patienten, konnte keine Validierungsstudie explizit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS identifiziert werden. Das beobachtete Ergebnis wird nicht nur von der Spastik, sondern auch der zugrundeliegenden, die Mobilität betreffenden Behinderung des individuellen MS-Patienten beeinflusst. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)** **Zeit (in Sekunden), die für die Gehstrecke benötigt wird**								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapieende (Woche 12)**			**Veränderung**		**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
SAVANT[*]									
ITT									
Sativex®	53	44	20,79 (13,48)	43	18,46 (11,91)	42	-2,85 (6,22)	-2,79 [-4,25; -1,32]	-1,70 [-3,84; 0,44] 0,1174
Placebo	53	40	21,08 (12,84)	37	20,15 (12,58)	37	-1,02 (3,88)	-1,08 [-2,65; 0,48]	
GWSP0604[**]									
ITT									
Sativex®	124	87	24,53 (25,51)	84	20,02 (16,84)	82	-2,26 (8,38)	-0,13 [-3,12;2,86]	-3,35 [-6,95;0,26] 0,0687
Placebo	117	86	25,35 (36,20)	83	25,40 (37,51)	80	1,98 (15,16)	3,22 [0,14;6,29]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat Population, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

Die Werte in der Tabelle geben die Zeit (in Sekunden) an, die die Patienten für die 10m-Gehstrecke benötigt haben.

[*]Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert.

[**]Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest) Patienten mit Verbesserung um mindestens 0,14 m/sec**					
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**[**]
SAVANT[*]						
ITT						
Sativex®	53	10 (18,9)	2,596 [0,695; 9,701]	2,202 [0,754; 6,434]	0,130 [-0,033; 0,293]	0,1537
Placebo	53	4 (7,5)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, ITT: Intention to treat Population; KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

[*]GLMM (generalized linear mixed model) für binäre Messwertwiederholungen, das Modell beinhaltet den Baseline-Wert zu Phase B als Kovariat und Behandlung, Woche sowie die Behandlung*Woche-Interaktion als fixe Effekte.

[**]p-Wert aus der Berechnung des Odds Ratios

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

In Bezug auf den 10m-Gehtest haben sich die Patienten in der Sativex®-Gruppe im Mittel um -2,79 Sekunden [-4,25; -1,32] verbessert, in der Placebo-Gruppe um -1,08 [-2,65; 0,48], der Unterschied war nicht statistisch signifikant. In der Sativex®-Gruppe haben sich die Patienten im Mittel damit jedoch stärker verbessert als in der Kontrollgruppe. Es gibt ebenfalls einen größeren Anteil an Patienten (18,9 % vs. 7,5 %) mit klinisch relevantem Ansprechen. Auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant OR = 2,596 [0,695; 9,701]; p = 0,1537.

GWSP0604

Die Patienten in der Sativex®-Gruppe haben in der randomisierten Studienphase B keine wesentliche Änderung ihrer Gehgeschwindigkeit erfahren (MD = 0,13 [-3,12, 2,86]). Dieses Ergebnis entspricht der Erwartung, da die Patienten bereits auf Sativex® eingestellt waren. Im direkten Vergleich dazu war bei den Patienten in der Placebo-Gruppe (Absetzen von Sativex®) eine Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit zu beobachten (3,22 [0,14; 6,29]. Die resultierenden Gruppendifferenzen waren nicht statistisch signifikant (p = 0,0687).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die metaanalytische Zusammenfassung auf die Mittelwertdifferenzen, die in beiden RCTs erhoben wurden.

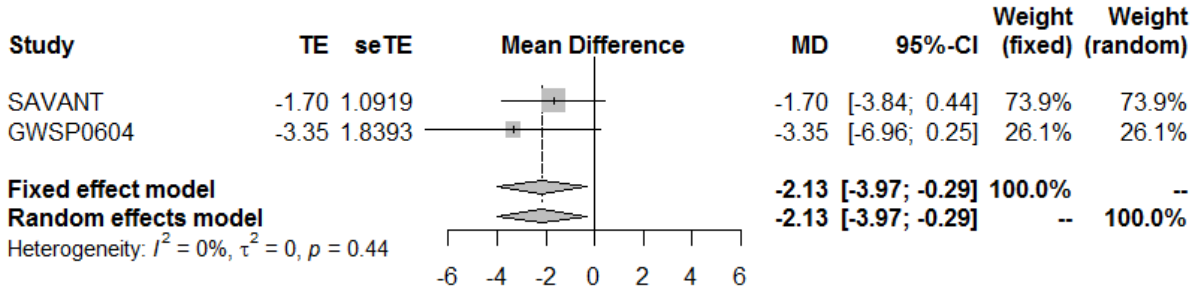


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)

Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,44	- 2,13 [-3,97; -0,29]; p = 0,0233	- 2,13 [-3,97; -0,29]; p = 0,0233
MD = Mittelwertdifferenz			

Sowohl in der Studie SAVANT als auch in der Studie GWSP0604 ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Effekt zugunsten der Zusatztherapie mit Sativex®. Die Ergebnisse der beiden Studien waren mit einem I^2 von 0 % und p = 0,44 ausreichend homogen für eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse (s. Angaben in Abschnitt 4.2.5.3 zu Bewertung der Heterogenität). Die beobachtete gepoolte Mittelwertdifferenz von -2,13 [-3,97; -0,29] war statistisch signifikant (p = 0,0233).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.10 Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td colspan="2">Die Fähigkeit zur Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens ist wichtig für die individuelle Selbständigkeit im Alltag. Der Barthel Index ist ein Instrument zur quantitativen Erfassung der Fähigkeiten zur Ausübung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Der Barthel Index ist seit Jahren eine etablierte Beurteilungsmethode, die auch bei MS-Patienten angewendet wird [32].</td></tr>
<tr><td>SAVANT</td><td>Es konnte für den Gesamtscore eine maximale Punktzahl von 20 Punkten erreicht werden. Die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in Woche 12 wird über ein MMRM analysiert (mixed model for repeated measures). Das Modell beinhaltet die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Randomisierung) als abhängige Variable und den Baseline-Wert als Kovariat.

Die MCID-Verbesserung (≥ 1,85 Punkte [33]) nach Woche 12 wird über ein GLMM (generalized linear mixed model) für binäre Messwertwiederholungen analysiert. Das Modell beinhaltet den Baseline-Wert zu Phase B als Kovariat und Behandlung, Visite sowie die Behandlung*Visite-Interaktion als fixe Effekte.

Erhebungszeitpunkte
<table>
<tr><th></th><th>Screening</th><th>Phase A Responder-Selektion</th><th>Wash-out</th><th colspan="4">Phase B</th></tr>
<tr><td>Visite</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Erhebung</td><td></td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>GWSP0604</td><td>Der Barthel Index wurde bei Visite 2, 3 und 6 ausgefüllt. Es konnte für den Gesamtscore eine maximale Punktzahl von 100 Punkten erreicht werden. Zur Bestimmung der Veränderung des Barthel Index wurden die Werte vom Therapieende mit denen zum Zeitpunkt der Randomisierung verglichen. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zum Ausgangswert (Randomisierung), berechnet.
Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst
Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert
Für die Responderanalysen wurden die Skalen mit 100 Punkten auf eine Skala mit 20 Punkten transformiert. Der Anteil der Responder für eine minimale klinisch relevante Veränderung ≥ 1,85 (MCID), der für die Skala mit 20 Punkten validiert ist [33], wird unter Verwendung des proportionalen Unterschieds berechnet und die Odds Ratio der Behandlungsgruppen, vom Therapiebeginn bis Therapieende, zusammen mit ihren jeweiligen 95 % KIs untersucht.</td></tr>
</table>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für beide RCTs, in denen der Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens“ untersucht wurde, als niedrig eingestuft.

In beiden Studien wurde der Endpunkt, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet, die Erhebung erfolgte doppelblind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor. Das Ausmaß, mit dem die Patienten am Leben teilnehmen können, ist für die Patienten ausgesprochen relevant.

Bei dem Barthel-Index handelt es sich um eine etablierte Messmethode, die auch bei MS-Patienten zum Einsatz kommt. Nach Einschätzung des G-BA im Jahre 2012 ist die Validität des Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch unklar [2]. Es liegen keine aktuellen Validierungsstudien (Stand: März 2018) speziell bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS vor, weswegen eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)									
	Randomisierung			**Therapieende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges’ g [95 %-KI]
SAVANT*										
ITT										
Sativex®	53	53	16,13 (4,31)	51	16,10 (4,37)	51	0,04 (1,08)	0,04 [-0,23; 0,30]	-0,07 [-0,46; 0,31] 0,7090	-
Placebo	53	53	16,15 (4,37)	46	16,98 (3,92)	46	0,11 (0,85)	0,11 [-0,17; 0,39]		
GWSP0604**										
ITT										
Sativex®	124	122	73,77 (24,87)	121	74,05 (24,72)	120	0,04 (7,71)	-0,53 [-2,10;1,05]	1,84 [0,02;3,66] 0,048	0,21 [-0,05;0,47]
Placebo	117	116	78,15 (23,34)	117	76,37 (24,04)	116	-1,85 (6,34)	-2,37 [-3,94;-0,79]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat Population, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Der Behandlungsunterschied wurde über ein MMRM-Modell analysiert. Alle Wochen (Woche 1 bis Woche 12) wurden in die Analyse eingeschlossen.

**Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-67: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderung (Responderanalyse mit dem Schwellenwert 1,85) der Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Klinisch relevante Veränderung ≥ 1,85 Punkte der Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)**					
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert***
SAVANT						
ITT						
Sativex®	53	3 (5,7)	0,879 [0,153; 5,035]	0,902 [0,191; 4,249]	-0,006 [-0,103; 0,090]	0,8834
Placebo	53	3 (5,7)				
GWSP0604						
ITT						
Sativex®	124	23 (18,5)	1,68 [0,82;3,44]	1,55 [0,84;2,87]	0,07 [-0,2;0,16]	0,159
Placebo	117	14 (12,0)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, ITT: Intention to treat Population, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

SAVANT: GLMM für binäre Daten mit Messwertwiederholungen. Das Modell beinhaltet Phase-B-Baseline-Werte als Kovariat und Behandlung, Woche und Behandlung*Woche-Interaktion als feste Effekte. „Odds" und „Risiko" sind angegeben, für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein (d. h. Verbesserung des Scores)

*p-Wert aus der Berechnung des Odds-Ratios

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In den Studien SAVANT und GWSP0604 wurde der Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)" erhoben. Der Test erfasst die Fähigkeit des Patienten sich selbständig zu versorgen und fortzubewegen. Bei einer maximalen Gesamtpunktzahl im Barthel-Index ist der Patient in der Lage, die täglichen Aufgaben wie z. B. Mobilität, Körperpflege oder Essen und Trinken selbstständig zu bewältigen.

SAVANT

Nach 12 Wochen Behandlung konnte kein signifikanter Unterschied im Barthel-Index zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden: Mittelwertdifferenz = -0,07 [-0,46; 0,31], p = 0,7090.

GWSP0604

In Bezug auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) wurde ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sativex® beobachtet: Mittelwertdifferenz = 1,84 [0,02; 3,66], p = 0,048. Eine klare klinische Relevanz des Gruppenunterschiedes kann auf Basis des Hedges‘ g (0,21 [-0,05; 0,47]) nicht abgeleitet werden. In Woche 12 gab es im Sativex®-Behandlungsarm mehr Responder (18,5 %) als im Placebo-Arm (12,0 %), dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

In die Studien SAVANT und GWSP0604 sind Patienten mit einer schweren chronischen Erkrankung eingeschlossen, die mit einem mittleren EDSS von über 5 Punkten zur Baseline einen wesentlichen Behinderungsgrad aufweisen, der nicht allein von der Spastik bestimmt wird. Der grundlegende Grad der Behinderung kann die Messung der Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens, die durch die Spastik verursacht werden, erschweren.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Gesamtscore, für den die mittlere Änderung des Barthel Index bestimmt wurde, wurde in den beiden Studien SAVANT und GWSP0604 unterschiedlich berechnet. Diese Ergebnisse werden daher nicht im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst. Im Gegensatz zur Differenz in der mittleren Änderung des Barthel-Index, können die Ergebnisse einer klinisch relevanten Änderung des Barthel-Index (Responder-Analyse) zusammengefasst werden. Im Rahmen der Analyse wurden die Werte aus der GWSP0604-Studie auf die Skala von maximal 20 Punkten transformiert. Den Berechnungen der Responder-Analysen in den beiden Studien liegen dementsprechend vergleichbare Werte zugrunde.

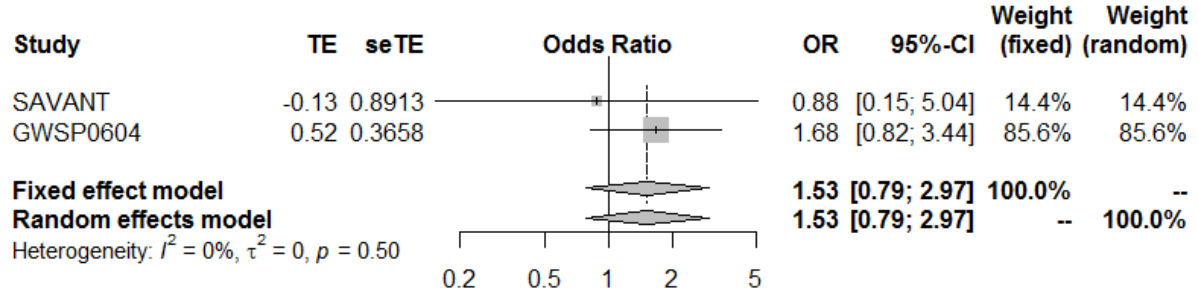


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Barthel Index“ (Responder-Analyse, MCID-Änderung) aus RCT; Sativex® versus Placebo

Es wurde keine bedeutsame Heterogenität beobachtet: I^2 = 0 % und p = 0,50. Der gepoolte Effektschätzer ist ein OR von 1,53 [0,79; 2,97] zugunsten von Sativex®, das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p = 0,2087).

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index), Responderanalyse

Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index), Responderanalyse			
I^2	**p-Wert**	**OR Fixed Effects Model**	**OR Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,50	1,53 [0,79; 2,97]; p = 0,2087	1,53 [0,79; 2,97]; p = 0,2087
OR = Odds Ratio			

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.11 Gesamteindruck der klinischen Veränderung (Patient, betreuende Person, Arzt) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC, CGIC, PGIC)“

Studie	Operationalisierung
	Der Gesamteindruck der klinischen Veränderung wurde auf einer 7-stufigen Skala abgefragt, die folgende Kategorien umfasst: • 1 = Sehr viel besser • 2 = Viel besser • 3 = Wenig besser • 4 = Keine Änderung • 5 = Wenig schlechter • 6 = Viel schlechter • 7 = Sehr viel schlechter Die Erfassung des Gesamteindrucks der klinischen Veränderung erfolgte auf einer 7-stufigen kategorialen Skala. Die Einschätzung des klinischen Zustands bzw. dessen Veränderung auf einer 7-stufigen Skala stellt eine Methode zur standardisierten Beurteilung von Erkrankungsbildern dar.

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>SAVANT</td><td>Erhebungszeitpunkte
<table>
<tr><th></th><th>Screening</th><th>Phase A Responder-Selektion</th><th>Wash-out</th><th colspan="4">Phase B</th></tr>
<tr><td>Visite</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Erhebung</td><td></td><td></td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td></tr>
</table>
SGIC
Die Frage zu den Visiten 3 und 4, die die Patienten beantworten sollen, ist:
– „Bitte beurteilen Sie die Änderung Ihrer Funktionsfähigkeit aufgrund der Spastik seit Einnahme der Studienmedikation (Visite 2)“
Zu den Visiten 5, 6 und 7 wird den Patienten folgende Frage gestellt:
– „Bitte beurteilen Sie die Änderung Ihrer Funktionsfähigkeit aufgrund der Spastik seit Einnahme der Studienmedikation (Visite 4)“

PGIC
Der behandelnde Arzt, der die Beurteilung der klinischen Veränderung vornimmt ist ein Arzt mit Erfahrung in Diagnose, Bewertung und Behandlung von MS. Die Bewertung soll im Verlauf der Studie immer von demselben Arzt vorgenommen werden. Der PCIG fordert den Arzt auf, die Funktionsfähigkeit des Patienten in Hinblick auf die MS zu bewerten.
Die Frage zu den Visiten 3 und 4, die die Ärzte beantworten sollen, ist:
– „Bitte beurteilen Sie die Änderung der Funktionsfähigkeit des Patienten aufgrund der MS seit Einnahme der Studienmedikation (vor Visite 2)“
Zu den Visiten 5, 6 und 7 wird den Ärzten folgende Frage gestellt:
– „Bitte beurteilen Sie die Änderung der Funktionsfähigkeit des Patienten aufgrund der MS seit Einnahme der Studienmedikation (vor Visite 4)“

Auswertung SGIC und PGIC
Für die Auswertung des Gesamteindrucks der klinischen Veränderung wird ein GLMM (generalized linear mixed model) für ordinale Daten mit Messwertwiederholungen verwendet. SGIC und PCIG werden separat analysiert. Das Modell enthält die Bewertung der Veränderung als abhängige Variable und Behandlung, Visite und die Interaktion Behandlung*Visite als fixe Effekte.
Zusätzlich wird eine Responderanalyse durchgeführt, in der Patienten mit den Bewertungen „wenig besser“, „viel besser“ und „sehr viel besser“ (d. h. mindestens „wenig besser“ (MCID)) als Responder gewertet werden. Für diese Auswertung wird ein GLMM (generalized linear mixed model) für binäre Daten verwendet. Behandlung, Visite und die Interaktion Behandlung*Visite sind fixe Effekte in diesem Modell.</td></tr>
<tr><td>GWSP0604</td><td>SGIC
Der Patient wurde gebeten, folgende Frage zu beantworten:
– „Beurteilen Sie die Änderung Ihrer Spastik aufgrund von MS unmittelbar vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation“.
Der Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) wurde zur Visite 3 (Randomisierung), 5 und 6 (Therapieende) im Studienverlauf erhoben.

CGIC
Der Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC) wurde zur Visite 3 (Randomisierung), 4, 5 und 6 (Therapieende) im Studienverlauf erhoben.
Der Fokus des CGIC wurde auf die Leistungsfähigkeit des Patienten gelegt, da der</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung
	Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person als relativ unabhängige Beurteilung über jegliche Form der Veränderung in den Leistungsfähigkeiten des Patienten im Studienverlauf gesehen wird. Zusätzlich zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung wurde von den betreuenden Personen die Änderung des Umlagerns bei der Pflege auf der GIC (global impression of change) bestimmt. Zur Einschätzung der Veränderung wurden die Werte zum Studienende mit den Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung verglichen. Die Hauptpflegeperson wurde gebeten einen Gesamteindruck der klinischen Veränderung der betreuten Person die Beantwortung von zwei Fragen zu beurteilen: – „Wie haben sich allgemeine Funktionsfähigkeiten des Patienten seit Visite 2 geändert?“ – „Wie hat sich die Umlagerung bei der Pflege des Patienten seit Visite 2 geändert?“ Die zweite Frage (Erleichterung des Umlagerns bei der Pflege) wurde nur bei Visite 6 erhoben. Wenn die betreuende Person bei den entsprechenden Visiten nicht verfügbar war, dann konnten diese Informationen über das Telefon abgefragt werden, kurz nachdem der Patient an der entsprechenden Visite teilgenommen hat. **PGIC** Der behandelnde Arzt wurde gebeten, auf einer 7-stufigen Skala zu beurteilen, ob es eine Änderung der Spastik des Patienten seit Woche 2 gab (d. h. vor Beginn der Studienmedikation): – „Bitte beurteilen Sie die Änderung der Spastik des Patienten aufgrund von MS seit Visite 2.“ Der Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC) wurde zur Visite 3 (Randomisierung), 5 und 6 (Therapieende) im Studienverlauf erhoben. **Auswertung SGIC, CGIC, PGIC** Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung wurde über eine ordinale logistische Regression analysiert, unter Verwendung des kumulativen „proportional Odds-Modell“. Fehlende Daten der deskriptiven Ergebnisse wurden mittels LOCF, d. h. der letzte von einem Patienten vorliegende Wert, dargestellt. Am Studienende wird der Anteil der Responder, die eine minimale klinisch relevante Veränderung ≥ „Wenig besser“ (MCID) (d. h. „wenig besser“, „viel besser“ und „sehr viel besser“) erreicht haben, unter Verwendung des proportionalen Unterschieds berechnet und die Odds Ratio der Behandlungsgruppen zusammen mit ihren jeweiligen 95 % KI untersucht. Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Bewertung durch den Patienten (SGIC)						
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bewertung durch die betreuende Person (CGIC)						
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch[*]
Bewertung durch den behandelnden Arzt (PGIC)						
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

[*]Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt und nicht direkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (s. auch Abschnitt 4.2.5.2.2)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für beide RCTs, in denen der Endpunkt „Gesamteindruck der klinischen Veränderung“ untersucht wurde, als niedrig eingestuft.

In beiden Studien wurde der Endpunkt, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet, die Erhebung erfolgte doppelblind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts und/oder sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, liegen für die Bewertung durch den Patienten nicht vor. Entsprechend wird in beiden Studien das Verzerrungspotenzial für diese Operationalisierung des Gesamteindrucks der klinischen Veränderung (SGIC) als niedrig eingestuft.

Die Bewertungen der betreuenden Person und die des Arztes erfolgten ohne objektive Vorgaben, die zur Einstufung vorgegeben waren. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann für diese Operationalisierungen dementsprechend nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial wird für den PCIG als hoch eingestuft, der CGIC wird lediglich ergänzend für die Bewertung herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamteindruck der klinischen Veränderung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamteindruck der klinischen Veränderung am Studienende, Woche 12								
		Anzahl Patienten n (%)						
Studie	N	Sehr viel besser	Viel besser	Wenig besser	Keine Änderung	Wenig schlechter	Viel schlechter	Sehr viel schlechter
SAVANT								
ITT								
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)								
Sativex®	53	0	8 (15,1)	15 (28,3)	17 (32,1)	3 (5,7)	7 (13,2)	1 (1,9)
Placebo	53	0	2 (3,8)	12 (22,6)	22 (41,5)	9 (17,0)	1 (1,9)	0
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)								
Sativex®	53	2 (3,8)	6 (11,3)	17 (32,1)	19 (35,8)	3 (5,7)	4 (7,5)	0
Placebo	53	0	3 (5,7)	11 (20,8)	26 (49,1)	5 (9,4)	1 (1,9)	0
GWSP0604								
ITT								
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)								
Sativex®	124	14 (11,6)	40 (33,1)	39 (32,3)	17 (14,0)	4 (3,3)	6 (5,0)	1 (0,8)
Placebo	117	10 (8,5)	28 (23,9)	33 (28,2)	35 (29,9)	7 (6,0)	1 (0,9)	3 (2,6)
Beurteilung der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC)								
Sativex®	124	2 (2,8)	15 (21,1)	31 (43,7)	16 (22,5)	4 (5,6)	2 (2,8)	1 (1,4)
Placebo	117	0 (0,0)	11 (15,9)	19 (27,5)	24 (34,8)	8 (11,6)	5 (7,2)	2 (2,9)
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)								
Sativex®	124	6 (4,9)	44 (36,1)	45 (36,9)	17 (13,9)	4 (3,3)	6 (4,9)	-
Placebo	117	8 (6,8)	29 (24,8)	26 (22,2)	37 (31,6)	13 (11,1)	4 (3,4)	-

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde.

Responderanalyse: Veränderung von mindestens „wenig besser“

Tabelle 4-71 gibt an, wie die Veränderung zum Studienende durch die Patienten, betreuenden Personen und Ärzte beurteilt worden ist. Davon ausgehend wurde berechnet, wie die Wahrscheinlichkeit (Odds) für das Erreichen einer höheren Kategorie im Verlauf der Studie ist (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-72:Wahrscheinlichkeit (Odds) für eine klinische Veränderung (höhere Kategorie, d. h. Verbesserung) – Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Gesamteindruck der klinischen Veränderung am Studienende Woche 12, Odds für eine Verbesserung (höhere Kategorie)**		
	N	**OR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SAVANT*			
ITT			
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)			
Sativex®	53	1,384 [0,699; 2,741]	0,3515
Placebo	53		
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)			
Sativex®	53	1,623 [0,824; 3,198]	0,1615
Placebo	53		
GWSP0604**			
ITT			
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)			
Sativex®	124	1,703 [1,075; 2,698]	0,0234
Placebo	117		
Beurteilung der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC)			
Sativex®	124	2,400 [1,297; 4,443]	0,0053
Placebo	117		
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)			
Sativex®	124	1,958 [1,232; 3,112]	0,0045
Placebo	117		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

*Die Odds Ratios wurden über ein GLMM für ordinale Daten mit Messwertwiederholungen erhalten. Das Modell beinhaltete Behandlung, Woche und die Interaktion Behandlung*Woche als fixe Effekte. Berechnet wurden die Odds für das Erreichen einer höheren Kategorie (Verbesserung).

**Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung wurde über eine ordinale logistische Regression analysiert, unter Verwendung des kumulativen „proportional Odds-Modell".

SAVANT

Das Erreichen einer höheren Kategorie war insgesamt in der Sativex®-Gruppe wahrscheinlicher als in der Placebo-Gruppe. Der beobachtete Gruppenunterschied war weder für die Einschätzung der Patienten noch der beurteilenden Ärzte statistisch signifikant.

GWSP0604

Das Erreichen einer höheren Kategorie war insgesamt in der Sativex®-Gruppe wahrscheinlicher als in der Placebo-Gruppe. Der beobachtete Gruppenunterschied war sowohl für die Einschätzung der Patienten und der betreuenden Personen als auch der Prüfärzte statistisch signifikant: SGIC OR = 1,703 [1,075; 2,698], p = 0,0234, CGIC OR = 2,400 [1,297; 4,443], p = 0,0053 und PGIC OR = 1,958 [1,232; 3,112], p = 0,0045.

Responderanalyse: Veränderung von mindestens „wenig besser"

Zusätzlich zur Übergangswahrscheinlichkeit in eine höhere Kategorie wurde eine Responder-Analyse hinsichtlich des Erreichens einer klinisch relevanten Veränderung von mindestens der Kategorie „wenig besser" (d. h. „wenig besser", „viel besser" oder „sehr viel besser") durchgeführt (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC, CGIC, PGIC) anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes „Verbesserung" (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Gesamteindruck der klinischen Veränderung am Studienende (Woche 12) Responsekriterium ≥ Wenig besser[*]					
	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[**]
SAVANT (Responder für „Verbesserung")[‡]						
ITT						
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)						
Sativex®	53	23 (43,4)	1,849 [0,786; 4,345]	1,482 [0,871; 2,521]	0,147 [-0,044; 0,337]	0,1568
Placebo	53	14 (26,4)				
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)						
Sativex®	53	25 (47,2)	2,183 [0,931; 5,119]	1,611 [0,959; 2,706]	0,186 [-0,005; 0,377]	0,0720
Placebo	53	14 (26,4)				
GWSP0604 (Responder für „Verbesserung")[#]						
ITT						
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)						
Sativex®	124	96 (77,4)	2,22 [1,27; 3,89]	1,28 [1,07; 1,52]	0,17 [0,05; 0,28]	0,005
Placebo	117	71 (60,7)				
Beurteilung der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC)						
Sativex®	124	57 (46,0)	1,70 [1,01; 2,87]	1,38 [1,00; 1,90]	0,13 [0,00; 0,25]	0,046
Placebo	117	39 (33,3)				

Studie Gruppe	Gesamteindruck der klinischen Veränderung am Studienende (Woche 12) Responsekriterium ≥ Wenig besser[*]					
	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[**]
Beurteilung der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)						
Sativex®	124	97 (78,2)	3,08 [1,76; 5,39]	1,45 [1,20; 1,76]	0,24 [0,128; 0,36]	< 0,001
Placebo	117	63 (53,8)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

[*]Klinisch relevanter Schwellenwert ≥ „Wenig besser“ (in Bezug auf den letzten Besuch)

[**]p-Wert aus der Berechnung der Odds Ratios

[‡]GLMM für ordinale Daten mit Messwertwiederholungen erhalten. Das Modell beinhaltete Behandlung, Woche und die Interaktion Behandlung*Woche als fixe Effekte.

[#]Fehlende Daten der deskriptiven Ergebnisse wurden mittels LOCF, d. h. der letzte von einem Patienten vorliegende Wert, dargestellt. Am Studienende wird der Anteil der Responder, die eine minimale klinisch relevante Veränderung ≥ „Wenig besser“ (MCID) (d. h. „wenig besser“, „viel besser“ und „sehr viel besser“) erreicht haben, unter Verwendung des proportionalen Unterschieds berechnet und die Odds Ratio der Behandlungsgruppen zusammen mit ihren jeweiligen 95 % KI untersucht. Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC), Responderanalyse

Nach 12 Wochen Behandlung gab es zwischen Patienten der Sativex®-Gruppe und der Placebo-Gruppe keine statistisch signifikant unterschiedliche Einschätzung einer Veränderung mindestens um das Ausmaß „Wenig besser“: OR = 1,849 [0,786; 4,345], p = 0,1568.

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC), Responderanalyse

Ähnlich wie bei der Einschätzung der Patienten gab es auch bei der Einschätzung der beurteilenden Ärzte einen Trend für eine entsprechende Verbesserung durch die Zusatztherapie mit Sativex®, der nicht signifikant war: OR = 2,18 [0,931; 5,119], p = 0,072.

GWSP0604

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC), Responderanalyse

Im direkten Vergleich zur Vergleichsgruppe und unter Betrachtung der minimalen klinisch relevanten Veränderung (MCID) ≥ „Wenig besser“ ergibt die Behandlung mit Sativex® eine signifikant bessere abschließende Gesamtbeurteilung: OR = 2,22 [1,27; 3,89], p = 0,005. Dieser Endpunkt spiegelt den für den Patienten erlebbaren positiven Effekt, also die

Verbesserung seines klinischen Zustandes, durch die Selbstbetrachtung wieder und belegt die positive Auswirkung von Sativex® auf die klinische Situation der Patienten.

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC), Responderanalyse

Im direkten Vergleich zur Vergleichsgruppe und unter Betrachtung der minimalen klinisch relevanten Veränderung (MCID) ≥ „Wenig besser“ ergibt die Behandlung mit Sativex® signifikant häufiger in einem besseren abschließenden Gesamteindruck der klinischen Veränderung. Das resultierende Odds Ratio betrug 1,70 [1,01; 2,87], p = 0,046 zugunsten von Sativex®.

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC), Responderanalyse

Im direkten Vergleich zur Vergleichsgruppe und unter Betrachtung der minimalen klinisch relevanten Veränderung (MCID) ≥ „Wenig besser“ ergibt die Behandlung mit Sativex® eine signifikant bessere abschließende Gesamtbeurteilung der klinischen Veränderung des Patienten durch den behandelnden Arzt: OR = 3,08 [1,76; 5,39] p < 0,001. Diese Auswertung belegt die positive Auswirkung von Sativex® als Zusatztherapie auf die klinische Veränderung des Patienten, bewertet durch einen verblindeten Fachexperten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung der klinischen Veränderung wurde in beiden Studien (SAVANT und GWSP0604) sowohl vom Patienten selber als auch durch den behandelnden Arzt vorgenommen. Für diese beiden Operationalisierungen des Endpunkts „Gesamteindruck der klinischen Veränderung“ (SGIC und PGIC) lassen sich dementsprechend Meta-Analysen durchführen.

Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)

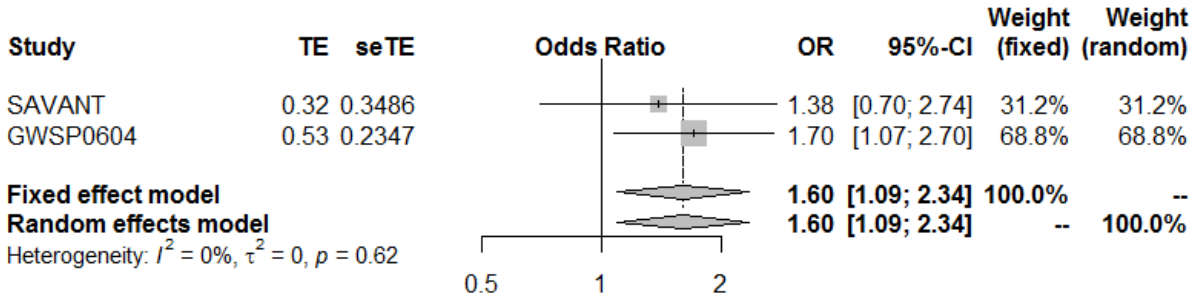


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC)“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Meta-Analysen zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC)

Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC)			
I^2	**p-Wert**	**OR Fixed Effects Model**	**OR Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,6261	1,60 [1,09; 2,34]; p = 0,0163	1,60 [1,09; 2,34]; p = 0,0163
OR = Odds Ratio			

Die Ergebnisse der Beurteilung des Gesamteindrucks der klinischen Veränderung beurteilt durch den Patienten (SGIC) zeigten in beiden Studien einen Effekt zugunsten der Sativex®-Behandlung. Mit I^2 = 0 % und p = 0,6261 sind die Ergebnisse ausreichend homogen, um einen gepoolten Effektschätzer anzugeben: OR = 1,60 [1,09; 2,34], der einen signifikanten Vorteil zeigt (p = 0,0163).

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)

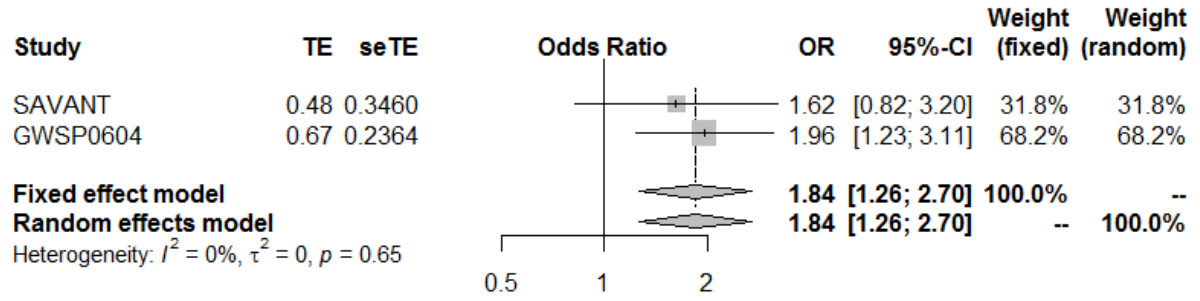


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PGIC)“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Meta-Analysen zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PGIC)

Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PGIC)			
I^2	**p-Wert**	**OR** **Fixed Effects Model**	**OR** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,6543	1,84 [1,26; 2,70]; 0,0017	1,84 [1,26; 2,70]; 0,0017
OR = Odds Ratio			

Die Ergebnisse der Beurteilung des Gesamteindrucks der klinischen Veränderung beurteilt durch den Patienten (SGIC) zeigten in beiden Studien einen Effekt zugunsten der Sativex®-Behandlung. Mit I^2 = 0 % und p = 0,6543 sind die Ergebnisse ausreichend homogen, um einen gepoolten Effektschätzer anzugeben: OR = 1,84 [1,26; 2,70], der einen signifikanten Vorteil zeigt (p = 0,0017).

Responderanalyse (mindestens „wenig besser“)

In Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23 sind die Ergebnisse für die Responderanalysen dargestellt, d. h. für die Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung von mindestens „wenig besser“ (in Woche 12).

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC), Responderanalyse

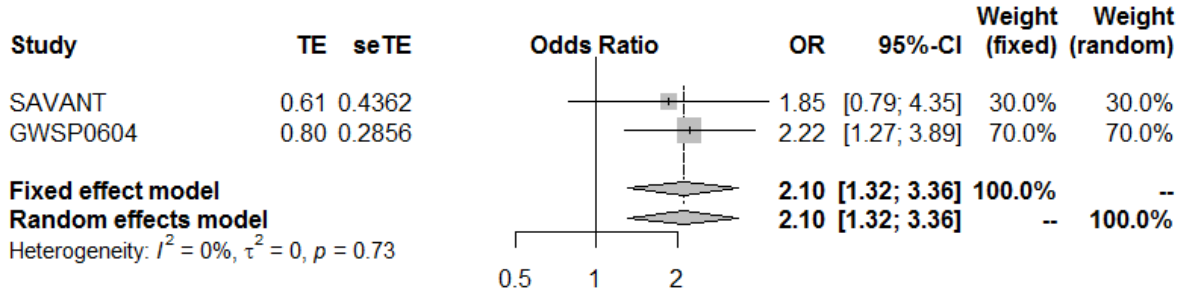


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC)“, Responderanalyse aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Meta-Analysen zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC), Responderanalyse

Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC), Responderanalyse			
I^2	**p-Wert**	**OR** **Fixed Effects Model**	**OR** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,73	2,10 [1,32; 3,36], p = 0,0019	2,10 [1,32; 3,36], p = 0,0019
OR = Odds Ratio			

Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Beurteilung des Gesamteindrucks der klinischen Veränderung beurteilt durch den Patienten (SGIC) zeigten in beiden Studien einen Effekt zugunsten der Sativex®-Behandlung. Mit I^2 = 0 % und p = 0,73 sind die Ergebnisse ausreichend homogen, um einen gepoolten Effektschätzer anzugeben: OR = 2,10 [1,31; 3,26], der einen signifikanten Vorteil zeigt (p = 0,0019).

Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PCIG), Responderanalyse

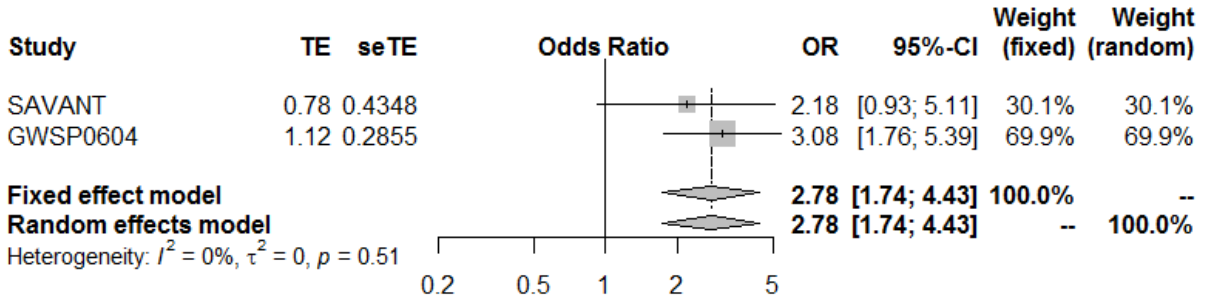


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PCIG)“, Responderanalyse aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Meta-Analysen zum Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PGIC), Responderanalyse

Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PGIC), Responderanalyse			
I^2	**p-Wert**	**OR Fixed Effects Model**	**OR Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,51	2,78 [1,74; 4,43]; p < 0,0001	2,78 [1,74; 4,43]; p < 0,0001
OR = Odds Ratio			

Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Beurteilung des Gesamteindrucks der klinischen Veränderung beurteilt durch den behandelnden Arzt (PGIC) zeigten in beiden Studien einen Effekt zugunsten der Sativex®-Behandlung. Mit I^2 = 0 % und p = 0,51 sind die Ergebnisse ausreichend homogen, um einen gepoolten Effektschätzer anzugeben: OR = 2,78 [1,74; 4,43], der ebenfalls einen signifikanten Vorteil zeigt (p < 0,0001).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.12 Gesundheitszustand (EQ-5D)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D)“

Studie	Operationalisierung
GWSP0604	Der Gesundheitszustand wurde mit Hilfe des Fragebogens EQ-5D, einem standardisierten Messinstrument zur Bestimmung des Gesundheitszustandes, erhoben. Dieser Fragebogen ist auf ein breites Spektrum von Gesundheitszuständen und Behandlungen anwendbar. Dabei liefert er eine einfache Profilbeschreibung und einen einzigen Indexwert für den Gesundheitszustand. Der EQ-5D wurde an Visite 2 (vor Randomisierung), 3 und 6 (Therapieende) vervollständigt: • Gewichteter Gesundheitszustand-Index • Selbst-bewertender Gesundheitszustand VAS (visual analog scale) Zur Bestimmung der absoluten Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) wurden die Werte vom Therapieende mit denen zum Therapiebeginn verglichen. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Wert zum Therapiebeginn, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zum Ausgangswert (Therapiebeginn), berechnet. Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert. Am Studienende wird der Anteil der Responder, die eine minimale klinisch relevante Veränderung ≥ 0,076 (MCID) [39] erreicht haben, unter Verwendung des proportionalen Unterschieds berechnet und die Odds Ratio der Behandlungsgruppen zusammen mit ihren jeweiligen 95 % KIs untersucht. Fehlende Daten wurden als Non-Responder gewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde für die Studie GWSP0604 auf Studienebene als niedrig eingestuft. In der Studie GWSP0604 waren die Endpunkterheber (Patienten) verblindet. Der Endpunkt wurde für die jeweilige ITT-Population ausgewertet. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts liegen nicht vor, da der Endpunkt, wie geplant, statistisch ausgewertet wurde und die Ergebnisse im vorliegenden Clinical Study Report berichtet sind. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte wurden nicht identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gewichteter Gesundheitszustand-Index

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D (Gewichteter Gesundheitszustand-Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**Gesundheitszustand EQ-5D Health State Index Beurteilung**								
	Randomisierung			**Therapieende**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
ITT									
Sativex®	124	120	0,55 (0,22)	117	0,57 (0,21)	114	0,0 (0,15)	-0,03 [-0,06;0,00]	0,02 [-0,02;0,07] 0,284
Placebo	117	115	0,56 (0,20)	111	0,55 (0,25)	110	-0,01 (0,18)	-0,05 [-0,09;-0,02]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-81: Ergebnisse des klinisch relevanten Wirkungseffektes (Schwellenwert 0,076) zum Gesundheitszustand EQ-5D (Gewichteter Gesundheitszustand-Index) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Klinisch relevanter Wirkungseffekt zum Gesundheitszustand (EQ-5D Health State Index) ≥ 0,076**					
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert***
GWSP0604						
ITT						
Sativex®	124	57 (46,0)	1,22 [0,73;2,04]	1,12 [0,84;1,50]	0,05 [-0,08;0,17]	0,440
Placebo	117	48 (41,0)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

*p-Wert aus der Berechnung des Odds Ratios

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Selbst-bewertender Gesundheitszustand VAS (Visual Analog Scale)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D (VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Gesundheitszustand EQ-5D VAS Beurteilung**								
	Randomisierung			**Therapieende**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
ITT									
Sativex®	124	123	59,12 (15,59)	121	58,29 (17,62)	120	-0,73 (15,35)	-2,00 [-5,38;1,39]	1,25 [-3,01;5,50] 0,564
Placebo	117	113	61,19 (15,97)	117	58,42 (19,34)	113	-2,82 (19,88)	-3,24 [-6,76;0,29]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Für beide erhobene Parameter (*Gewichteter Gesundheitszustand-Index* und *Visual Analog Scale*) zeigen die Ergebnisse der Studie GWSP0604 für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung von Sativex® und der Vergleichsgruppe. Auch unter Berücksichtigung des in der Literatur beschriebenen Schwellenwerts von ≥ 0,076, der als minimal klinisch relevanter Unterschied (MCID) angesehen wird, wurde kein signifikanter Unterschied (p > 0,05) festgestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D) wurde nur in der Studie GWSP0604 erhoben, so dass eine Meta-Analyse nicht möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

GWSP0604 wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.13 Mittlere Änderung des EDSS (Expanded Disability Status Scale) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von „Mittlere Änderung des EDSS“

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>SAVANT</td><td>Der EDSS (Expanded Disability Status Scale) gibt Auskunft über den Grad der Behinderung eines MS-Patienten. Sie reicht von 0,0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod infolge MS) [30]. Der EDSS quantifiziert der Grad der Behinderung in 8 Funktionssystemen und erlaubt so dem Neurologen in jedem dieser Systeme einen Funktionsscore zuzuweisen.
Die Funktionssysteme sind:
• Pyramidenbahn (z. B. Lähmungen)
• Kleinhirn (z. B. Ataxie, Tremor)
• Hirnstamm (z. B. Sprach-/Schluckstörungen)
• Sensorium (z. B. Verminderung des Berührungssinns)
• Blasen- und Mastdarmfunktionen (z. B. Urininkontinenz)
• Sehfunktionen (z. B. eingeschränktes Gesichtsfeld/Skotom)
• Zerebrale Funktionen (z. B. Wesensveränderungen, Demenz)
• Andere
EDSS-Werte von 1,0 bis 4,5 beziehen sich auf Patienten, die noch voll gehfähig sind, im Bereich von 5,0 bis 9,5 ist die Gehfähigkeit immer weiter eingeschränkt. 10 Punkte ist gleichbedeutend mit Tod durch MS (s. auch Beschreibung in Modul 3).
Die Veränderung des EDSS-Wertes zu Woche 12 im Vergleich zum Baseline-Wert wird mit einem MMRM untersucht (mixed model for repeated measures). In dem Modell ist der EDSS-Wert zum Baseline-Zeitpunkt als abhängige Variable eingeschlossen.

Erhebungszeitpunkte
<table>
<tr><th></th><th>Screening</th><th>Phase A Responder-Selektion</th><th>Wash-out</th><th colspan="4">Phase B</th></tr>
<tr><td>Visite</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Erhebung</td><td></td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mittlere Änderung des EDSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie SAVANT als „niedrig“ eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung liegen nicht vor.

Beim EDSS handelt es sich um ein etabliertes Messinstrument zur Bewertung des Behinderungsgrades von MS-Patienten. Allerdings wird die Validität des EDSS aufgrund eingeschränkter Reliabilität kritisch diskutiert und eine formale Validierung fehlt [30].

Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft, die Ergebnisse sind ergänzend dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EDSS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EDSS-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**EDSS-Veränderung (Behinderungsprogression)**								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapie-ende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
SAVANT*									
ITT-Population									
Sativex®	53	53	5,65 (1,16)	51	5,63 (1,17)	51	-0,02 (0,10)	-0,02 [-0,04; 0,00]	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6259
Placebo	53	53	5,90 (1,15)	46	5,68 (0,99)	46	-0,01 (0,07)	-0,01 [-0,04, 0,01]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat , KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*LS-Means wurden über ein MMRM (mixed model for repeated measures) erhalten.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Über den Behandlungsverlauf hat sich der Grad der Behinderung der Patienten in der Studie SAVANT nicht wesentlich geändert. Diese Beobachtung ist für beide Behandlungsgruppen zutreffend. Entsprechend ist auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen gewesen.

Das Ergebnis ist in guter Übereinstimmung mit den erwarteten Resultaten. Der EDSS misst nicht die Spastik, bzw. Begleitsymptome der Spastik, sondern die insgesamt durch die MS hervorgerufene Behinderungsprogression mit Schwerpunkt auf der Gehfähigkeit. Da eine symptomatische Therapie nicht in das Krankheitsgeschehen eingreift, ist bei einer progredienten Erkrankung wie der MS, die zusätzlich eine Vielzahl von Symptomen aufweist, nicht mit einer Hinauszögerung der Behinderungsprogression unter der Therapie mit Sativex® zu rechnen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die mittlere Änderung des EDSS als Endpunkt wurde von den bewertungsrelevanten Studien nur in der Studie SAVANT erhoben, eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse ist somit nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

SAVANT wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.14 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36)“

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td colspan="2">Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten, welcher aus 36 Items besteht. Die Zusammenfassungen und Analysen wurden unter Verwendung einer transformierten Punktzahl auf einer 0 - 100 Skala erstellt. Der SF-36 ergibt sich aus einem 8-stufigen Profil, das sowohl die körperliche Gesundheit und das Wohlbefinden als auch psychometrisch-basierte physische und psychische Gesundheit zusammenfasst und einen Präferenz-basierten Gesundheitsversorgungsindex aufzeigt.
Der SF-36 unterteilt sich in folgende Domänen:
– Körperliche Funktionsfähigkeit
– Körperliche Rollenfunktion
– Körperlicher Schmerz
– Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
– Vitalität
– Soziale Rollenfunktion
– Emotionale Rollenfunktion
– Psychisches Wohlbefinden</td></tr>
<tr><td>SAVANT</td><td>Die Skalen des SF-36 wurden entsprechend der Instruktionen zum SF-36 durchgeführt. Alle acht Skalen werden separat analysiert. Die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert wird über ein MMRM (mixed model for repeated measures) analysiert. Die abhängige Variable ist die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert und der transformierte Skalenwert zur Baseline ist als Kovariat im Modell enthalten.

Erhebungszeitpunkte
<table>
<tr><th></th><th>Screening</th><th>Phase A Responder-Selektion</th><th>Wash-out</th><th colspan="4">Phase B</th></tr>
<tr><td>Visite</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Erhebung</td><td></td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	Der prozentuale Anteil an Patienten mit Verbesserung nach 12 Wochen wird für die beiden Subskalen „Körperlicher Schmerz“ und „Körperliche Funktionsfähigkeit“ unter Verwendung eines GLMM (generalized linear mixed model) für binäre Daten mit Messwert-wiederholungen analysiert. Diesen Analysen liegen die berichteten MCIDs von 7,8 (Körperlicher Schmerz) und 3,3 (Körperliche Funktionsfähigkeit) zugrunde [47]. Für die weiteren Subskalen wird Hedges‘ g berechnet.
GWSP0604	Der SF-36-Fragebogen wurde insgesamt dreimal, bei Visite 2 (Screening), Visite 3 (Randomisierung) und am Therapieende (Visite 6), ausgefüllt. Zur Bestimmung der absoluten Veränderung der Lebensqualität (SF-36) wurden die Werte vom Therapieende mit denen zum Zeitpunkt der Randomisierung verglichen. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zum Ausgangswert (Therapiebeginn), berechnet. Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert Für die Domänen „Körperlicher Schmerz“ und „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ist ein MCID ≥ 7,8 bzw. ≥ 3,3 beschrieben [47].

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für beide RCTs, in denen der Endpunkt „Lebensqualität (SF-36)“ untersucht wurde, als niedrig eingestuft.

In beiden Studien wurde der Endpunkt, wie geplant, für die jeweilige ITT-Population ausgewertet, die Erhebung erfolgte doppelblind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung

des Endpunkts und/oder sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, liegen nicht vor. Entsprechend wird in beiden Studien das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (SF-36) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**Lebensqualität SF-36**								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapieende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
SAVANT*									
Körperliche Funktionsfähigkeit									
ITT									
Sativex®	53	53	27,64 (23,71)	51	32,75 (24,77)	51	4,12 (13,41)	4,08 [0,57; 7,59]	0,43 [-4,67, 5,53] 0,8680
Placebo	53	53	24,91 (21,43)	46	30,54 (21,71)	46	3,80 (12,52)	3,65 [-0,05; 7,35]	
Körperliche Rollenfunktion									
ITT									
Sativex®	53	53	30,19 (19,75)	51	38,48 (21,74)	51	8,09 (18,34)	7,44 [2,99; 11,89]	2,67 [-3,80; 9,13] 0,4148
Placebo	53	53	32,78 (20,02)	46	37,77 (21,20)	46	4,76 (15,09)	4,77 [0,08; 9,46]	
Körperlicher Schmerz									
ITT									
Sativex®	53	53	39,04 (23,20)	51	59,80 (25,97)	51	19,91 (22,12)	19,71 [14,34; 25,09]	9,30 [1,49; 17,12] 0,0201
Placebo	53	53	42,73 (22,90)	46	52,34 (27,45)	46	10,43 (17,73)	10,41 [4,74; 16,08]	

Studie Gruppe	Lebensqualität SF-36								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			Therapieende (Woche 12)		Veränderung			Behandlungs-vergleich
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung									
ITT									
Sativex®	53	53	32,49 (18,05)	51	33,49 (19,58)	51	0,41 (16,98)	0,31[-3,71; 4,34]	-1,59 [-7,44; 4,26] 0,5909
Placebo	53	53	32,72 (20,29)	46	34,54 (22,55)	46	1,89 (12,18)	1,90 [-2,34; 6,15]	
Vitalität									
ITT									
Sativex®	53	53	32,55 (18,56)	51	42,16 (19,28)	51	8,82 (20,28)	8,34 [3,89; 12,78]	5,34 [-1,13; 11,80] 0,1044
Placebo	53	53	35,14 (19,62)	46	36,96 (20,06)	46	2,31 (14,09)	3,00 [-1,69; 7,68]	
Soziale Funktionsfähigkeit									
ITT									
Sativex®	53	53	42,92 (22,54)	51	52,21 (27,69)	51	8,33 (17,08)	7,68 [3,12, 12,24]	3,41 [-3,23; 10,04] 0,3109
Placebo	53	53	46,70 (27,97)	46	51,90 (28,50)	46	4,08 (16,04)	4,27 [-0,54; 9,08]	
Emotionale Rollenfunktion									
ITT									
Sativex®	53	53	48,27 (29,57)	51	54,90 (24,62)	51	6,54 (24,34)	6,21 [1,32; 11,11]	1,22 [-5,90; 8,35] 0,7336
Placebo	53	53	48,27 (25,50)	46	52,72 (21,38)	46	4,89 (19,53)	4,99 [-0,18; 10,16]	
Psychisches Wohlbefinden									
ITT									
Sativex®	53	53	54,91 (20,49)	51	61,37 (20,54)	51	5,59 (13,84)	5,52 [2,09; 8,95]	2,13

Studie Gruppe	Lebensqualität SF-36								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			Therapieende (Woche 12)		Veränderung			Behandlungs-vergleich
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
Placebo	53	53	55,85 (19,92)	46	59,24 (18,26)	46	2,93 (12,89)	3,38 [-0,23; 7,00]	[-2,85; 7,12] 0,3976
GWSP0604**									
Körperliche Funktionsfähigkeit									
ITT									
Sativex®	124	123	27,72 (24,43)	122	29,95 (27,38)	121	1,80 (11,10)	0,30 [-2,37;3,00]	-0,46 [-3,74;2,81] 0,782
Placebo	117	117	26,74 (25,09)	117	29,35 (28,90)	117	2,61 (14,27)	0,76 [-2,08;3,60]	
Körperliche Rollenfunktion									
ITT									
Sativex®	124	121	48,86 (26,57)	122	48,10 (26,73)	119	-1,00 (24,56)	-0,31 [-4,90;4,28]	-1,30 [-7,06;4,47] 0,658
Placebo	117	116	45,96 (27,15)	117	47,70 (27,52)	116	1,67 (25,02)	0,98 [-3,80;5,77]	
Körperlicher Schmerz									
ITT									
Sativex®	124	120	56,66 (21,72)	122	57,34 (23,32)	118	0,73 (21,42)	-0,05 [-4,19;4,09]	5,01 [-0,21;10,23] 0,060
Placebo	117	115	57,70 (22,90)	117	53,09 (24,51)	115	-4,74 (22,49)	-5,06 [-9,40;-0,72]	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung									
ITT									
Sativex®	124	123	42,18 (19,28)	118	43,06 (19,83)	117	0,15 (11,35)	1,20 [-1,48;3,88]	1,32 [-2,06;4,70] 0,442
Placebo	117	115	41,23 (19,04)	116	40,35 (18,81)	114	-0,88 (15,99)	-0,12 [-2,91;2,67]	

Studie Gruppe	Lebensqualität SF-36								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			Therapieende (Woche 12)		Veränderung			Behandlungs-vergleich
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
Vitalität									
ITT									
Sativex®	124	122	47,85 (18,58)	121	47,47 (20,16)	119	-0,32 (15,15)	-1,17 [-4,44;2,11]	2,19 [-2,01;6,39] 0,306
Placebo	117	114	47,04 (19,79)	115	44,57 (21,53)	112	-2,73 (20,49)	-3,35 [-6,84;0,13]	
Soziale Funktionsfähigkeit									
ITT									
Sativex®	124	117	63,35 (25,47)	117	61,65 (25,89)	112	-1,56 (24,78)	-0,97 [-5,85;3,92]	-0,65 [-6,97;5,67] 0,840
Placebo	117	107	63,90 (25,31)	112	62,50 (27,21)	103	-1,09 (27,96)	-0,32 [-5,52;4,88]	
Emotionale Rollenfunktion									
ITT									
Sativex®	124	121	69,28 (24,88)	122	67,62 (26,57)	119	-1,96 (26,32)	-1,26 [-5,86;3,35]	-2,79 [-8,56;2,99] 0,343
Placebo	117	115	68,04 (25,54)	117	69,73 (26,16)	115	1,59 (24,08)	1,53 [-3,24;6,30]	

Studie **Gruppe**	**Lebensqualität SF-36**								
	Randomisierung (Baseline Phase B)			**Therapieende (Woche 12)**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
Psychisches Wohlbefinden									
ITT									
Sativex®	124	122	70,70 (15,80)	121	68,69 (17,10)	119	-2,34 (14,44)	-2,20 [-5,00;0,60]	0,74 [-2,84;4,33] 0,683
Placebo	117	114	71,23 (17,23)	115	68,00 (18,40)	112	-3,39 (15,00)	-2,95 [-5,92;0,03]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

*Die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert wurde über ein MMRM (mixed model for repeated measures) analysiert.

**Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (MCID-Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**Lebensqualität SF-36**					
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert***
SAVANT**						
Körperlicher Schmerz MCID ≥ 7,8						
ITT						
Sativex®	53	37 (69,8)	2,560 [0,983; 6,669]	1,335 [0,975; 1,827]	0,182 [-0,007; 0,371]	0,0543
Placebo	53	25 (47,2)				
Körperliche Funktionsfähigkeit MCID ≥ 3,3						
ITT						
Sativex®	53	25 (47,2)	1,393 [0,614; 3,159]	1,187 [0,761; 1,850]	0,077 [-0,121; 0,275]	0,4240
Placebo	53	19 (35,8)				
GWSP0604						
Körperlicher Schmerz MCID ≥ 7,8						
ITT						
Sativex®	124	46 (37,1)	1,71 [0,98;2,97]	1,45 [0,99;2,12] 0,060	0,12 [-0,00;0,23] 0,053	0,057
Placebo	117	30 (25,6)				
Körperliche Funktionsfähigkeit MCID ≥ 3,3						
ITT						
Sativex®	124	44 (35,5)	0,95 [0,56;1,60]	0,97 [0,69;1,35] 0,838	-0,01 [-0,13;0,11] 0,838	0,838
Placebo	117	43 (36,8)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, ITT: Intention to treat Population der Studie GWSP0604; KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

*p-Wert resultierend aus der Berechnung des Odds Ratios

**GLMM (generalized linear mixed model) für binäre Messwertwiederholungen, das Modell beinhaltet den Baseline-Wert zu Phase B als Kovariat und Behandlung, Woche sowie die Behandlung*Woche-Interaktion als fixe Effekte.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

Der SF-36 Fragebogen ist ein generisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen ist weit verbreitet, validiert und akzeptiert, jedoch von geringer Sensitivität. In der Sativex®-Gruppe wurde dennoch für die Subskala „Körperlicher Schmerz“ eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebo beobachtet: LS-Mean = 9,30 [1,49; 17,12], p = 0,0201. Ein Unterschied von 9,3 Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung für die Patienten, was in guter Einstimmung mit dem Behandlungsvorteil in Bezug auf „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ ist (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Eine Responderanalyse mit 7,8 Punkten als MCID war knapp nicht signifikant: OR = 2,560 [0,983; 6,669], p = 0,0543. In der Sativex®-Gruppe erfuhren 69,8 % der Patienten eine solch klinisch relevante Verbesserung des wahrgenommenen Schmerzes, in der Placebo-Gruppe waren es 47,2 %.

GWSP0604

Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt die Sativex®-Behandlung in der Studie GWSP0604 nicht für alle Domänen einen signifikanten Unterschied in der Veränderung des jeweiligen Punktwerts. Ausschließlich für die Domäne „Körperlicher Schmerz“ zeigte sich bei einer Verbesserung um im Mittel 5,01 Punkte ([-0,21; 10,23], p = 0,060) ein Trend zugunsten von Sativex®. Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit der Responderanalyse (Patienten mit Verbesserung um mindestens 7,8 Punkte), wo ein Odds Ratio von 1,71 [0,98; 2,97] und ein p-Wert von 0,057 berechnet wurde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

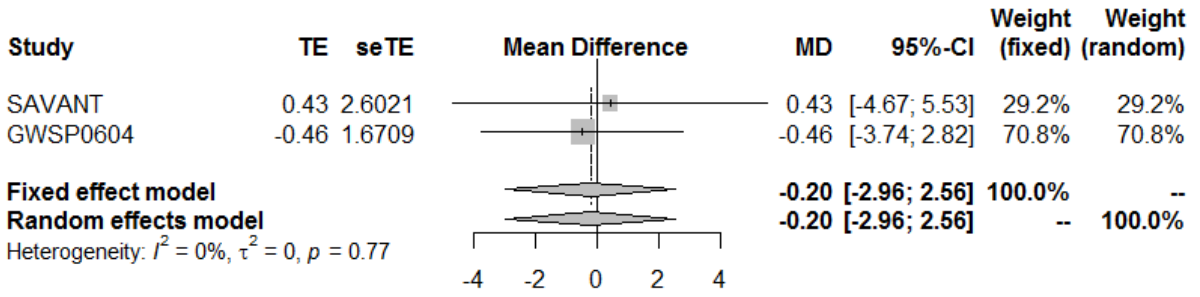


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit

SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,77	-0,20 [-2,96; 2,56], p = 0,8868	-0,20 [-2,96; 2,56], p = 0,8868
MD = Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse für den SF-36 Subscore „Körperliche Funktionsfähigkeit“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,77 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: MD = -0,20 [-2,96; 2,56]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant p = 0,8868.

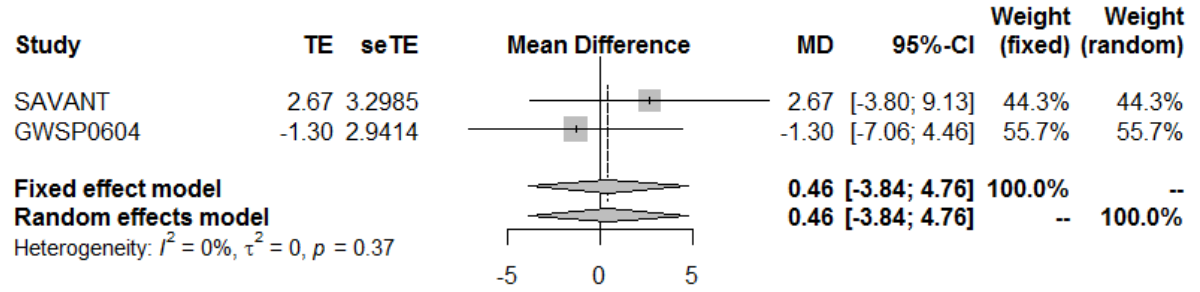


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „SF-36 Körperliche Rollenfunktion“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperliche Rollenfunktion

SF-36 Körperliche Rollenfunktion			
I^2	**p-Wert**	**MD Fixed Effects Model**	**MD Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,37	0,46 [-3,84; 4,76]; p = 0,8346	0,46 [-3,84; 4,76]; p = 0,8346
MD = Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse für den SF-36 Subscore „Körperliche Rollenfunktion“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,37 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: MD = 0,46 [-3,84; 4,76]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant p = 0,8346.

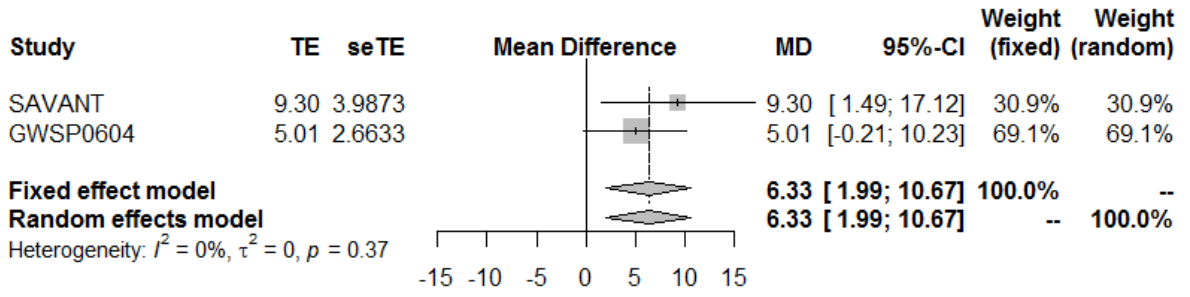


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „SF-36 Körperlicher Schmerz“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperlicher Schmerz

SF-36 Körperlicher Schmerz			
I^2	**p-Wert**	**MD Fixed Effects Model**	**MD Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,37	6,33 [1,99; 10,67]; p = 0,0042	6,33 [1,99; 10,67]; p = 0,0042
MD = Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse für den SF-36 Subscore „Körperlicher Schmerz“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,37 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: MD = 6,33 [1,99; 10,67]. Das Ergebnis war bereits für die Studie SAVANT alleine statistisch signifikant, in der Studie GWSP0604 gab es einen Trend für einen Vorteil von Sativex®. Das Ergebnis der Meta-Analyse ergibt mit p = 0,0042 ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil.

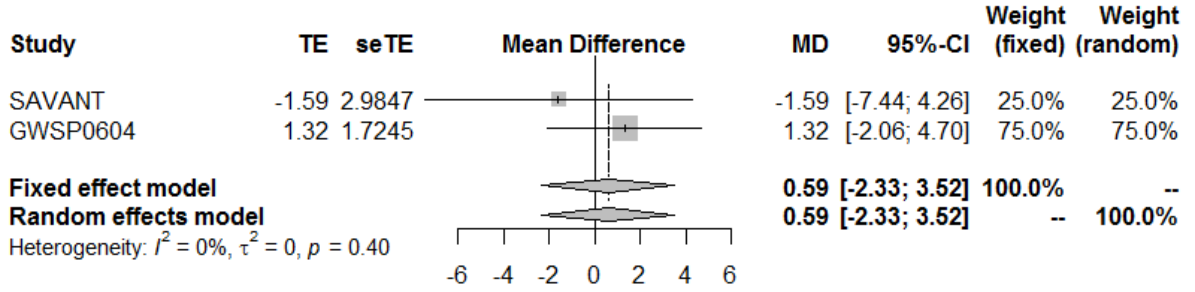


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,40	0,59 [-2,33; 3,52]; p = 0,6919	0,59 [-2,33; 3,52]; p = 0,6919
MD = Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse für den SF-36 Subscore „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,40 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: MD = 0,59 [-2,33; 3,52]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant p = 0,6919.

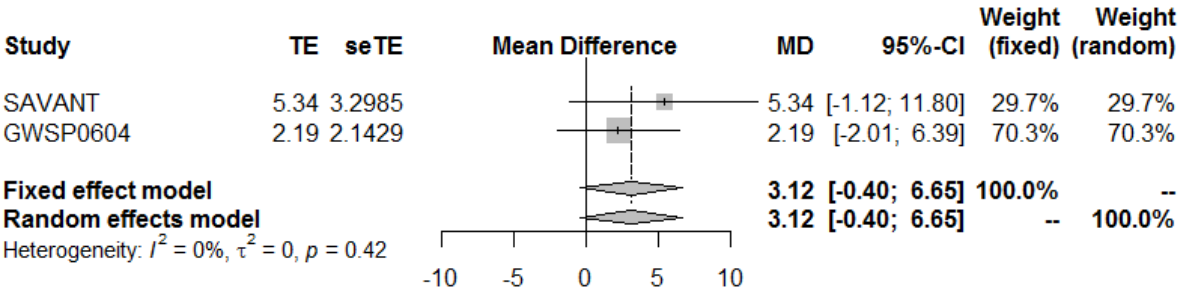


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „SF-36 Vitalität“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Vitalität

SF-36 Vitalität			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,42	3,12 [-0,40; 6,65]; p = 0,0820	3,12 [-0,40; 6,65]; p = 0,0820
MD = Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse für den SF-36 Subscore „Vitalität“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,42 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: MD = 3,12 [-0,40; 6,65]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant p = 0,0820.

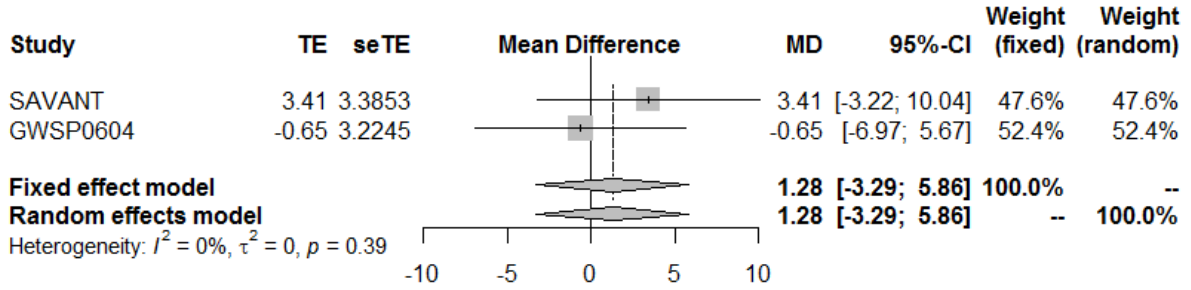


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit

SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,39	1,28 [-3,29; 5,86]; p = 0,5832	1,28 [-3,29; 5,86]; p = 0,5832
MD = Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse für den SF-36 Subscore „Soziale Funktionsfähigkeit“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,39 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: MD = 1,28 [-3,29; 5,86]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant p = 0,5832.

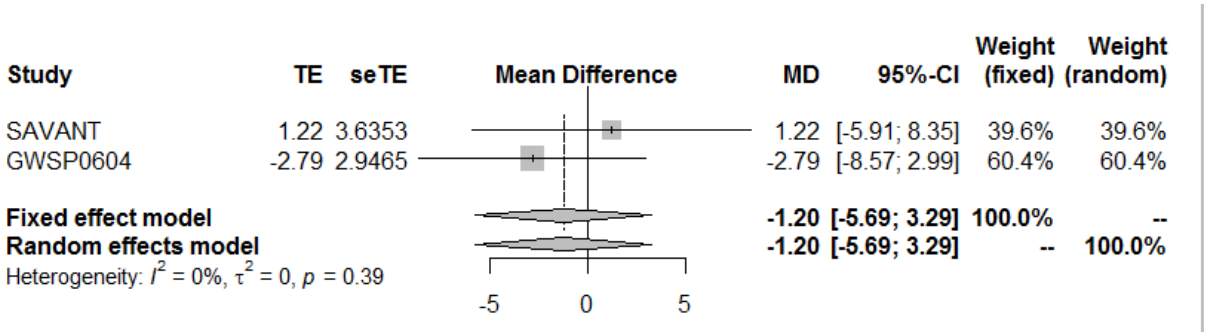


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „SF-36 Emotionale Rollenfunktion“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Emotionale Rollenfunktion

SF-36 Emotionale Rollenfunktion			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,39	-1,20 [-5,69; 3,29]; p = 0,6001	-1,20 [-5,69; 3,29]; p = 0,6001
MD = Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse für den SF-36 Subscore „Emotionale Rollenfunktion“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,39 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: MD = -1,20 [-5,69; 3,29]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant p = 0,6001.

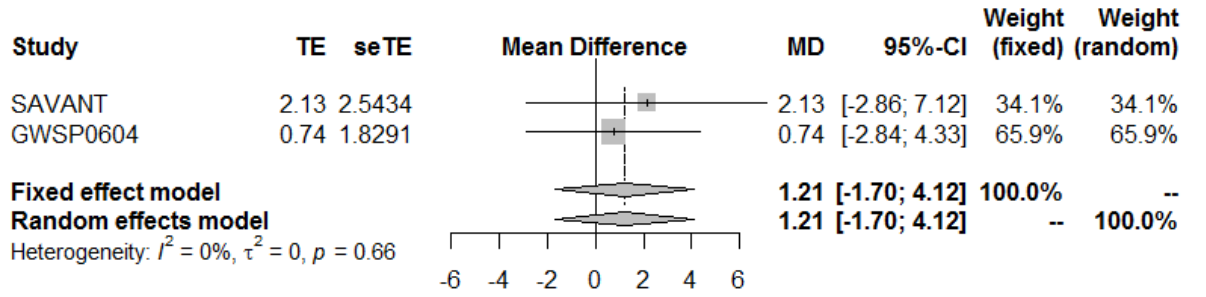


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für „SF-36 Psychisches Wohlbefinden“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Psychisches Wohlbefinden

SF-36 Psychisches Wohlbefinden			
I^2	**p-Wert**	**MD** **Fixed Effects Model**	**MD** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,66	1,21 [-1,70; 4,12]; p = 0,4137	1,21 [-1,70; 4,12]; p = 0,4137
MD = Mittelwertdifferenz			

Die Ergebnisse für den SF-36 Subscore „Psychisches Wohlbefinden“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,66 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: MD = 1,21 [-1,70; 4,12]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant p = 0,4137.

Für die Subscores „Körperlicher Schmerz“ und „Körperliche Funktionsfähigkeit“ waren in den Studien SAVANT und GWSP0604 Responderanalysen prädefiniert.

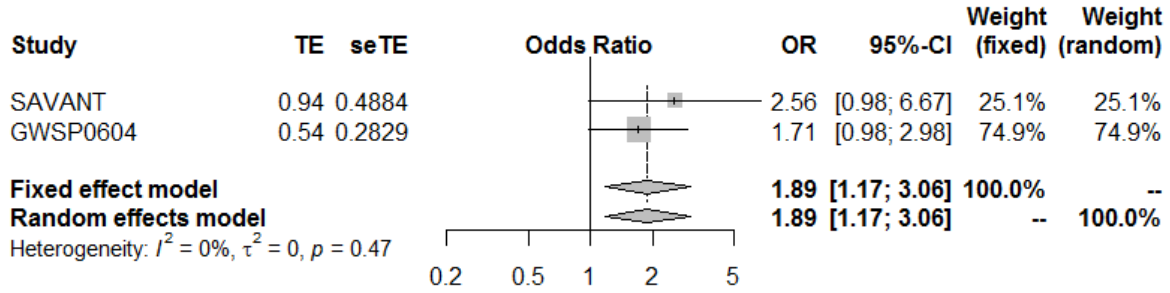


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für „SF-36 Körperlicher Schmerz, Responderanalyse“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperlicher Schmerz, Responderanalyse

SF-36 Körperlicher Schmerz, Responderanalyse			
I^2	**p-Wert**	**OR Fixed Effects Model**	**OR Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,47	1,89 [1,17; 3,06], p = 0,0092	1,89 [1,17; 3,06], p = 0,0092
OR = Odds Ratio			

Die Ergebnisse für die Responderanalyse des SF-36 Subscore „Körperlicher Schmerz“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,47 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: OR = 1,89 [1,17; 3,06]. In Übereinstimmung mit dem signifikanten Vorteil in Bezug auf die Mittelwertdifferenz (s. oben) ergibt sich auch für die Responderanalyse ein signifikanter Vorteil für Sativex® (p = 0,0092)

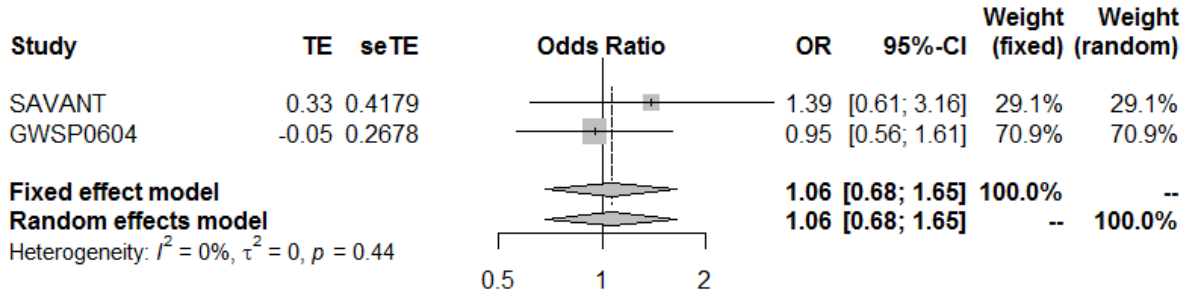


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit, Responderanalyse“ aus RCT; Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Meta-Analysen zu SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit, Responderanalyse

SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit, Responderanalyse			
I^2	**p-Wert**	**OR Fixed Effects Model**	**OR Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,44	1,06 [0,68; 1,65]; p = 0,7896	1,06 [0,68; 1,65]; p = 0,7896
OR = Odds Ratio			

Die Ergebnisse für die Responderanalyse des SF-36 Subscore „Körperliche Funktionsfähigkeit“ sind mit I^2 = 0 % und p = 0,44 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: OR = 1,06 [0,68; 1,65]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p = 0,7896).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.1.15 Ergänzender Endpunkt: optimierte antispastische Standardtherapie– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Optimierte antispastische Standardtherapie“

Studie	Operationalisierung
SAVANT	Dokumentation der antispastischen Therapie und vorgenommener Anpassungen im Studienverlauf. Die Studie SAVANT ist eine Placebo-kontrollierte Studie, in der Sativex® und Placebo als Zusatztherapie zu antispastisch wirkenden Arzneimitteln gegeben wurden. Sowohl Sativex® als auch Placebo als auch die antispastische Begleitmedikation konnten in der Studie (Studienphase B) angepasst werden, um eine optimierte Behandlung zu gewährleisten. Zu diesem Zweck war es den Patienten zu jedem Zeitpunkt der Studie möglich, den behandelnden Arzt zu konsultieren (auch per Telefon, unabhängig von den Visiten). Jede Anpassung der antispastischen Medikation war vom Prüfarzt zu dokumentieren. Eine Anpassung konnte sein: • Absetzen der Therapie • Dosisanpassung • Beginn der Therapie

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Optimierte antispastische Standardtherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	- entfällt -					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich nicht um einen „Endpunkt“ der Studie, sondern lediglich um eine informative Begleiterhebung, die hier deskriptiv dargestellt ist. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt somit.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Optimierte antispastische Standardtherapie" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Optimierte antispastische Standardtherapie" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten unter Therapie mit Baclofen, Tizanidin und/oder Dantrolen

Studie **Zeitraum**	**Patienten unter Therapie mit Baclofen, Tizanidin und/oder Dantrolen**	
	Sativex®, N = 53 **n (%)**	**Placebo, N = 53** **n (%)**
SAVANT – Studienphase B		
Baclofen		
Randomisierung	43 (81,1)	47 (88,7)
Tizanidin		
Randomisierung	17 (32,1)	16 (30,2)
Dantrolen		
Randomisierung	0	0

Insgesamt erhielten in beiden Gruppen gemeinsam betrachtet zum Beginn der randomisierten Studienphase B 90 Patienten eine Baclofen-Therapie, dies entspricht 84,9 %. 33 Patienten (entsprechend 31,1 %) erhielten eine Therapie mit Tizanidin. In Tabelle 4-103 ist zusätzlich die mittlere Dosis der einzelnen Wirkstoffe angegeben.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Optimierte antispastische Standardtherapie" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Dosis Therapie mit Baclofen, Tizanidin und/oder Dantrolen

Studie **Zeitraum**	**Patienten unter Therapie mit Baclofen, Tizanidin und/oder Dantrolen**	
	Sativex®, N = 53	**Placebo, N = 53**
SAVANT – Studienphase B		
Baclofen		
n	43	47
MD (±SD)	35,8 (28,5)	35,0 (22,5)
Tizanidin		
n	17	16
MD (±SD)	5,0 (3,2)	5,1 (2,5)
Dantrolen		
n	0	0
MD (±SD)	-	-

Studie Zeitraum	Patienten unter Therapie mit Baclofen, Tizanidin und/oder Dantrolen	
	Sativex®, N = 53	Placebo, N = 53
Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie		

Während der randomisierten Studienphase B wurde eine Anpassung der Begleitmedikation insgesamt bei 7 Patienten vorgenommen (Tabelle 4-104). Bei 6 Patienten (2 in der Sativex- und 4 in der Placebo-Gruppe) betraf diese Änderung die Baclofen-Therapie, bei einem weiteren Patienten der Sativex®-Gruppe wurde bei der Benzodiazepin-Medikation eine Anpassung vorgenommen. Anpassungen der Therapie mit Tizanidin wurden nicht vorgenommen.

Anpassungen der antispastischen Begleitmedikation in Bezug auf weitere Arzneimittel, wie z. B. Benzodiazepin-verwandte Substanzen, Arzneimittel gegen Inkontinenz und häufiges Urinieren, andere Analgetika und Antipyretika, Antidepressiva, Antiepileptika, Anxiolytika, andere zentral wirkende Wirkstoffe, andere Muskelrelaxantien, topische Arzneimittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Oxazol-, Thiazin- und Tiazin-Derivate wurden nicht vorgenommen [50].

Tabelle 4-104: Patienten mit einer Änderung der Begleittherapie

Studie Zeitraum	Patienten mit Änderung der antispastischen Begleittherapie in Studienphase B	
	Sativex® n (%)	Placebo n (%)
SAVANT		
Baclofen		
Insgesamt	2 (3,8)	4 (7,5)
Zwischen Visite 4 und Visite 5	2 (3,8)	3 (5,7)
Zwischen Visite 5 und Visite 6	2 (3,8)	3 (5,7)
Zwischen Visite 6 und Visite 7	1 (1,9)	1 (1,9)
Tizanidin		
Insgesamt	0	0
Zwischen Visite 4 und Visite 5	0	0
Zwischen Visite 5 und Visite 6	0	0
Zwischen Visite 6 und Visite 7	0	0
Dantrolen		
Insgesamt	0	0
Zwischen Visite 4 und Visite 5	0	0
Zwischen Visite 5 und Visite 6	0	0
Zwischen Visite 6 und Visite 7	0	0

Studie Zeitraum	Patienten mit Änderung der antispastischen Begleittherapie in Studienphase B	
	Sativex® n (%)	Placebo n (%)
Benzodiazepin-Derivate		
Insgesamt	1 (1,9)[54]	0
Zwischen Visite 4 und Visite 5	0	0
Zwischen Visite 5 und Visite 6	1 (1,9)	0
Zwischen Visite 6 und Visite 7	0	0
Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie		

SAVANT

Während Phase B der Studie wurden die meisten Patienten in der Studie mit Baclofen als Begleittherapie behandelt (> 80 %). Ein kleinerer Anteil der Patienten (32,2 % in der Sativex®-Gruppe und 30,2 % in der Placebo-Gruppe) wurde mit Tizanidin behandelt. Kein Patient wurde mit Dantrolen behandelt.

Im Verlauf von Phase B wurde die Medikation bei 7 Patienten verändert (inklusive Absetzen, Neueinstellung und Veränderung der Dosierung). 6 dieser Patienten hatten eine Veränderung der Baclofen-Medikation (2 in der Sativex®-Gruppe und 4 in der Placebo-Gruppe), ein Patient hatte ein Veränderung der Medikation mit einem Benzodiazepin-Derivat[55].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es handelt sich lediglich um eine ergänzende deskriptive Darstellung der Daten der Studie SAVANT. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse ist dementsprechend nicht sinnvoll.

[54] Der Patient mit Änderung der Benzodiazepin-Behandlung hat Rivotril (Clonazepam) als Antiepileptikum erhalten. Es handelt sich damit nicht um eine Anpassung der antispastischen Begleittherapie, obwohl in der Studie SAVANT eine entsprechende Dokumentation vorgenommen wurde.
[55] s. Fußnote zu Tabelle 4-104

4.3.1.3.1.16 Sicherheit/Verträglichkeit – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Operationalisierung von unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Studie	Operationalisierung
GWSP0604 und SAVANT	Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden über den gesamten Studienzeitraum GCP-konform dokumentiert bis einschließlich der Follow-up Periode nach Studienende. Die Dokumentation erfolgte in der Studie separat für die Phase von Therapiebeginn bis Randomisierung (Phase A) und die Phase nach Randomisierung (Phase B), dokumentiert wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis. Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation). Alle unerwünschten Ereignisse, die die Definitionskriterien erfüllten, wurden von den Studienmitarbeitern gemeldet und im CRF protokolliert. Alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UE) wurden nach Behandlungsgruppe, Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT; preferred term) entsprechend der Version 13.1 (GWSP0604) bzw. 19.1 (SAVANT) oder höher des MedDRA®-Wörterbuchs kodiert. In den Übersichtstabelle wurde die Anzahl (%) der Patienten mit unerwünschten Ereignissen innerhalb der jeweiligen randomisierten Studienphase B für folgende Operationalisierungen angegeben: • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, • mit der Therapie assoziierte UE, • UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Die Plausibilität für einen kausalen Zusammenhang zwischen einem UE und dem zu bewertenden Arzneimittel (IMP; Investigational Medicinal Product) wurde vom Prüfarzt beurteilt und mit „Ja“ (bezogen auf plausibel) oder „Nein“ (bezogen auf nicht plausibel) dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse, die als plausibler kausaler Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel berichtet wurden oder für die dieses Feld fehlte, wurden als Therapie assoziiert eingestuft.
GWSP0604	In der Studie GWSP0604 wurde zusätzlich die Therapiesicherheit in Bezug auf das Auftreten von affektiven Störungen des depressiven Formenkreises untersucht. Dies erfolgte mittels des Beck Depression Inventory II (BDI-II), der die Schwere der Depression erfasst. Der BDI-II ist einer der am häufigsten verwendeten Instrumente für die Messung der Schwere der Depression und wurde zum Zeitpunkt der Visite 2 (Therapiebeginn), 3 (Randomisierung), 6 (Therapieende) erhoben. Zu 21 Symptomen der Depression werden jeweils 4 Aussagen vorgegeben, von denen diejenige auszuwählen ist, die am besten beschreibt wie sich der Beurteiler in den vergangenen beiden Wochen gefühlt hat. Bei zwei Items (Veränderungen der Schlafgewohnheiten und Veränderungen des Appetits) gibt es Vorgaben, die sich sowohl auf die Verminderung als auch auf die Vermehrung von Schlaf und Appetit beziehen. Dabei ist ebenfalls nur eine Aussage auszuwählen. Der Test unterscheidet sich für die allgemeine Bevölkerung und für Personen, bei denen eine Depression klinisch diagnostiziert wurde. Für die allgemeine Bevölkerung (d. h. Patienten, die für diese Studie zugelassen sind) stellt eine Punktzahl von 21 oder mehr eine Depression. Der BDI kann zwischen verschiedenen Subtypen von depressiven Störungen, wie zum Beispiel die Hauptdepression und Dysthymie (eine weniger schwere Form der Depression), unterscheiden. Das Effektmaß des BDI-II wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Therapieende analysiert. Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet. Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

	Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig" klassifiziert

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
SAVANT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für beide RCTs als niedrig eingestuft worden.

In beiden Studien wurde der Endpunkt, wie geplant, für die jeweilige Safety-Population ausgewertet, die Erhebung erfolgte doppelblind. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Darstellung des Endpunkts und/oder sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, liegen nicht vor. Entsprechend wird in beiden Studien das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Mittlere Dosierung der Studienmedikation

Die Dosierung von Sativex® bzw. Placebo erfolgte zu Beginn der Studienphase B (nach Randomisierung) entsprechend der Fachinformation als Titration bis die individuell optimale Anzahl an Sprühstößen erreicht war (maximal 12 pro Tag).

Tabelle 4-107: Mittlere Anzahl (wöchentlicher Mittelwert) an Sprühstößen pro Tag (Phase B)

Studie Gruppe	**Mittlere Anzahl an Sprühstößen**				
	N	**Woche 1 Mittelwert (SD) n**	**Woche 4 Mittelwert (SD) n**	**Woche 8 Mittelwert (SD) n**	**Woche 12 Mittelwert (SD) n**
SAVANT					
Safety					
Sativex®	53	3,0 (1,2) 52	7,7 (2,5) 53	7,4 (2,5) 51	7,3 (2,7) 48
Placebo	53	3,0 (1,4) 53	8,6 (3,0) 52	8,4 (2,9) 47	8,5 (3,0) 46
GWSP0604					
Safety					
Sativex®	124	8,45 (2,59) 124	8,49 (2,47) 121	8,24 (2,61) 114	8,24 (2,58) 109
Placebo	117	8,85 (2,36) 117	8,91 (2,34) 117	8,90 (2,38) 117	8,77 (2,56) 116
SD = Standardabweichung (*standard deviation*)					

SAVANT

In Woche 12 verwendeten die Patienten in der Sativex®-Gruppe im Mittel 7,3 Sprühstöße, in der Placebo-Gruppe 8,5. Entsprechend den Angaben in der Fachinformation dauert die Titrationsphase 14 Tage, in Woche 4 sollte die grundsätzlich optimale Dosis bereits erreicht sein. Eine Anpassung nach akutem individuellem Bedarf war (so wie auch für die zugrundeliegende optimierte Standardtherapie) während der Studie möglich.

Dementsprechend sind zwischen Woche 4 und Woche 12 auch keine wesentlichen Änderungen der mittleren Dosierungen von Sativex®- bzw. Placebo-Spray zu beobachten, individuelle Anpassungen der Dosierung wurden jedoch von einem Großteil der Patienten vorgenommen (Tabelle 4-108).

Tabelle 4-108: Patienten mit Änderung in der Studienmedikation Sativex® oder Placebo (Phase B)

Studie Gruppe	Patienten mit Änderung in der Studienmedikation (Sativex® oder Placebo)
	N
SAVANT	
Safety	
Sativex®	53 46 (86,6 %)
Placebo	53 40 (75,5 %)

GWSP0604

Im Gegensatz zu den Patienten in der SAVANT-Studie waren die Patienten in der Studie GWSP0604 zu Beginn der randomisierten kontrollierten Studienphase B bereits auf einer stabilen Sativex®- bzw. Placebo-Dosis, so dass keine erneute Auftitration mehr stattgefunden hat.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-109: Unerwünschte Ereignisse innerhalb der randomisierten Studienphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)				
		UE	Therapieassoziierte UE	SUE	Todesfälle	UE mit der Folge Behandlungsabbruch
SAVANT						
Safety						
Sativex®	53	12 (22,6)	5 (9,4)	1 (1,9 %)	0	0[56]
Placebo	53	7 (13,2)	1 (1,9)	1 (1,9 %)	0	0
GWSP0604						
Safety						
Sativex®	124	66 (53,2)	33 (26,6)	6 (4,8)	2 (1,6)	9 (7,3)
Placebo	117	57 (48,7)	18 (15,4)	1 (0,9)	0	0 (0,0)

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis
Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie
Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-109 gibt eine Übersicht über die unerwünschten Ereignisse, die in den bewertungsrelevanten Studien SAVANT und GWSP0604 aufgetreten sind, in der folgenden Tabelle 4-110 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt (ausgenommen Todesfälle).

[56] Zusätzlich hat in der Sativex®-Gruppe ein Patient mit „Vertigo“ seine Einverständniserklärung zurückgezogen.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	p-Wert**
Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)*						
SAVANT						
Safety						
Sativex®	53	12 (22,6)	1,923 [0, 692; 5,349]	1,714 [0,732; 4,014]	0,094 [-0,051; 0,239]	0,2101
Placebo	53	7 (13,2)				
GWSP0604						
Safety						
Sativex®	124	66 (53,2)	1,20 [0,72;1,99]	1,09 [0,85;1,40]	0,045 [-0,08;0,17]	0,484
Placebo	117	57 (48,7)				
Patienten mit mit der Therapie assoziierten UE*						
SAVANT						
Safety						
Sativex®	53	5 (9,4)	5,417 [0,611; 48,041]	5,000 [0,604; 41,365]	0,075 [-0,011; 0,162]	0,1292
Placebo	53	1 (1,9)				
GWSP0604						
Safety						
Sativex®	124	33 (26,6)	1,99 [1,05;3,79]	1,73 [1,03;2,90]	0,11 [0,01;0,21]	0,035
Placebo	117	18 (15,4)				
Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)						
SAVANT						
Safety						
Sativex®	53	1 (1,9)	1,000 [0,061; 16,417]	1,000 [0,064; 15,573]	0,000 [-0,052; 0,052]	1,000
Placebo	53	1 (1,9)				
GWSP0604						
Safety						
Sativex®	124	6 (4,8)	5,90 [0,70;49,76]	5,66 [0,69;46,32]	0,04 [-0,01;0,08]	0,103
Placebo	117	1 (0,9)				

Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	p-Wert**
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten						
SAVANT						
Safety						
Sativex®	53	0	-	-	-	-
Placebo	53	0				
GWSP0604						
Safety						
Sativex®	124	9 (7,3)	7,47‡ [1,98;28,22]	-	0,07 [0,03; 0,12]	0,003
Placebo	117	0 (0,0)				

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Wirksamkeitsendpunkte, sind die hier angegebenen Odds Ratios nicht adjustiert.

Randomisierung: Unerwünschte Ereignisse die nach der Randomisierung aufgetreten sind.

*Ergänzend dargestellt, keine unmittelbare Patientenrelevanz

**p-Wert aus der Berechnung der Odds Ratios

‡Peto-OR. Aufgrund sehr weniger Ereignisse (0 im Placebo-Arm) wurde statt OR und RR das Peto-OR berechnet (s. auch Beschreibung der Methodik in Abschnitt 4.2.5.2.2).

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-111: In Phase B beobachtete Ereignisse pro SOC – in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Safety-Population	Patienten mit Ereignis n (%)			
	SAVANT		GWSP0604	
	Sativex® (N = 53)	Placebo (N = 53)	Sativex® (N = 124)	Placebo (N =117)
Systemorganklasse (SOC)				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,7)	5 (9,4)	19 (15,3)	26 (22,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0	1 (0,8)	2 (1,7)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	0	0
Endokrine Erkrankungen	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,9)	0	4 (3,2)	2 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,5)	1 (1,9)	19 (15,3)	15 (12,8)
Psychische Erkrankungen	0	0	13 (10,5)	7 (6,0)
Augenerkrankungen	0	0	0	0

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1,9)	0	7 (5,6)	1 (0,9)
Herzerkrankungen	0	0		
Gefäßerkrankungen	0	0	1 (0,8)	3 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3,8)	0	3 (2,4)	3 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,9)	0	18 (14,5)	12 (10,3)
Affektionen der Leber und Gallenblase	1 (1,9)	0	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	0	3 (2,4)	2 (1,7)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	0	18 (14,5)	18 (15,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (0,8)	3 (2,6)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0	0	0	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,9)	0	1 (0,8)	1 (0,9)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	0	1 (0,8)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	18 (14,5)	9 (7,7)
Untersuchungen	0	0	3 (2,4)	1 (0,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	2 (1,6)	6 (5,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	0	0	1 (0,9)
Soziale Umstände	0	0	0	0

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; SOC = system organ class
Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie
Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

SAVANT

In der Studie SAVANT wurden weder für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, noch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, noch für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch oder zum Tod geführt haben, traten nicht auf. In jedem Studienarm wurde jeweils ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Beide Ereignisse, Hämaturie und tubulointerstitielle Nephritis, wurden als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Tabelle 4-112)

Insgesamt wurden während Studienphase B nur bei 19 Patienten unerwünschte Ereignisse beobachtet (12 in der Sativex®-Gruppe und 7 in der Placebo-Gruppe), die zusammen 27 Ereignisse berichtet haben (Tabelle 4-112).

Tabelle 4-112: In Phase B (SAVANT) beobachtete Ereignisse (Preferred Terms, PTs)

Studie **Safety-Population**	**Patienten mit Ereignis n (%)**		**Einstufung als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend („related“)**	**Einstufung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)**
	Sativex® **(N = 53)**	**Placebo** **(N = 53)**		
SAVANT				
Preferred Term (PT)				
Virale Infektion	-	1 (1,9 %)*	-	-
Zystitis	1 (0,9 %)	-	-	-
Gastroenteritis	-	1 (1,9 %)	-	-
Herpes zoster	1 (0,9 %)	-	-	-
Oraler Herpes	1 (0,9 %)	-	-	-
Pulpitis dental	-	1 (1,9 %)	-	-
Tonsillitis	-	1 (1,9 %)	-	-
Infektion der oberen Atemwege	-	1 (1,9 %)	-	-
Hämaturie	1 (1,9 %)	-	-	x
Hydronephrose	1 (1,9 %)	-	-	-
Obstruktive Neuropathie	1 (1,9 %)	-	-	-
Tubulointerstitielle Nephritis	-	1 (1,9 %)	-	x
Epistaxis (Nasenbluten)	1 (1,9 %)	-	-	-
Entzündung der oberen Atemwege	1 (1,9 %)	-	-	-
Leberzyste	1 (1,9 %)	-	-	-
Dehydrierung	1 (1,9 %)	-	-	-
Muskelspastik	1 (1,9 %)	-	-	-
Benigne Prostatahyperplasie	1 (1,9 %)	-	-	-
Somnolenz	2 (3,8 %)	-	x	-
Geschmacksstörung (Dysgeusia)	-	1 (1,9 %)	x	-
Hypoästhesie	1 (1,9 %)	-	x	-
Hypogeusie	1 (1,9 %)	-	x	-
Eingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten	1 (1,9 %)	-	x	-
Vertigo	1 (1,9 %)	-	x	-
Trockener Mund	1 (1,9 %)	-	x	-

Studie Safety-Population	Patienten mit Ereignis n (%)		Einstufung als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend („related“)	Einstufung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
	Sativex® (N = 53)	Placebo (N = 53)		
*Ein Patient mit zwei Ereignissen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie				

In allen SOCs traten unerwünschte Ereignisse bei weniger als 10 % der Patienten auf (Tabelle 4-111). Da in der Studie SAVANT nur wenig unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, ist eine vollständige Darstellung aller aufgetretenen Ereignisse möglich (Tabelle 4-112). Der überwiegende Teil der Ereignisse wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Ausschließlich Somnolenz ist bei mehr als einem Patienten aufgetreten.

Entsprechend Fachinformation handelt es sich bei Schwindelanfällen und Müdigkeit um sehr häufige Ereignisse bei der Therapie mit Sativex®. In der randomisierten Studienphase B ist Vertigo bei einem Patienten aufgetreten, Fatigue und Schwindelgefühl (PT Dizziness) wurden gar nicht beobachtet.

In der neu durchgeführten Studie SAVANT wurden keine neuen Sicherheitsrisiken identifiziert, die vom bekannten Nebenwirkungsprofil von Sativex® abweichen. In der Studienphase A (Anfangsbehandlung) traten Ereignisse der PTs Dizziness (2 Patienten) und Vertigo (7 Patienten) geringfügig häufiger auf (s. [50]). Damit ist das Sicherheitsprofil in der Studie SAVANT konsistent mit den Erfahrungen aus dem weiteren Studienprogramm, in dem diese Ereignisse zum einen als substanzspezifisch, zum anderen aber auch als moderat/mild und vor allem zum Beginn der Behandlung auftretend, klassifiziert wurden.

GWSP0604

In Bezug auf unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde für die Zusatzbehandlung mit Sativex® kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse, die mit der Therapie in Zusammenhang stehen, und unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Sativex®.

In der Studie GWSP0604 sind zwei Patienten verstorben, beide in der Sativex®-Behandlungsgruppe. Beide Todesfälle traten als Konsequenz von Infektionen auf (Urosepsis bzw. Bronchopneumonie), es wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet.

In der Studie GWSP0604 wurden unerwünschte Ereignisse mit den entsprechenden bevorzugten Bezeichnungen (PT = Preferred Terms) in die MedDRA®-Systemorganklassen (SOC) eingeordnet. Nach Angaben der Fachinformation von Sativex® sind die häufigsten

berichteten Nebenwirkungen in den ersten vier Wochen der Exposition Schwindelanfälle, die hauptsächlich während der Anfangstitrationsphase auftreten, und Fatigue.

Tabelle 4-113: In Phase B (GWSP0604) beobachtete spezifische Ereignisse (Preferred Terms, PTs)

Studie **Safety-Population**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Sativex® **(N = 124)**	**Placebo** **(N = 117)**
GWSP0604		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (14,5 %)	9 (7,7 %)
Fatigue	6 (4,8 %)	1 (0,9 %)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	19 (15,3 %)	15 (12,8 %)
Schwindelgefühl („Dizziness“)	4 (3,2 %)	0
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	7 (5,6 %)	1 (0,9%)
Vertigo	7 (5,6 %)	1 (0,9%)
Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie		

Die einzelnen Ereignisse waren üblicherweise mild bis moderat und ließen nach einigen Tagen nach, selbst wenn die Behandlung fortgeführt wurde (siehe auch Abschnitt 4.2 der Fachinformation [4]). In drei Fällen führten diese Ereignisse zu einem Abbruch der Therapie (2 Patienten mit Vertigo und ein Patient mit Fatigue). Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung gemäß Titrationsschema, kann das Auftreten von Schwindelanfällen und Fatigue in den ersten vier Wochen stark reduziert werden.

In der Gesamtschau ergeben die beobachteten unerwünschten Ereignisse auch nach Ansicht des G-BA „keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol), die eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen“ [2].

Zusätzliche Analyse BDI-II

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Beck Depression Iventory (BDI-II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Baseline			**Studienende**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI]	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
ITT									
Sativex®	124	122	8,70 (6,85)	114	9,52 (7,85)	113	0,50 (5,01)	0,88 [-0,34;2,10]	-0,06 [-1,62;1,49] 0,9369
Placebo	117	107	9,71 (6,97)	113	10,38 (9,74)	103	0,39 (6,54)	0,94 [-0,37;2,25]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit = Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig" klassifiziert

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In Bezug auf den BDI-II-Score wurde in der Studie GWSP0604 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, mit der Therapie assoziierte unerwünschte Ereignisse und spezifische unerwünschte Ereignisse sind ergänzend dargestellt; von diesen Operationalisierungen werden lediglich die Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter und im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, sind in der Studie SAVANT nicht aufgetreten, so dass die Ergebnisse auch für diese Operationalisierung der Sicherheit/Verträglichkeit nicht mit den Ergebnissen der Studie GWSP0604 zusammengefasst werden. Der BDI-II wurde in der Studie SAVANT nicht erfasst.

In Bezug auf Sicherheit/Verträglichkeit werden relevante Meta-Analysen entsprechend nur für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse durchgeführt (RR und OR).

Unerwünschte Ereignisse

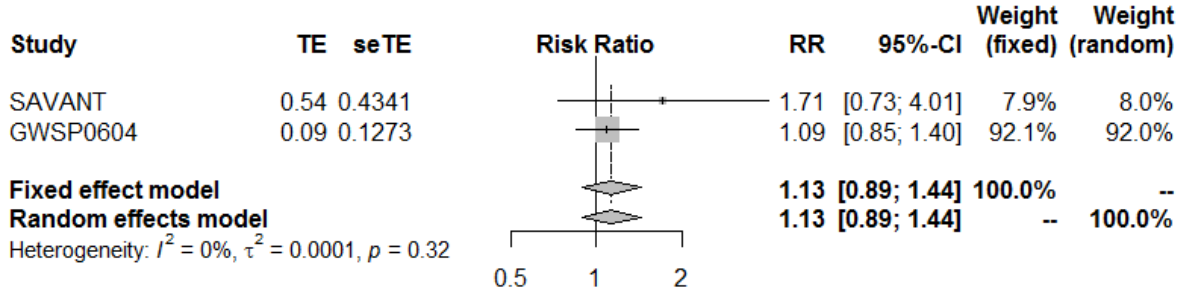


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT, basierend auf den relativen Risiken (RR); Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Meta-Analysen zu unerwünschten Ereignissen (RR)

Unerwünschte Ereignisse (RR)			
I^2	**p-Wert**	**RR Fixed Effects Model**	**RR Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,44	1,13 [0,89; 1,44]; 0,3179	1,13 [0,89; 1,44]; 0,3186
RR = Relatives Risiko			

Die Ergebnisse für die Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen basierend auf den relativen Risiken sind mit I^2 = 0 % und p = 0,44 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: RR = 1,13 [0,89; 1,44]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3179).

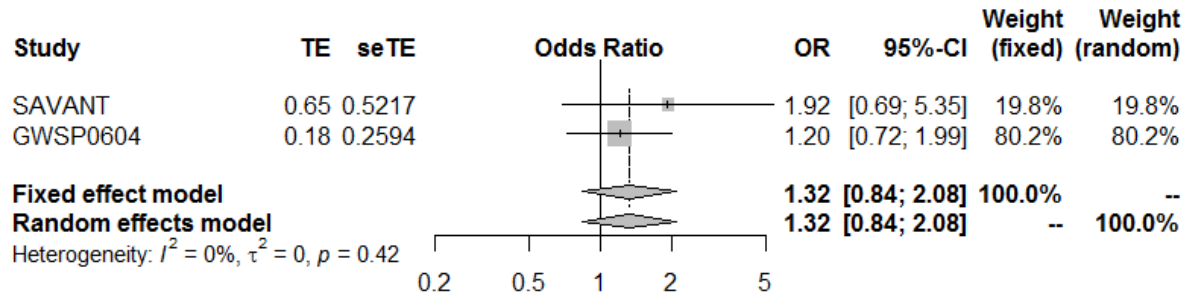


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT, basierend auf den Odds Ratios (OR); Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Meta-Analysen zu unerwünschten Ereignissen (OR)

Unerwünschte Ereignisse (OR)			
I^2	**p-Wert**	**OR** **Fixed Effects Model**	**OR** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,42	1,32 [0,84; 2,08]; p = 0,2351	1,32 [0,84; 2,08]; p = 0,2351
OR = Odds Ratio			

Die Ergebnisse für die Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen basierend auf den relativen Risiken sind mit I^2 = 0 % und p = 0,42 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: OR = 1,32 [0,84; 2,08]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p = 0,2351).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

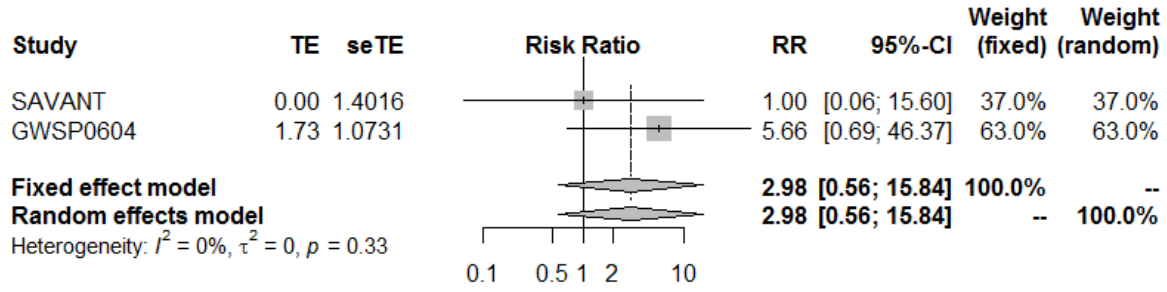


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT, basierend auf den relativen Risiken (RR); Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Meta-Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR)			
I^2	**p-Wert**	**RR** **Fixed Effects Model**	**RR** **Random Effects Model** **(DerSimonian und Laird)**
0 %	0,33	2,98 [0,56; 15,84]; 0,1997	2,98 [0,56; 15,84]; 0,1997
RR = Relatives Risiko			

Die Ergebnisse für die Meta-Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen basierend auf den relativen Risiken sind mit I^2 = 0 % und p = 0,33 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: RR = 2,98 [0,56; 15,84]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1997).

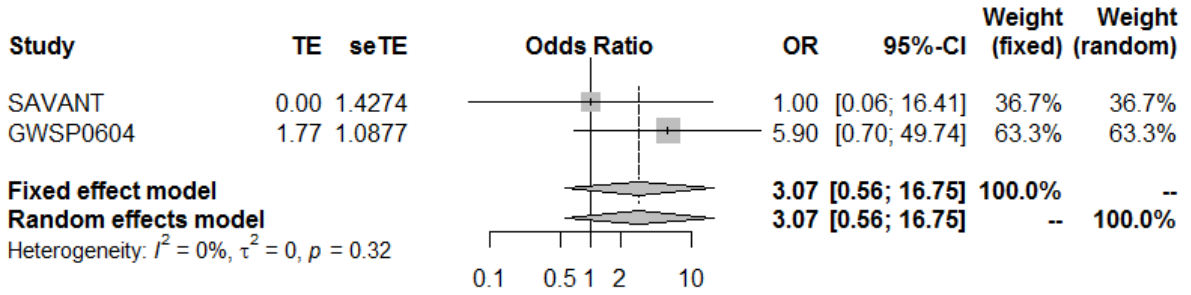


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT, basierend auf den Odds Ratios (OR); Sativex® versus Placebo

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Meta-Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (OR)			
I^2	**p-Wert**	**OR Fixed Effects Model**	**OR Random Effects Model (DerSimonian und Laird)**
0 %	0,32	3,07 [0,56; 16,75]; p = 0,1943	3,07 [0,56; 16,75]; p = 0,1943
OR = Relatives Risiko			

Die Ergebnisse für die Meta-Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen basierend auf den Odds Ratios sind mit I^2 = 0 % und p = 0,32 ausreichend homogen für die Angabe eines gepoolten Effektschätzers: RR = 3,07 [0,56; 16,75]. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p = 0,1943).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und

begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 SAVANT

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sollen, soweit sinnvoll, die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie Krankheitsschwere als potentielle Effektmodifikatoren untersucht werden. Wie unter 4.2.5.5 ausgeführt, gibt es keine etablierte Einteilung der Krankheitsschwere. Auch in der vergangenen Nutzenbewertung hat der G-BA die mittelschwere bis schwere Spastik als eine Ausprägung der Erkrankung bewertet. Die Studie SAVANT wurde in 15 Studienzentren durchgeführt, davon 14 Zentren in Tschechien und 1 in Österreich. Insgesamt handelt es sich um eine europäische Studie mit guter Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Sowohl die Anzahl der Patienten pro Zentrum als auch die geographische Streuung ist klein. Somit ist eine Auswertung nach Zentrum nicht sinnvoll. Exemplarisch war eine Auswertung nach Studienzentrum für den primären Endpunkt vorgesehen, die keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse ergab (Tabelle 4-119).

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen nach Studienzentren

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse nach Studienzentren für NRS-Responder (≥ 30 % Verbesserung) aus SAVANT

Zentrum	Ergebnis	Sativex® (N = 53)	Placebo (N= 53)
CZ01	Verbesserung (n)	1	2
	Keine Verbesserung (n)	2	2
CZ04	Verbesserung (n)	4	1
	Keine Verbesserung (n)	2	4
CZ05	Verbesserung (n)	4	1
	Keine Verbesserung (n)	2	4
CZ10	Verbesserung (n)	6	4
	Keine Verbesserung (n)	1	4
CZ13	Verbesserung (n)	9	1
	Keine Verbesserung (n)	3	10
CZ15	Verbesserung (n)	10	5
	Keine Verbesserung (n)	1	5

Zentrum	**Ergebnis**	**Sativex®** **(N = 53)**	**Placebo** **(N= 53)**
MS-Zentren/Uni-Klinik	Verbesserung (n)	1	2
	Keine Verbesserung (n)	0	4
Nicht MS-Zentrum/"private medical office"	Verbesserung (n)	6	1
	Keine Verbesserung (n)	1	2
Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie			

Für die Wirksamkeitsendpunkte war im Studienprotokoll die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht vorgesehen. Es wurde die gängige Altersdifferenzierung nach geriatrischen Patienten (> 65 Jahre) und nicht geriatrischen Patienten (≤ 65 Jahre) vorgenommen. Da in den beiden Studienarmen nur sehr wenig Patienten (n = 2 im Sativex®-Arm, n = 4 im Placebo-Arm) über 65 Jahre alt waren, haben die entsprechenden Analysen nur eine geringe Aussagekraft und sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von Relevanz.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Merkmal Geschlecht werden im Folgenden dargestellt.

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen nach Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter** Jahre MW (±SD)	**EDSS** MW (±SD)	**Dauer der MS-Erkrankung** Jahre MW (±SD)	**Dauer der Spastik aufgrund von MS** Jahre MW (±SD)	**PPMS/SPMS/RRMS** n (%)	**DMT zur Zeit der Studie** n (%)	**Spastik auf der NRS** MW (±SD)	**Schmerz auf der NRS** MW (±SD)
SAVANT									
Phase B - Baseline									
Weiblich									
Sativex®	36	54,5 (8,3)	5,6 (1,2)	12,7 (7,3)	7,9 (5,7)	2 (5,6)/16 (44,4)/18 (50,0)	36 (100)	6,9 (1,4)	6,6 (2,0)
Placebo	35	51,8 (10,1)	5,7 (1,2)	14,6 (8,9)	8,5 (5,3)	3 (8,6)/ 14 (40,0)/ 18 (51,4)	35 (100)	7,0 (1,4)	6,4 (2,1)
Männlich									
Sativex®	17	46,5 (11,0)	5,8 (1,2)	14,3 (9,2)	6,8 (3,5)	5 (29,4)/5 (29,4)/7 (41,2)	17 (100)	6,9 (1,1)	4,8 (2,5)
Placebo	18	46,9 (10,9)	6,2 (1,0)	13,7 (6,1)	7,9 (5,9)	4 (22,2)/8 (44,4)/6 (33,3)	18 (100)	6,7 (1,1)	5,7 (2,4)

ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n: Anzahl der Patienten, die eingeschlossen wurden, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, w: weiblich, m: männlich

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-120 beschreibt die Baseline-Charakteristika der männlichen und weiblichen Patienten in der SAVANT-Studien. In Bezug auf wesentliche Kriterien wie Dauer der Grunderkrankung MS sowie Dauer und Schwere der Spastik lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ausmachen. Tendenziell sind die männlichen Patienten in der Studien etwas jünger als die weiblichen Patienten. In Bezug auf die Art der MS unterscheiden sich die weiblichen und männlichen Patienten deutlich in der Hinsicht, dass es unter den weiblichen Patienten weniger Patienten mit PPMS dafür mehr Patientinnen mit RRMS gibt. Der Wert für Schmerz auf der NRS liegt bei den weiblichen Patienten im Mittel etwas höher. Diese Aspekte können ein unterschiedliches Ansprechen bei einzelnen Endpunkten zur Folge haben.

Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für „Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS“ aus SAVANT

Merkmal	Studie Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	-3,73 [-4,43; -3,04]	-1,71 [-2,70; -0,72] p = 0,0009	p < 0,0001
	Placebo	35	-2,02 [-2,73; -1,32]		
Männlich	Sativex®	17	-2,99 [-4,00; -1,98]	-2,25 [-3,70; -0,79] p = 0,0027	
	Placebo	18	-0,75 [-1,78; 0,29]		
Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (Responder) auf der NRS

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (Responder)“ aus SAVANT

Merkmal	Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert der Interaktion
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 30 % des Grades der Spastik (Responder)					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	29 (80,6)	6,192 [2,124; 18,050] 0,0008	0,5464
	Placebo	35	14 (40,0)		
Männlich	Sativex®	17	12 (70,6)	11,275 [2,213; 57,437] 0,0035	
	Placebo	18	3 (16,7)		
Anzahl Patienten mit minimal klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 % des Grades der Spastik (Responder)					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	28 (77,8)	6,430 [2,011; 20,558] 0,0017	0,0006
	Placebo	35	16 (45,7)		
Männlich	Sativex®	17	13 (76,5)	17,134 [2,007; 146,268] 0,0094	
	Placebo	18	3 (16,7)		
Die Subgruppen für die Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (≥ 30 %) wurden über ein logistisches Regressionsmodell analysiert (Ersetzen der fehlenden Werte über LOCF). Das Modell beinhaltet					

den Phase-B-Baseline-Wert als Kovariat, Behandlungsgruppe als Faktor sowie den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Geschlecht. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für „Anzahl der Spasmen pro Tag“ aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	-20,66 [-34,14; -7,18]	4,38 [-14,77; 23,53] 0,6529	0,2876
	Placebo	35	-25,03 [-38,63; -11,43]		
Männlich	Sativex®	17	-20,42 [-40,21; -0,63]	-19,07 [-47,40; 9,25] 0,1860	
	Placebo	18	-1,34 [-21,59; 18,90]		
Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für „Schwere der Spasmen“ aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	-0,75 [-0,92; -0,57]	-0,37 [-0,62; -0,12] 0,0035	0,0143
	Placebo	35	-0,38 [-0,55; -0,20]		
Männlich	Sativex®	17	-0,67 [-0,92; -0,41]	-0,26 [-0,63; 0,10] 0,1525	
	Placebo	18	-0,40 [-0,66; -0,15]		
Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für „Schlafunterbrechungen durch Spastik (NRS)“ aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	-3,47 [-4,16; -2,79]	-1,78 [-2,75; -0,82] 0,0004	0,0036
	Placebo	35	-1,69 [-2,38; -1,00]		
Männlich	Sativex®	17	-2,66 [-3,65; -1,67]	-0,63 [-2,04; 0,79] 0,3813	
	Placebo	18	-2,04 [-3,05; -1,02]		
Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)“ aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean in Woche 12	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	-3,58 [-4,30; -2,86]	-1,67 [-2,69; -0,64] 0,0017	0,0048
	Placebo	35	-1,91 [-2,64; -1,18]		
Männlich	Sativex®	17	-2,46 [-3,52; -1,41]	-0,81 [-2,31; 0,69] 0,2890	
	Placebo	18	-1,66 [-2,73; -0,58]		
Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS-Responder)“ aus SAVANT

Merkmal	Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert der Interaktion
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von 1 Punkt oder 15 % (Responder)					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	28 (77,8)	3,879 [1,016; 14,805] 0,0473	0,1574
	Placebo	35	22 (62,9)		
Männlich	Sativex®	17	11 (64,7)	2,236 [0,408; 12,252] 0,3537	
	Placebo	18	9 (50,0)		
Die Subgruppen für die Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung wurden über ein GLMM analysiert. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Mittlere Änderung des Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für „Mittlere Änderung des EDSS“ aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	-0,01 [-0,04; 0,01]	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,4943	0,5024
	Placebo	35	0,00 [-0,03; 0,03]		
Männlich	Sativex®	17	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,01 [-0,05; 0,07] 0,7881	
	Placebo	18	-0,04 [-0,09; 0,01]		
Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Modified Ashworth Scale (MAS)

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für "Modified Ashworth Scale" („overall score") aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	-0,26 [-0,37; -0,15]	-0,14 [-0,30; 0,02] 0,0797	0,0007
	Placebo	35	-0,12 [-0,23; -0,01]		
Männlich	Sativex®	17	-0,39 [-0,55; -0,23]	-0,48 [-0,73; -0,24] 0,0002	
	Placebo	18	0,10 [-0,08; 0,28]		
Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für „Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)" aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)*	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	-3,23 [-4,96; -1,50]	-2,04 [-4,56; 0,48] 0,1113	0,3360
	Placebo	35	-1,19 [-3,03; 0,64]		
Männlich	Sativex®	17	-1,59 [-4,40; 1,21]	-0,78 [-4,96; 3,40] 0,7122	
	Placebo	18	-0,82 [-3,92; 2,28]		
*Angegeben ist die Zeit (in Sekunden), bzw. die Veränderung der Zeit, die für die 10m-Gehstrecke benötigt wurden. Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Gehgeschwindigkeit“ aus SAVANT

Merkmal	Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert der Interaktion
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von 0,14 m/sec (Responder)					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	9 (25)	5,307 [0,942; 29,903] 0,0583	0,2082
	Placebo	35	2 (5,7)		
Männlich	Sativex®	17	1 (5,9)	0,374 [0,025; 5,712] 0,4750	
	Placebo	18	2 (11,1)		
Die Subgruppen für die Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung wurden über ein GLMM analysiert. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“ aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	0,12 [-0,20; 0,44]	-0,20 [-0,65; 0,26] 0,3909	0,1063
	Placebo	35	0,32 [-0,01; 0,64]		
Männlich	Sativex®	17	-0,13 [-0,59; 0,33]	0,27 [-0,42; 0,95] 0,4439	
	Placebo	18	-0,40 [-0,91; 0,12]		
Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Responder)“ aus SAVANT

Merkmal	Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert der Interaktion
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 1,85 (Responder)					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	1 (2,8)	-*	-*
	Placebo	35	3 (8,6)		
Männlich	Sativex®	17	2 (11,8)	-*	
	Placebo	18	0		
Die Subgruppen für die Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung wurden über ein GLMM analysiert. *Aufgrund der geringen Anzahl an Respondern, hätten Subgruppenanalysen nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Eine entsprechende Berechnung wird nicht durchgeführt. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Gesamteindruck der klinischen Veränderung

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse „Patienten mit klinischer Veränderung“ aus SAVANT

Merkmal	Studie Gruppe	N	OR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert der Interaktion
Anzahl Patienten mit klinischer Veränderung, Bewertung durch den Patienten (SGIC)				
Geschlecht				
Weiblich	Sativex®	36	1,284	0,5202
	Placebo	35	[0,558; 2,954] 0,5573	
Männlich	Sativex®	17	1,666	
	Placebo	18	[0,546; 5,083] 0,3701	
Anzahl Patienten mit klinischer Veränderung, Bewertung durch den Arzt (PCIG)				
Geschlecht				
Weiblich	Sativex®	36	1,137	0,0421
	Placebo	35	[0,495; 2,610] 0,7625	
Männlich	Sativex®	17	3,764	
	Placebo	18	[1,329; 10,659] 0,0126	
Die Subgruppen für die Anzahl der Patienten mit klinischer Veränderung wurden über ein GLMM analysiert. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie				

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse „Patienten mit klinischer Verbesserung“ aus SAVANT

Merkmal	Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert der Interaktion
Anzahl Patienten mit klinischer Verbesserung (≥ Wenig besser), Bewertung durch den Patienten (SGIC)					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	16 (44,4)	1,498 [0,546; 4,109] 0,4283	0,3351
	Placebo	35	12 (34,3)		
Männlich	Sativex®	17	7 (41,2)	3,956 [0,619; 25,280] 0,1443	
	Placebo	18	2 (11,1)		
Anzahl Patienten mit klinischer Verbesserung (≥ Wenig besser), Bewertung durch den Arzt (PGIC)					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	17 (47,2)	1,496 [0,550; 4,073] 0,4263	0,1718
	Placebo	35	13 (37,1)		
Männlich	Sativex®	17	8 (47,1)	10,989 [1,052; 114,84] 0,0454	
	Placebo	18	1 (5,6)		
Die Subgruppen für die Anzahl der Patienten mit klinischer Veränderung wurden über ein GLMM analysiert. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung SF-36, körperlicher Schmerz und körperliche Funktionsfähigkeit“ aus SAVANT

Merkmal	Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert der Interaktion
Körperlicher Schmerz **Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 7,8 Punkte (Responder)**					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	25 (69,4)	2,862 [0,954; 8,590] 0,0606	0,0911
	Placebo	35	17 (48,6)		
Männlich	Sativex®	17	12 (70,6)	1,961 [0,321; 11,996] 0,4621	
	Placebo	18	8 (44,4)		

Merkmal	Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert der Interaktion
Körperliche Funktionsfähigkeit Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 3,3 Punkte (Responder)					
Geschlecht					
Weiblich	Sativex®	36	16 (44,4)	1,209 [0,449; 3,255] 0,7044	0,8168
	Placebo	35	14 (40,0)		
Männlich	Sativex®	17	9 (52,9)	1,944 [0,427; 8,846] 0,3858	
	Placebo	18	5 (27,8)		
Die Subgruppen für die Anzahl der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung wurden über ein GLMM analysiert. Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität SF-36“ aus SAVANT (Subskalen)

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Geschlecht					
Körperliche Funktionsfähigkeit					
Weiblich	Sativex®	36	3,32 [-0,98; 7,61]	-1,30 [-7,45; 4,85] 0,6752	0,7800
	Placebo	35	4,62 [0,22; 9,01]		
Männlich	Sativex®	17	5,67 [-0,50; 11,84]	4,45 [-4,84; 13,74] 0,3443	
	Placebo	18	1,22 [-5,72; 8,16]		
Körperliche Rollenfunktion					
Weiblich	Sativex®	36	7,48 [2,01; 12,95]	1,27 [-6,55; 9,09] 0,7481	0,6460
	Placebo	35	6,21 [0,64; 11,79]		
Männlich	Sativex®	17	7,44 [-0,35; 15,24]	6,43 [-5,37; 18,22] 0,2819	
	Placebo	18	1,02 [-7,83; 9,87]		
Körperlicher Schmerz					
Weiblich	Sativex®	36	19,35 [12,67; 26,04]	9,30 [-0,19; 18,79] 0,0547	0,1452
	Placebo	35	10,05 [3,27; 16,83]		
Männlich	Sativex®	17	20,31 [10,72; 29,89]	9,11 [-5,19; 23,42] 0,2091	
	Placebo	18	11,19 [0,37; 22,01]		
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
Weiblich	Sativex®	36	0,33 [-4,64; 5,31]	-1,13 [-8,24; 5,97] 0,7519	0,9439
	Placebo	35	1,47 [-3,61; 6,54]		
Männlich	Sativex®	17	0,30 [-6,76; 7,37]	-2,69 [-13,43; 8,04] 0,6196	
	Placebo	18	2,99 [-5,11; 11,09]		

Merkmal	Gruppe	N	LS-Mean-Veränderung (Woche 12)	LS-Mean-Difference (Sativex® vs. Placebo)	p-Wert der Interaktion
Vitalität					
Weiblich	Sativex®	36	8,76 [3,28; 14,24]	6,16 [-1,66; 13,98] 0,1212	0,4280
	Placebo	35	2,60 [-2,98; 8,19]		
Männlich	Sativex®	17	7,46 [-0,34; 15,26]	3,53 [-8,31; 15,36] 0,5555	
	Placebo	18	3,93 [-4,97; 12,84]		
Soziale Rollenfunktion					
Weiblich	Sativex®	36	9,03 [3,43; 14,63]	4,56 [-3,45; 12,57] 0,2609	0,6261
	Placebo	35	4,47 [-1,25; 10,19]		
Männlich	Sativex®	17	4,95 [-3,07; 12,97]	1,24 [-10,92; 13,40] 0,8397	
	Placebo	18	3,71 [-5,38; 12,80]		
Emotionale Rollenfunktion					
Weiblich	Sativex®	36	5,84 [-0,19; 11,88]	1,35 [-7,27; 9,96] 0,7570	0,9704
	Placebo	35	4,50 [-1,67; 10,67]		
Männlich	Sativex®	17	6,98 [-1,65; 15,62]	0,91 [-12,12; 13,93] 0,8901	
	Placebo	18	6,07 [-3,72; 15,87]		
Psychisches Wohlbefinden					
Weiblich	Sativex®	36	5,04 [0,82; 9,25]	0,64 [-5,37; 6,65] 0,8334	0,6459
	Placebo	35	4,40 [0,10; 8,70]		
Männlich	Sativex®	17	6,51 [0,52; 12,50]	5,73 [-3,38; 14,84] 0,2147	
	Placebo	18	0,78 [-6,10; 7,66]		

Die Analyse wurde unter Verwendung desselben MMRM-Modells durchgeführt, das für die primäre Analyse des Endpunktes angewendet wurde. Alle Wochen von Woche 1 bis Woche 12 sind in die Analyse eingeschlossen.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Sicherheit/Verträglichkeit

Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit“ aus SAVANT

Merkmal	Gruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR	RR	RD	p-Wert
Geschlecht							
Unerwünschte Ereignisse							
Weiblich	Sativex®	36	9 (25,0)	2,583 [0,714; 9,346]	2,188 [0,741; 6,454]	0,136 [-0,041; 0,312]	0,1480
	Placebo	35	4 (11,4)				
Männlich	Sativex®	17	3 (17,6)	1,071 [0,185; 6,217]	1,059 [0,247; 4,544]	0,010 [-0,240; 0,260]	0,9387
	Placebo	18	3 (16,7)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Weiblich	Sativex®	36	0 (0,0)	0,132* [0,003; 6,631]	-	-0,029 [-0,084; 0,027]	0,3105
	Placebo	35	1 (2,9)				
Männlich	Sativex®	17	1 (5,9)	7,834* [0,155; 395,58]	-	0,059 [-0,053; 0,171]	0,3035
	Placebo	18	0 (0,0)				

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, sind in der Studie SAVANT nicht aufgetreten, dementsprechend werden für diese Ereignisse auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

*Peto-OR: In einer Behandlungsgruppe betrug die Ereigniszahl 0. Deswegen basiert der Gruppenvergleich auf dem Peto-Odds-Ratio.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen der Studie SAVANT

Die Subgruppenanalysen der SAVANT-Studie sind in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, da nur Teilpopulationen mit geringer Gruppengröße untersucht werden können. Für die Subgruppenmerkmale Alter und Zentren sind beispielsweise keine auswertbaren Ergebnisse berechenbar.

Für die Subgruppe nach Geschlecht werden potenziell relevante Interaktionen mit p-Werten < 0,05 für mehrere Endpunkte beobachtet (s. Tabelle 4-139).

Tabelle 4-139: Interaktions-p-Werte < 0,05 für Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Subgruppe Geschlechte (weiblich vs. männlich) Endpunkt mit potenziell relevanter Interaktion	p-Wert der Interaktion
SAVANT	
Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS	< 0,0001
Anzahl Patienten mit minimal klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 % der Schwere der Spastik (Responder auf der NRS)	0,0006

Subgruppe Geschlechte (weiblich vs. männlich) **Endpunkt mit potenziell relevanter Interaktion**	**p-Wert der Interaktion**
Schwere der Spastik	0,0143
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)	0,0036
Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)	0,0048
Modified Ashworth Scale (MAS)	0,0007

Durch die Ergebnisse lässt sich nicht ausschließen, dass Männer und Frauen in unterschiedlichem Ausmaß profitieren und möglicherweise eine Effektmodifikation vorliegt. Gleichermaßen besteht die Möglichkeit eines zufälligen Ergebnisses, das sich durch die relativ geringe Anzahl männlicher Patienten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ergibt, für das signifikante Interaktionen für mehrere Endpunkte zu beobachten sind.

Tabelle 4-140: Übersicht potenziell relevanter Subgruppenergebnisse aus SAVANT

Subgruppe Geschlechte (weiblich vs. männlich) **Endpunkt mit potenziell relevanter Interaktion**	**Charakterisierung des Effektschätzers**	**Ergebnisse auf Subgruppenebene**	
		Effektschätzer weibliche Patienten	**Effektschätzer männliche Patienten**
SAVANT			
Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS	LS-Mean-Differenz	-1,71 [-2,70; -0,72] p = 0,0009	-2,25 [-3,70; -0,79] p = 0,0027
Anzahl Patienten mit minimal klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 % der Schwere der Spastik (Responder auf der NRS)	OR	6,430 [2,011; 20,558] p = 0,0017	17,134 [2,007; 146,268] p = 0,0094
Schwere der Spastik	LS-Mean-Differenz	-0,37 [-0,62; -0,12] p = 0,0035	-0,26 [-0,63; 0,10] 0,1525
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)	LS-Mean-Differenz	-1,78 [-2,75; -0,82] p = 0,0004	-0,63 [-2,04; 0,79] p = 0,3813
Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)	LS-Mean-Differenz	-1,67 [-2,69; -0,64] p = 0,0017	-0,81 [-2,31; 0,69] 0,2890
Modified Ashworth Scale (MAS)	LS-Mean-Differenz	-0,14 [-0,30; 0,02] p = 0,0797	-0,48 [-0,73; -0,24] p = 0,0002

Vorteil Sativex®, signifikant | Vorteil Sativex®, nicht signifikant

Obwohl die Analysen für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ bei fünf Endpunkten signifikante Interaktionen ergeben haben, handelt es sich ausschließlich um quantitative und keine qualitativen Interaktionen, d. h. der Effekt ist stets gleichgerichtet und ergibt einen Vorteil für Sativex®. Für den primären Endpunkt der Studie SAVANT (NRS-Responder mit ≥ 30 % Verbesserung) ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion. Für die sekundären unterstützenden Endpunkte, die ebenfalls die Schwere der Spastik erfassen, d. h. die absolute

Veränderung des NRS-Scores und die NRS-Responder mit ≥ 18 % Verbesserung, ergaben sich zwar signifikante Interaktionen, aber für jede Subgruppe (Frauen und Männer) wurde ein signifikant positives Ergebnis zugunsten von Sativex® erhalten. Im Gegensatz dazu wurde für die Schlafunterbrechung und den Schmerz – gemessen auf der NRS – ein signifikantes Ergebnis nur noch für die Frauen erhalten und nicht mehr für die Männer.

Zusammenfassend wird konsistent ein positiver Effekt von Sativex® beobachtet, nachteilige Effekte von Sativex® ergeben sich nicht (Tabelle 4-140). Die Detailergebnisse auf Ebene der Endpunkte sind heterogen, d. h. teilweise ergeben sich stärkere Effekte für die männlichen Patienten, teilweise stärkere Effekte für die weiblichen Patienten. In der Gesamtschau ist eine differenzierte Betrachtung auf der Ebene einzelner Subgruppenergebnisse somit nicht sinnvoll.

4.3.1.3.2.2 GWSP0604

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen nach Geschlecht

In der Studie GWSP0604 waren keine Subgruppenanalysen prädefiniert. Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich/weiblich) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet sinnvoll und wurden posthoc durchgeführt (s. folgende Tabelle 4-141).

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für Studie GWSP0604

Endpunkt		Interaktions-p-Wert
GWSP0604 –Subgruppenanalysen nach Geschlecht		
ITT		
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder ≥ 30 %)		0,2740
Anzahl Patienten mit minimaler klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder ≥ 18 %)		0,4428
Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS		0,5659
Anzahl der Spasmen pro Tag		0,2604
Schlafunterbrechung durch Spastik		0,4769
Modified Ashworth Scale		0,8948
Absolute Veränderung des Motricity Index	Arm	0,1980
	Bein	0,8890
	Betroffener Arm	0,5367
	Betroffenes Bein	0,9146
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)		0,1839
Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)		0,1245
Gesamteindruck der klinische Veränderung, Responderanalyse (Patient)		0,6852
Gesamteindruck der klinische Veränderung, Responderanalyse (Betreuende Person)		0,8242
Gesamteindruck der klinische Veränderung, Responderanalyse (Arzt)		0,5408

Endpunkt		**Interaktions-p-Wert**
Gesundheitszustand (EQ-5D)	Health State Index	0,1977
	VAS	0,7833
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Körperliche Funktionsfähigkeit	0,6291
	Körperliche Rollenfunktion	0,9913
	Körperlicher Schmerz	0,3397
	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,1209
	Vitalität	0,0905
	Soziale Funktionsfähigkeit	0,7195
	Emotionale Rollenfunktion	0,6368
	Psychisches Wohlbefinden	0,9035

In der Studie GWSP0604 sind Bezug auf das Subgruppenmerkmal Geschlecht keine bedeutsamen Interaktionen mit $p < 0,05$ aufgetreten.

4.3.1.3.2.2.2 Auswertungen der Populationen mit mindesten 2 und mindestens 1 Vortherapie (PAT ≥ 2VT und PAT ≥ 1 VT)

Die Studie GWSP0604 wurde vom G-BA im Jahr 2012 als Bewertungsgrundlage herangezogen. Auf Basis der Ergebnisse der ITT-Population hat der G-BA auf einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen der Sativex®-Therapie beschlossen. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 im Detail erläutert, wurden zusätzliche Auswertungen durchgeführt, die sowohl die Therapieoptimierung als auch die Anzahl der vorherigen nicht ausreichenden Therapieversuche mit Tizanidin, Baclofen und Dantrolen berücksichtigen [58]. Letztere Auswertungen aller patientenrelevanten Endpunkte für die Populationen PAT ≥ 2 VT und PAT ≥ 1 VT werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-142: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Studienpopulationen – GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**N**	**Alter** Jahre MW (±SD)	**Geschlecht** w (%)/ m (%)	**EDSS** MW (±SD)	**Dauer der MS-Erkrankung** Jahre MW (±SD)	**Dauer der Spastik-erkrankung** Jahre MW (±SD)
GWSP0604						
PAT ≥ 2 VT						
Sativex®	28	50,63 (11,24)	15 (53,6)/ 13 (46,4)	6,91 (1,13)	15,95 (10,27)	10,63 (7,22)
Placebo	29	46,92 (10,23)	14 (48,3)/ 15 (51,7)	6,47 (1,21)	11,67 (5,74)	7,94 (5,63)
PAT ≥ 1 VT						
Sativex®	79	49,70 (8,94)	48 (60,8)/ 31 (39,2)	6,46 (1,35)	13,63 (8,36)	8,45 (6,18)
Placebo	83	47,68 (10,16)	48 (57,8)/ 35 (42,2)	5,94 (1,40)	11,51 (7,09)	6,76 (5,56)

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie
Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Von den 241 Patienten der ITT-Population hatten 162 Patienten mindestens einen nicht erfolgreichen Therapieversuch mit Baclofen oder Tizanidin. 57 dieser Patienten hatten mit beiden Wirkstoffen Therapieerfahrungen, die zur Kontrolle der Spastik nicht ausreichend wahren. In Bezug auf die Baselinecharakteristika waren die beiden definierten Subpopulationen mit der ITT-Population vergleichbar (Tabelle 4-13 und Tabelle 4-142).

Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (Responder) auf der NRS

Tabelle 4-143: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von **≥ 18 %** des Grades der Spastik (NRS-Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 % des Grads der Spastik (NRS-Responder)**				
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	26 (92,9)	6,84 [1,34;34,9] 0,021	1,42 [1,07;1,88] 0,016	0,27 [0,08;0,47] 0,007
Placebo	29	19 (65,5)			
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	69 (87,3)	3,51 [1,57;7,85] 0,002	1,32 [1,11;1,57] 0,002	0,21 [0,09;0,34] < 0,001
Placebo	83	55 (66,3)			

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patienten, die in die Analyse aufgenommen wurden, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, peto-OR: Odds Ratio Peto, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-144: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevantem Rückgang von **≥ 30 %** des Grades der Spastik (NRS-Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Anzahl Patienten mit klinisch relevantem Rückgang von ≥ 30 % des Grades der Spastik (NRS-Responder)**				
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	23 (82,1)	3,74 [1,11;12,6] 0,033	1,49 [1,03;2,16] 0,035	0,27 [0,04;0,50] 0,022
Placebo	29	16 (55,2)			

Studie Gruppe	Anzahl Patienten mit klinisch relevantem Rückgang von ≥ 30 % des Grades der Spastik (NRS-Responder)				
	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	59 (74,7)	2,74 [1,41;5,34]	1,44 [1,13;1,84]	0,23 [0,09;0,37]
Placebo	83	43 (51,8)	0,003	0,003	0,002

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, peto-OR: Odds Ratio Peto, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien von Baclofen und/ oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie von Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von **≥ 50 %** des Grades der Spastik (NRS-Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 50 % des Grads der Spastik (NRS-Responder)				
	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	12 (42,9)	1,43 [0,49; 4,16]	1,24 [0,64; 2,40]	0,084 [-0,17; 0,34]
Placebo	29	10 (34,5)	0,517	0,518	0,515
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	35 (44,3)	1,74 [0,92; 3,31]	1,41 [0,94; 2,12]	0,130 [-0,02; 0,28]
Placebo	83	26 (31,3)	0,090	0,092	0,086

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patienten, die in die Analyse aufgenommen wurden, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, peto-OR: Odds Ratio Peto, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In der Studie GWSP0604 zeigte die Zusatztherapie mit Sativex® im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikant höhere Zahl von Patienten mit einem klinisch relevanten Rückgang des Grades der Spastik von ≥ 18 % gemessen auf der NRS in allen Populationen. Bei Patienten der Population PAT ≥ 2 VT lag die Ansprechrate unter Sativex®-Therapie bei 92,9 % (Placebo 65,5 %), in der PAT ≥ 1 VT bei 87,3 % (Placebo 66,3 %). Ungeachtet der reduzierten Power in der Population PAT ≥ 2 VT durch die Post-hoc Analysen aus der ursprünglichen Studienpopulation bleibt der signifikante Vorteil von Sativex® erhalten.

Die Zusatztherapie mit Sativex® zeigte im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikant höhere Zahl von Patienten mit einer therapeutisch bedeutsamen Verbesserung des Grades der Spastik von ≥ 30 % gemessen auf der NRS in allen Populationen. Bei Patienten der Population PAT ≥ 2 VT lag die Ansprechrate unter Sativex® bei 82,1 % (Placebo 55,2 %), in der PAT ≥ 1 VT bei 74,7 % (Placebo 51,8 %). Auch hier bleibt ungeachtet der reduzierten Power in der Population PAT ≥ 2 VT der therapeutisch bedeutsame Effekt von Sativex® signifikant in allen Populationen erhalten.

Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Grades der Spastik“ auf der NRS aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS										
Studie Gruppe	**Randomisierung**			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges’ g [95 %-KI]
GWSP0604										
PAT ≥ 2 VT										
Sativex®	28	28	3,78 (1,66)	28	3,49 (1,92)	28	-0,28 (1,44)	0,00 [-0,89; 0,89]	-0,44 [-1,44; 0,56] 0,382	-0,20 [-0,72; 0,33]
Placebo	29	29	4,50 (1,71)	29	4,53 (2,20)	29	0,03 (2,08)	0,44 [-0,32; 1,20]		

Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS										
Studie Gruppe	**Randomisierung**			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungsvergleich**	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
GWSP0604										
PAT ≥ 1 VT										
Sativex®	79	79	3,86 (1,52)	79	3,65 (1,89)	79	-0,22 (1,29)	-0,11 [-0,53; 0,30]	-0,86 [-1,40; -0,32] 0,002	-0,44 [-0,75; -0,13]
Placebo	83	83	4,06 (1,56)	83	4,62 (2,16)	83	0,57 (2,06)	0,75 [0,31; 1,18]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen. ITT: Intention to treat Population der GWSP0604.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig" klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Ein Vergleich der absoluten Veränderung des Grades der Spastik der NRS zwischen den Behandlungsgruppen zeigt eine signifikant verringerte Schwere der Spastik für die Population PAT ≥ 1 VT zugunsten von Sativex®. Die beobachtete Gruppendifferenz in der Gruppe PAT ≥ 2 fällt mit einem LS-Mean von -0,44 geringer aus. Der Effekt behält aber seine Ausrichtung bei, was einer positiven Wirkung auf die Spastik entspricht.

Anzahl der Spasmen pro Tag

Tabelle 4-147: Ergebnisse für „Anzahl der Spasmen pro Tag“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Anzahl der Spasmen pro Tag								
	Randomisierung			Therapie-ende		Veränderung			Behandlungs-vergleich
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	28	7,95 (9,02)	28	7,72 (10,24)	28	-0,24 (7,24)	-0,53 [-4,04; 2,99]	-1,07 [-4,96; 2,81] 0,582
Placebo	29	29	8,57 (10,49)	29	9,09 (10,82)	29	0,52 (6,01)	0,55 [-2,37; 3,46]	
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	79	5,33 (6,90)	79	5,39 (8,34)	79	0,06 (5,20)	0,21 [-1,13; 1,54]	-1,46 [-3,20; 0,28] 0,098
Placebo	83	83	5,70 (7,83)	83	7,36 (10,22)	83	1,66 (5,64)	1,67 [0,27;3,07]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

*: Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Im direkten Vergleich kann durch die Therapie mit Sativex® in der ITT-Population eine signifikant niedrigere Anzahl an Spasmen pro Tag erreicht werden als in der Vergleichsgruppe (4.3.1.3.1.4). In den Subgruppen der Patienten mit ≥ 1 Vortherapie und ≥ 2 Vortherapien war dieser Vorteil ebenfalls zu beobachten, jedoch nicht statistisch signifikant.

Modified Ashworth Scale

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Studie GWSP0604 für „Absolute Veränderung des Modified Ashworth Scale (MAS)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Absolute Veränderung des Modified Ashworth Scale (MAS)								
	Randomisierung			Therapieende		Veränderung			Behandlungs-vergleich
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	27	26,52 (14,47)	25	24,84 (15,64)	25	-1,36 (6,54)	0,09 [-3,92;4,11]	-0,68 [-5,19;3,84] 0,764
Placebo	29	25	28,24 (15,38)	29	30,61 (16,16)	25	0,28 (8,41)	0,77 [-2,50;4,04]	
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	76	23,33 (15,70)	76	22,42 (15,43)	74	-0,74 (7,29)	-0,66 [-2,56;1,23]	-2,35 [-4,83;0,14] 0,064
Placebo	83	79	21,90 (13,59)	82	24,47 (15,56)	78	1,68 (8,08)	1,68 [-0,31;3,68]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In der Studie GWSP0604 wurde der Endpunkt Modified Ashworth Scale (MAS) erhoben. Die Modified Ashworth Scale (MAS) ist ein validiertes Messinstrument zur Untersuchung der Spastik [14] und ist im therapeutischen und ärztlichen Bereich weit verbreitet. Eine Verringerung der Punktzahl auf der MAS stellt eine Verbesserung des Bewegungsausmaßes des Patienten dar.

Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde in allen Patientenpopulationen unter Zusatztherapie mit Sativex® eine Abnahme des Muskelwiderstandes gemessen, allerdings sind resultierenden Gruppendifferenzen in keiner der Populationen statistisch signifikant.

Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Schlafunterbrechung durch Spastik auf der NRS aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)									
	Randomisierung			Therapie-ende		Veränderung			Behandlungsvergleich	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
GWSP0604										
PAT ≥ 2 VT										
Sativex®	28	28	1,54 (1,52)	28	1,40 (1,49)	28	-0,13 (0,81)	-0,09 [-0,78;0,59]	-0,653 [-1,42;0,11] 0,093	-
Placebo	29	29	2,44 (2,11)	29	2,73 (2,43)	29	0,29 (1,69)	0,56 [-0,01;1,13]		
PAT ≥ 1 VT										
Sativex®	79	79	1,75 (1,63)	79	1,52 (1,57)	79	-0,23 (0,92)	-0,17 [-0,51;0,17]	-0,88 [-1,33;-0,44] < 0,001	-0,56 [-0,87;-0,24]
Placebo	83	83	2,12 (1,79)	83	2,66 (2,38)	83	0,55 (1,70)	0,71 [0,36;1,07]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig" klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In der Studie GWSP0604 zeigt die Therapie mit Sativex® im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe in dem untersuchten Endpunkt „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)" eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität in der Patientenpopulation PAT ≥ 1 VT. Für die Patientenpopulation PAT ≥ 2 VT, mit mindestens zwei dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen, konnte aufgrund der zu geringen Power kein signifikanter Effekt gezeigt werden. In allen drei Patientenpopulationen (ITT, PAT ≥ 1 VT, PAT ≥ 2 VT) konnte eine gleichgerichtete Reduktion der Schlafunterbrechungen durch Spastik (NRS) beobachtet werden.

Absolute Veränderung des Motricity Index

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im Bereich Arm aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Absolute Veränderung des Motricity Index Arm								
	Randomisierung			Therapie-ende		Veränderung			Behandlungs-vergleich
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	6	69,00 (33,53)	6	66,33 (33,40)	6	-2,67 (6,53)	-1,93 [-12,58; 8,73]	-2,06 [-15,28; 11,16] 0,716
Placebo	29	7	82,43 (10,37)	9	78,56 (19,31)	6	0,50 (10,48)	0,13 [-9,17;9,43]	
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	18	71,33 (23,60)	16	71,47 (29,30)	16	0,75 (14,87)	-9,16 [-18,22; -0,10]	-0,97 [-9,91;7,97] 0,825
Placebo	83	16	85,91 (9,31)	21	84,36 (14,61)	15	0,70 (9,95)	-8,19 [-16,84;0,45]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

ITT : Gesamtpopulation der Studie GWSP0604.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im Bereich Bein aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Absolute Veränderung des Motricity Index Bein**								
	Randomisierung			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	20	52,88 (29,70)	17	49,09 (28,56)	16	-1,38 (12,02)	-3,28 [-10,67;4,11]	1,17 [-6,45;8,78] 0,756
Placebo	29	21	53,76 (24,32)	23	52,22 (23,41)	19	-3,05 (8,89)	-4,44 [-9,72;0,84]	
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	55	57,74 (25,96)	58	55,41 (27,73)	49	-0,93 (8,29)	-3,78 [-6,63;-0,93]	1,02 [-2,30;4,34] 0,544
Placebo	83	63	62,04 (21,83)	64	60,23 (21,96)	57	-2,02 (9,43)	-4,80 [-7,55;-2,04]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin oder Dantrolen. ITT: Intention to treat Population der Studie GWSP0604.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-152: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im betroffenem Arm aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Absolute Veränderung des Motricity Index im betroffenem Arm**								
	Randomisierung			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	6	62,17 (30,91)	6	59,50 (30,05)	6	-2,67 (6,53)	-3,71 [-16,93;9,50]	-7,03 [-23,90;9,83] 0,347
Placebo	29	7	76,50 (11,98)	9	77,72 (19,65)	6	4,25 (13,80)	3,32 [-8,50;15,14]	
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	18	64,44 (26,18)	16	63,59 (31,61)	16	0,63 (14,90)	-7,96 [-16,87;0,95]	-1,40 [-11,24;8,43] 0,770
Placebo	83	16	80,78 (14,07)	20	82,05 (15,57)	14	0,75 (10,60)	-6,56 [-15,36;2,24]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

ITT: Intention to treat Population der Studie GWSP0604.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-153: Ergebnisse für „Absolute Veränderung des Motricity Index“ im betroffenem Bein aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Absolute Veränderung des Motricity Index im betroffenem Bein**								
	Randomisierung			**Therapie-ende**		**Veränderung**			**Behandlungs-vergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	20	52,18 (29,04)	17	48,26 (27,61)	16	-1,38 (12,02)	-3,30 [-10,69;4,09]	1,05 [-6,57;8,67] 0,780
Placebo	29	21	52,40 (23,65)	23	51,87 (23,41)	19	-3,05 (8,89)	-4,35 [-9,62;0,93]	
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	55	55,54 (25,49)	58	53,64 (26,88)	49	-0,86 (8,41)	-3,46 [-6,53;-0,39]	-0,29 [-3,86;3,29] 0,873
Placebo	83	63	59,89 (21,71)	64	59,78 (21,89)	57	-0,65 (10,30)	-3,17 [-6,14;-0,20]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

ITT: Intention to treat Population der Studie GWSP0604.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde über den Motricity Index in der Studie GWSP0604 weder im Arm noch im Bein eine signifikante Veränderung unter Einfluss der Wirkstoffkombination Sativex® gemessen. Die resultierenden Gruppendifferenzen waren in keiner der Patientenpopulationen statistisch signifikant.

Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Studie GWSP0604 für „Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)								
	Randomisierung			Therapie-ende		Veränderung			Behandlungsvergleich
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	13	29,54 (25,35)	11	22,18 (17,51)	11	-6,45 (14,11)	-5,32 [-12,16; 1,52]	-6,08 [-13,57; 1,41] 0,105
Placebo	29	17	32,47 (31,72)	14	27,36 (30,99)	13	0,69 (4,23)	0,76 [-4,54; 6,05]	
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	45	26,00 (24,96)	44	21,23 (16,80)	42	-2,95 (9,08)	0,09 [-4,98;5,17]	-4,90 [-10,80; 1,00] 0,102
Placebo	83	59	23,59 (20,15)	56	25,18 (26,81)	54	3,54 (18,05)	4,99 [0,21;9,78]	

Die Angaben sind Angaben in Sekunden der Zeit, bzw. der Differenz der Zeit, die der Patient für die Strecke von 10m benötigt hat.

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In der Studie GWSP0604 wurde der Endpunkt „Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)“ erhoben. Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Veränderung durch die Behandlung mit Sativex® gemessen.

Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)

Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

	Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)									
	Randomisierung			**Therapieende**			**Veränderung**		**Behandlungsvergleich**	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges’ g [95 %-KI]
GWSP0604										
PAT ≥ 2 VT										
Sativex®	28	27	59,81 (25,06)	25	62,00 (26,65)	25	0,40 (8,41)	0,42 [-3,31;4,14]	2,39 [-1,73;6,49] 0,249	-
Placebo	29	29	65,69 (23,44)	29	63,45 (24,93)	29	-2,24 (6,35)	-1,97 [-4,91;0,97]		
PAT ≥ 1 VT										
Sativex®	79	77	66,36 (26,48)	76	66,97 (26,73)	75	0,33 (7,32)	-0,19 [-2,03;1,65]	2,48 [0,23;4,73] 0,031	0,30 [-0,02;0,62]
Placebo	83	82	76,22 (21,89)	83	74,28 (22,70)	82	-2,07 (6,48)	-2,67 [-4,50;-0,84]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-156: Ergebnisse der klinisch relevanten Veränderung (Schwellenwert 1,85) des täglichen Lebens (Barthel Index) aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Klinisch relevante Veränderung ≥ 1,85 des täglichen Lebens (Barthel Index)**				
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	9 (32,1)	4,11 [0,98;17,23] 0,054	3,11 [0,94;10,31] 0,064	0,22 [0,01;0,423] 0,038
Placebo	29	3 (10,3)			
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	17 (21,5)	2,00 [0,85;4,69] 0,110	1,79 [0,87;3,66] 0,113	0,10 [-0,02;0,21] 0,105
Placebo	83	10 (12,0)			

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, peto-OR: Odds Ratio Peto, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Der Index erfasst die Fähigkeit des Patienten sich selbständig zu versorgen und fortzubewegen. Bei einer maximalen Gesamtpunktzahl im Barthel-Index ist der Patient in der Lage, die täglichen Aufgaben wie z. B. Mobilität, Körperpflege oder Essen und Trinken selbstständig zu bewältigen.

Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde in der Studie GWSP0604 unter Sativex®-Therapie eine signifikante Verbesserung der Aktivtäten des täglichen Lebens anhand des Barthel Index in der Patientenpopulation PAT ≥ 1 VT als auch in der ITT-Population (Abschnitt 4.3.1.3.1.10) beobachtet. Die resultierende Gruppendifferenz im Barthel-Index für erstere Patientenpopulation betrug 2,48 Punkte.

Anhand der minimalen klinisch relevanten Veränderung (MCID) ≥ 1,85 auf dem Barthel-Index konnte numerisch ein Vorteil für Sativex® beobachtet werden, der auf Basis von OR und RR weder für die Population PAT ≥ 1 VT noch für die Population PAT ≥ 2 VT statistisch signifikant war.

Gesamteindruck der klinischen Veränderung

Tabelle 4-157: Ergebnisse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) anhand des klinisch relevanten Schwellenwerts (Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie **Gruppe**	**Gesamteindruck der klinischen Veränderung am Studienende durch den Patienten ≥ Wenig besser***				
	N	**n** **(%)**	**OR** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RR** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RD** **[95 %-KI]** **p-Wert**
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	24 (85,7)	4,88 [1,35;17,65] 0,016	1,55 [1,08;2,23] 0,017	0,31 [0,08;0,53] 0,007
Placebo	29	16 (55,2)			
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	63 (79,7)	2,60 [1,29;5,25] 0,008	1,32 [1,08;1,63] 0,008	0,20 [0,06;0,33] 0,005
Placebo	83	50 (60,2)			

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

*: Klinisch relevanter Schwellenwert ≥ „Wenig besser“ (in Bezug auf den letzten Besuch)

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC) anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (Responder)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person ≥ Wenig besser***				
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	13 (46,4)	1,23 [0,43;3,50] 0,701	1,12 [0,62;2,02] 0,701	0,05 [-0,21;0,31] 0,701
Placebo	29	12 (41,4)			
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	39 (49,4)	2,02 [1,07;3,82] 0,030	1,52 [1,04;2,22] 0,032	0,17 [0,02;0,32] 0,027
Placebo	83	27 (32,5)			

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

*: Minimaler klinisch relevanter Schwellenwert ≥ „Wenig besser“

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-159: Ergebnisse für die Erleichterung des Umlagerns bei der Pflege (CGIC) anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (Responder) aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Erleichterung des Umlagerns bei der Pflege (CGIC) ≥ Wenig besser***				
	N	**n (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**RD [95 %-KI] p-Wert**
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	8 (28,6)	1,53 [0,45;5,17] 0,491	1,38 [0,55;3,47] 0,493	0,08 [-0,14;0,30] 0,489
Placebo	29	6 (20,7)			

Studie Gruppe	Erleichterung des Umlagerns bei der Pflege (CGIC) ≥ Wenig besser*				
	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	25 (31,6)	2,10 [1,01;4,37] 0,047	1,75 [1,00;3,07] 0,050	0,136 [0,00;0,27] 0,044
Placebo	83	15 (18,1)			
N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, peto-OR: Odds Ratio Peto, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen. PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen. *: Minimaler klinisch relevanter Schwellenwert ≥ „Wenig besser“ Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie					

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt ≥ Wenig besser*				
	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	25 (89,3)	7,78 [1,91;31,59] 0,004	1,73 [1,19;2,51] 0,004	0,38 [0,16;0,59] < 0,001
Placebo	29	15 (51,7)			

Studie Gruppe	Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt ≥ Wenig besser*				
	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	67 (84,8)	4,71 [2,23;9,99] < 0,001	1,56 [1,26;1,95] < 0,001	0,31 [0,17;0,44] < 0,001
Placebo	83	45 (54,2)			

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, peto-OR: Odds Ratio Peto, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

*: Klinisch relevanter Schwellenwert „Wenig besser“ (in Bezug auf den letzten Besuch)

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Beurteilung durch den Patienten (SGIC)

Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe und unter Betrachtung der minimalen klinisch relevanten Veränderung (MCID) ≥ „Wenig besser“ zeigt die Therapie mit Sativex® in allen Patientenpopulationen der Studie GWSP0604 eine signifikant bessere abschließende Gesamtbeurteilung durch den Patienten (SGIC) als in der Vergleichsgruppe.

Dabei wurden die OR anhand der letzten erfassten Angaben des Patienten mittels LOCF (*last observation carried forward*) berechnet. In der Studie GWSP0604 ergab sich für die PAT ≥ 2 VT ein OR von 4,88 [1,35; 17,65] und für die PAT ≥ 1 VT ein OR 2,60 [1,29; 5,25].

Beurteilung durch die betreuende Person (CGIC)

Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe resultiert die Behandlung mit Sativex®, unter Berücksichtigung des MCID ≥ „Wenig besser“, beurteilt durch die betreuende Person häufiger in einem besseren abschließenden Gesamteindruck der klinischen Veränderung der funktionalen Möglichkeiten des Patienten. In der Studie GWSP0604 konnte für die Patientenpopulation PAT ≥ 2VT keine signifikante Veränderung für CGIC festgestellt werden. Ungeachtet dessen zeigt sich sowohl in der PAT ≥ 1 VT als auch in der ITT-Population eine signifikante klinische Veränderung. Das resultierende Odds Ratio betrug für die Patientenpopulation PAT ≥ 1 VT 2,02 [1,07; 3,82] zugunsten von Sativex®. In der Gesamtbetrachtung ist zu erkennen, dass der positive Effekt bei allen Populationen in die gleiche Richtung geht und die Signifikanz in der PAT ≥ 2 VT durch die geringe Power nicht erreicht wurde.

Beurteilung durch den behandelnden Arzt (PGIC)

Im direkten Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt wird durch die Sativex®-Therapie in allen Populationen der Studie GWSP0604 eine signifikant bessere abschließende Gesamtbeurteilung der klinischen Veränderung des Patienten durch den behandelnden Arzt erreicht.

Zusammenfassend wurde für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC) ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Patientenpopulationen anhand der Studie GWSP0604 mit dem zu bewertenden Arzneimittel gezeigt. Dieser Endpunkt belegt nochmal die positive Auswirkung von Sativex® auf die klinische Veränderung des Patienten, bewertet durch einen verblindeten Fachexperten.

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	**Gesundheitszustand EQ-5D VAS Beurteilung**							
	Randomisierung			**Therapieende**		**Veränderung**		**Behandlungsvergleich**
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604								
PAT ≥ 2 VT								
Sativex®	28	27	61,74 (15,25)	26	57,19 (17,38)	-5,16 (12,64)	-6,72 [-14,68;1,23]	2,47 [-6,38;11,32] 0,577
Placebo	29	28	57,04 (19,51)	29	51,24 (21,10)	-5,39 (18,70)	-9,19 [-15,80;-2,59]	

Studie Gruppe	Gesundheitszustand EQ-5D VAS Beurteilung							
	Randomisierung			Therapieende		Veränderung		Behandlungsvergleich
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert
PAT ≥ 1 VT								
Sativex®	79	78	57,49 (15,23)	76	57,87 (17,32)	0,60 (15,47)	-0,53 [-4,82;3,77]	3,82 [-1,66;9,31] 0,171
Placebo	83	79	60,20 (16,29)	83	56,70 (19,77)	-3,66 (20,69)	-4,35 [-8,79;0,09]	

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert, der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig“ klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Die Ergebnisse der Studie GWSP0604 zeigt für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in allen Populationen in beiden erhobenen Parametern (Weighted Health Score Index und Visual Analog Scale) unter der Behandlung von Sativex® im Vergleich zur Placebo-Gruppe keine signifikante Änderung. Auch unter Berücksichtigung des in der Literatur beschriebenen Schwellenwerts von ≥ 0,076, der als minimal klinisch relevanter Unterschied (MCID) angesehen wird, wurde kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) in den unterschiedlichen Populationen festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Lebensqualität SF-36								
	Randomisierung			Therapieende		Veränderung		Behandlungsvergleich	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges’ g [95 %-KI]
GWSP0604									
Körperliche Funktionsfähigkeit									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	28	13,04 (15,95)	26	13,85 (19,25)	0,00 (8,37)	0,75 [-4,14;5,63]	1,23 [-4,20;6,65] 0,651	-
Placebo	29	29	14,44 (15,07)	29	14,04 (18,13)	-0,40 (9,73)	-0,48 [-4,50;3,54]		
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	78	21,12 (22,62)	77	23,18 (25,85)	1,48 (10,05)	0,54 [-2,38;3,46]	0,40 [-3,34;4,15] 0,832	-
Placebo	83	83	24,38 (26,12)	83	26,23 (29,25)	1,85 (12,80)	0,14 [-2,93;3,20]		
Körperliche Rollenfunktion									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	28	37,95 (25,74)	26	41,59 (28,67)	2,64 (30,47)	-2,53 [-16,50;11,43]	-1,12 [-16,6;14,32] 0,884	-
Placebo	29	29	42,67 (27,20)	29	43,53 (28,17)	0,86 (31,86)	-1,41 [-12,83;10,01]		
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	77	42,61 (27,09)	77	44,48 (29,14)	1,67 (27,82)	2,22 [-3,95;8,39]	0,78 [-7,13;8,69] 0,846	-
Placebo	83	83	43,15 (27,57)	83	44,58 (28,57)	1,43 (26,25)	1,44 [-4,87;7,75]		
Körperlicher Schmerz									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	28	54,46 (24,90)	26	56,96 (23,79)	1,62 (16,93)	2,01 [-7,66;11,68]	9,93 [-0,78;20,64] 0,068	-
Placebo	29	29	59,31 (27,73)	29	50,00 (26,13)	-9,31 (21,79)	-7,92 [-15,81;-0,03]		
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	76	57,04 (22,73)	77	58,00 (24,12)	1,41 (20,47)	0,45 [-4,22;5,11]	6,59 [0,47;12,70] 0,035	0,31 [-0,01;0,62]
Placebo	83	82	56,11	83	52,22	-4,48	-6,14		

Studie Gruppe	Lebensqualität SF-36								
	Randomisierung			Therapieende		Veränderung		Behandlungsvergleich	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
			(24,31)		(24,97)	(19,93)	[-10,98;-1,29]		
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	28	47,11 (20,62)	25	49,92 (20,28)	-0,04 (9,60)	1,26 [-5,33;7,85]	6,52 [-0,99;14,02] 0,087	-
Placebo	29	28	36,61 (21,55)	29	35,00 (18,66)	-2,14 (17,01)	-5,26 [-10,94;0,43]		
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	78	42,03 (18,25)	74	41,82 (19,08)	-1,00 (11,66)	0,01 [-3,28;3,29]	1,25 [-3,00;5,51] 0,561	-
Placebo	83	82	39,87 (18,99)	82	38,49 (17,21)	-1,46 (16,64)	-1,25 [-4,62;2,13]		
Vitalität									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	27	46,30 (21,46)	26	45,19 (22,03)	-0,75 (15,13)	-2,15 [-11,12;6,82]	3,50 [-6,70;13,70] 0,492	-
Placebo	29	28	42,86 (23,55)	27	37,27 (20,18)	-5,53 (26,54)	-5,66 [-13,18;1,87]		
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	77	46,43 (19,72)	81	45,39 (20,75)	-0,93 (13,91)	-1,56 [-5,64;2,52]	2,07 [-3,30;7,44] 0,447	-
Placebo	83	82	46,80 (20,82)	76	43,29 (22,51)	-3,52 (22,19)	-3,63 [-7,92;0,65]		
Soziale Funktionsfähigkeit									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	27	61,57 (30,99)	25	63,50 (28,85)	1,04 (32,12)	1,35 [-13,5;16,2]	1,91 [-15,00;18,80] 0,820	-
Placebo	29	27	57,87 (29,45)	27	56,48 (32,59)	0,00 (31,87)	-0,56 [-13,0;11,9]		
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	75	61,50 (27,24)	73	60,96 (27,87)	-0,71 (25,70)	0,06 [-6,19;6,31]	-0,31 [-8,53;7,91] 0,941	-
Placebo	83	78	62,66 (24,71)	80	61,72 (28,64)	-1,00 (27,63)	0,36 [-6,16;6,89]		

Studie Gruppe	Lebensqualität SF-36								
	Randomisierung			Therapieende		Veränderung		Behandlungsvergleich	
	N	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)	LS-Mean* [95 %-KI] p-Wert	LS-Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Emotionale Rollenfunktion									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	28	68,45 (26,09)	26	67,95 (29,41)	-0,96 (30,85)	-7,18 [-19,06;4,71]	-5,76 [-18,95;7,44] 0,384	-
Placebo	29	28	72,02 (25,48)	29	72,70 (22,59)	0,60 (23,78)	-1,42 [-11,19;8,35]		
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	77	65,69 (25,58)	77	65,25 (28,66)	-0,56 (25,57)	-0,59 [-6,24;5,05]	-1,22 [-8,49;6,04] 0,739	-
Placebo	83	82	67,48 (25,88)	83	68,78 (27,79)	1,22 (24,18)	0,63 [-5,15;6,41]		
Psychisches Wohlbefinden									
PAT ≥ 2 VT									
Sativex®	28	27	69,81 (17,51)	26	68,46 (17,88)	-3,00 (13,84)	-4,29 [-11,14;2,56]	3,28 [-4,54;11,09] 0,402	-
Placebo	29	28	66,96 (22,21)	27	61,48 (23,73)	-5,77 (14,88)	-7,57 [-13,32;-1,82]		
PAT ≥ 1 VT									
Sativex®	79	77	68,83 (16,22)	76	67,70 (17,08)	-1,62 (13,48)	-1,52 [-4,84;1,79]	1,65 [-2,71;6,01] 0,456	-
Placebo	83	82	70,37 (18,32)	81	66,79 (19,71)	-3,69 (15,15)	-3,17 [-6,65;0,31]		

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard Deviation), KI: Konfidenzintervall, LS-Mean: Least Squares Mittelwert

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

* = Die LS-Means wurden mittels ANCOVA, adjustiert für den Baseline-Wert (Randomisierung), der Zentrumsgruppe und dem Status der Gehfähigkeit zur Baseline, berechnet.

Zentrumsgruppe = Kleinere Zentren in einem Land wurden zu einer Zentrumsgruppe zusammengefasst

Status der Gehfähigkeit: Patienten mit einem EDSS > 7 wurden als „nicht gehfähig" klassifiziert.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ anhand des klinisch relevanten Schwellenwertes (Responder-Analyse) aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie Gruppe	Lebensqualität SF-36				
	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
GWSP0604					
Körperlicher Schmerz; MCID ≥ 7,8					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	11 (39,3)	2,03 [0,65;6,36]	1,63 [0,74;3,60]	0,15 [-0,09;0,39]
Placebo	29	7 (24,1)	0,222	0,228	0,214
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	32 (40,5)	1,89 [0,97;3,66]	1,53 [0,98;2,39]	0,14 [-0,00;0,28]
Placebo	83	22 (26,5)	0,060	0,063	0,057
Körperliche Funktionsfähigkeit; MCID ≥ 3,3					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	6 (21,4)	0,86 [0,25;2,96]	0,89 [0,34;2,32]	-0,03 [-0,25;0,19]
Placebo	29	7 (24,1)	0,808	0,808	0,807
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	22 (27,8)	0,65 [0,33;1,26]	0,75 [0,47;1,71]	-0,10 [-0,24;0,05]
Placebo	83	31 (37,3)	0,199	0,202	0,194

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, peto-OR: Odds Ratio Peto, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Von den 8 Domänen des SF-36 wurde lediglich im Bereich „ Körperlicher Schmerz“ ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen beobachtet. Es handelt sich um einen Unterschied zugunsten der Sativex®-Behandlung mit einem signifikanten Ergebnis in der Patientengruppe mit einer Vortherapie: LS-Mean-Differenz = 6,59 [0,47; 12,70], p = 0,035. In der kleineren Subpopulation (PAT ≥ 2 VT) war der Unterschied mit einem p-Wert von 0,068 trotz des größeren absoluten Unterschieds (LS-Mean-Differenz = 9,93 [-0,78; 20,64]) nicht signifikant.

In der Responder-Analyse (Response-Kriterium: Verbesserung um mindestens 7,8 Punkte) wurde in keiner der beiden Subpopulationen ein signifikantes Ergebnis erhalten.

Sicherheit/Verträglichkeit

Tabelle 4-164: Ergebnisse für unerwünschte (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus GWSP0604 (Subpopulationen)

Studie **Gruppe**	**N**	**n** **(%)**	**OR** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RR** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RD** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)					
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	18 (64,3)	1,46 [050; 4,24] 0,484	1,17 [0,76; 1,79] 0,485	0,09 [-0,16; 0,35] 0,481
Placebo	29	16 (55,2)			
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	41 (51,9)	1,16 [0,63; 2,15] 0,637	1,08 [0,79; 1,47] 0,637	0,04 [-0,12; 0,19] 0,637
Placebo	83	40 (48,2)			
Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)					
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	124	3 (10,7)	3,36 [0,33; 34,41] 0,307	3,11 [0,34; 28,12] 0,313	0,073 [-0,06; 0,21] 0,282
Placebo	117	1 (3,4)			
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	4 (5,1)	4,37 [0,48; 40,01] 0,191	4,20 [0,48; 36,79] 0,195	0,04 [-0,02; 0,09] 0,159
Placebo	83	1 (1,2)			

Studie Gruppe	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten					
GWSP0604					
PAT ≥ 2 VT					
Sativex®	28	3 (10,7)	8,26*		0,11
Placebo	29	0 (0,0)	[0,82; 82,78] 0,073	-	[-0,01; 0,22] 0,067
PAT ≥ 1 VT					
Sativex®	79	4 (5,1)	8,08*		0,051
Placebo	83	0 (0,0)	[1,12; 58,48] 0,039	-	[0,0; 0,10] 0,040

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population, n: Patientenzahl, die in die Analyse aufgenommen wurde, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relative Risk, RD: Risk Difference

PAT ≥ 2 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

PAT ≥ 1 VT: Patienten aus der ITT-Population mit mindestens 1 dokumentierten Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen.

*Peto-OR aufgrund niedriger Ereignisraten (< 1 %) in der Placebo-Gruppe

Sativex®: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

Placebo: Als Add-on-Therapie zu optimierter Standardtherapie

In der Patientenpopulation mit ≥ 1 Vortherapie (PAT ≥ 1VT) gab es 4 Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch geführt haben. In Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden in keiner Patientenpopulation der Studien GWSP0604 ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Sativex® und Placebo beobachtet.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie GWSP0604

Die folgende Tabelle 4-165 fasst die Ergebnisse der Studie GWSP0604 auf Ebene der Subpopulationen mit ≥ 1 und ≥ 2 Vortherapien zusammen und stellt sie den Ergebnissen der ITT-Population gegenüber. Für den primären Endpunkt und die wesentlichen Wirksamkeitsendpunkte sind die Ergebnisse der Subpopulationen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der ITT-Population und es zeigen sich konsistent gleichgerichtete Effekte zugunsten von Sativex®. In Bezug auf die absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS sowie in Bezug auf die NRS-Responder sind die Ergebnisse der Patientenpopulation mit mindestens 1 Vortherapie von ähnlicher Größenordnung wie die Ergebnisse der ITT-Population. Die Ergebnisse der kleineren Subpopulation mit mindestens zwei Vortherapien unterscheiden sich vom Ausmaß des Effektes. Dabei ergibt sich für die absolute Veränderung des Grades der Spastik ein stärkerer Effekt für die Patienten mit mindestens einer Vortherapie, für die NRS-Responder jedoch ein stärkerer Effekt für die Patienten mit mindestens zwei Vortherapien. Ähnliche Ergebnisse werden auch für weitere Endpunkte beobachtet: Für die Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), die

Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest) und den Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC, CGIC, PCIG) zeigen sich durchgängig Vorteile von Sativex®, die in den betrachteten Subpopulationen unterschiedlich ausgeprägt nachweisbar sind. In der Gesamtschau bestärken die durchgeführten Analysen die Ergebnisse der ITT-Population.

Die Analysen zur Verträglichkeit ergeben für die drei Subpopulationen gleichermaßen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse insgesamt und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, sowie einen Unterschied zuungunsten von Sativex® in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten.

In einzelnen Subskalen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels SF-36) ergeben sich nicht gleichgerichtete Effekte bei den Unterschieden in den beiden Subpopulationen mit mindestens 1 bzw. mindestens 2 Vortherapien. Dies betrifft die Subskalen „Körperliche Rollenfunktion“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“. Für keine dieser beiden Subskalen konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo beobachtet werden, so dass die Unterschiede auf Ebene der Subpopulationen für diese Teilendpunkte nicht weiter diskutiert werden.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für die Subpopulationen im Vergleich zur ITT-Population – Studie GWSP0604

Endpunkt	**GWSP0604 (≥ 1 VT) 79 vs. 83 Patienten**	**GWSP0604 (≥ 2 VT) 28 vs. 29 Patienten**	**GWSP0604 (ITT) 124 vs. 117 Patienten**
Morbidität			
Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS *(Mittelwertdifferenz)*	-0,86 [-1,40;-0,32] 0,002	-0,44 [-1,44;0,56] 0,382	-0,84 [-1,29;-0,40] < 0,001
Hedges‘ g	-0,44 [-0,75;-0,13]	-0,20 [-0,72;0,33]	-0,42 [-0,68;-0,16]
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (Responder) auf der NRS *(OR)*			
≥ 18 %	3,51 [1,57;7,85] 0,002	6,84 [1,34;34,9] 0,021	3,27 [1,73;6,19] < 0,001
≥ 30 %	2,74 [1,41;5,34] 0,003	3,74 [1,11;12,6] 0,033	2,73 [1,59;4,69] < 0,001
≥ 50 %	1,74 [0,92; 3,31] 0,090	1,43 [0,49; 4,16] 0,517	1,65 [0,98; 2,78] 0,0612

Endpunkt	**GWSP0604 (≥ 1 VT) 79 vs. 83 Patienten**	**GWSP0604 (≥ 2 VT) 28 vs. 29 Patienten**	**GWSP0604 (ITT) 124 vs. 117 Patienten**
Anzahl der Spasmen pro Tag *(Mittelwertdifferenz)*	-1,46 [-3,20;0,28] 0,098	-1,07 [-4,96;2,81] 0,582	-2,53 [-4,27;-0,79] 0,0046
Hedges‘ g	-0,24 [-0,54;0,08]	-0,13 [-0,65;0,40]	-0,32 [-0,58;-0,07]
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) *(Mittelwertdifferenz)*	-0,88 [-1,33;-0,44] < 0,001	-0,65 [-1,42;0,11] 0,093	-0,88 [-1,25;-0,51] < 0,001
Hedges‘ g	-0,56 [-0,87;-0,24]	-0,39 [-0,92;0,14]	-0,53 [-0,79;-0,27]
Modified Ashworth Scale (MAS) *(Mittelwertdifferenz)*	-2,35 [-4,83;0,14] 0,064	-0,68 [-5,19;3,84] 0,764	-1,75 [-3,80; 0,30]] 0,094
Absolute Veränderung des Motricity Index *(Mittelwertdifferenz)*			
Arm	-0,97 [-9,91;7,97] 0,825	-2,06 [-15,28; 11,16] 0,716	-1,92 [-10,02;6,18] 0,6302
Bein	1,02 [-2,30;4,34] 0,544	1,17 [-6,45;8,78] 0,756	0,97 [-1,49;3,43] 0,4391
im betroffenem Arm	-1,40 [-11,24;8,43] 0,770	-7,03 [-23,90;9,83] 0,347	-2,85 [-12,75;7,05] 0,5581
im betroffenem Bein	-0,29 [-3,86;3,29] 0,873	1,05 [-6,57;8,67] 0,780	0,04 [-2,57;2,64] 0,9767
Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) *(Mittelwertdifferenz)*	-4,90 [-10,80;1,00] 0,102	-6,08 [-13,57;1,41] 0,105	-3,35 [-6,95;0,26] 0,0687
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) *(Mittelwertdifferenz)*	2,48 [0,23;4,73] 0,031	2,39 [-1,73;6,49] 0,249	1,84 [0,02;3,66] 0,048
Hedges’ g:	0,30 [-0,02;0,62]	0,28 [-0,27;0,82]	0,21 [-0,05;0,47]
MCID ≥ 1,85 *(OR)*	2,00 [0,85;4,69] 0,110	4,11 [0,98;17,23] 0,054	1,68 [0,82;3,44] 0,159
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC) MCID ≥ Wenig besser *(OR)*	2,60 [1,29;5,25] 0,008	4,88 [1,35;17,65] 0,016	2,22 [1,27;3,89] 0,005

Endpunkt	**GWSP0604 (≥ 1 VT) 79 vs. 83 Patienten**	**GWSP0604 (≥ 2 VT) 28 vs. 29 Patienten**	**GWSP0604 (ITT) 124 vs. 117 Patienten**
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC) MCID ≥ Wenig besser *(OR)*	2,02 [1,07;3,82] 0,030	1,23 [0,43;3,50] 0,701	1,70 [1,01;2,87] 0,046
Erleichterung des Umlagerns bei der Pflege (CGIC) MCID ≥ Wenig besser *(OR)*	2,10 [1,01;4,37] 0,047	1,53 [0,45;5,17] 0,491	1,74 [0,96;3,16] 0,069
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC) MCID ≥ Wenig besser *(OR)*	4,71 [2,23;9,99] < 0,001	7,78 [1,91;31,59] 0,004	3,08 [1,76;5,39] < 0,001
Gesundheitszustand EQ-5D VAS Beurteilung *(Mittelwertdifferenz)*	3,82 [-1,66;9,31] 0,171	2,47 [-6,38;11,32] 0,577	1,25 [-3,01;5,50] 0,564
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität (SF-36) *(Mittelwertdifferenz)*			
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,40 [-3,34;4,15] 0,832	1,23 [-4,20;6,65] 0,651	-0,46 [-3,74;2,81] 0,782
Körperliche Rollenfunktion	0,78 [-7,13;8,69] 0,846	-1,12 [-16,57;14,32] 0,884	-1,30 [-7,06;4,47] 0,658
Körperlicher Schmerz	6,59 [0,47;12,70] 0,035	9,93 [-0,78;20,64] 0,068	5,01 [-0,21;10,23] 0,060
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	1,25 [-3,00;5,51] 0,561	6,52 [-0,99;14,02] 0,0087	1,32 [-2,06;4,70] 0,442
Hedges‘ g:		0,42 [-0,14;0,96]	
Vitalität	2,07 [-3,30;7,44] 0,447	3,50 [-6,70;13,70] 0,492	2,19 [-2,01;6,39] 0,306
Soziale Funktionsfähigkeit	-0,31 [-8,53;7,91] 0,941	1,91 [-15,00;18,80] 0,820	-0,65 [-6,97;5,67] 0,840
Emotionale Rollenfunktion	-1,22 [-8,49;6,04] 0,739	-5,76 [-18,95;7,44] 0,384	-2,79 [-8,56;2,99] 0,343
Psychisches Wohlbefinden	1,65 [-2,71;6,01] 0,456	3,28 [-4,54;11,09] 0,402	0,74 [-2,84;4,33] 0,683

Endpunkt	GWSP0604 (≥ 1 VT) 79 vs. 83 Patienten	GWSP0604 (≥ 2 VT) 28 vs. 29 Patienten	GWSP0604 (ITT) 124 vs. 117 Patienten
Körperlicher Schmerz *MCID ≥7,8* *(OR)*	1,89 [0,97;3,66] 0,060	2,03 [0,65;6,36] 0,222	1,71 [0,98;2,97] 0,057
Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung *MCID ≥ 3,3* *(OR)*	0,65 [0,33;1,26] 0,199	0,86 [0,25;2,96] 0,808	0,95 [0,56;1,60] 0,838
Sicherheit/Verträglichkeit			
Anzahl an unerwünschten Ereignissen (UE) *(RR)*	1,08 [0,79;1,47] 0,637	1,17 [0,76;1,79] 0,485	1,09 [0,85;1,40] 0,485
Mit der Therapie assoziierte UE *(RR)*	1,84 [0,97;3,48] 0,062	1,63 [0,74;3,60] 0,228	1,73 [1,03;2,90] 0,037
Anzahl an schwerwiegenden UE (SUE) *(RR)*	4,20 [0,48;36,79] 0,195	3,11 [0,34;28,12] 0,313	5,66 [0,69;46,32] 0,106
UE, die zum Behandlungsabbruch führten *(Peto-OR)*	8,08 [1,12;58,48] 0,039	8,26 [0,82;82,78] 0,073	7,47 [1,98;28,22] 0,003

Fazit:

Die zusätzlich durchgeführten Analysen für die Subpopulationen mit mindestens 1 bzw. mindestens 2 Vortherapien bestätigen das Ergebnis der primären Analyse der ITT-Population. Unabhängig von der individuellen Historie der Therapie mit anderen antispastischen Arzneimitteltherapien wird ein statistisch signifikanter Effekt der Therapie mit Sativex® im Vergleich zu Placebo, jeweils als Add-on-Therapie zur optimierten antispastischen Standardtherapie, beobachtet. Die in Tabelle 4-165 dargestellten Ergebnisse unterstützen diese Einschätzung. Eine Bewertung der Studie GWSP0604 auf Ebene der ITT-Population ist daher sachgerecht.

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei relevante Studien eingeschlossen, SAVANT und GWSP0604.

Die Studie SAVANT wurde in Abstimmung mit dem G-BA eigens für die frühe Nutzenbewertung konzipiert und durchgeführt. Dementsprechend erfüllt die gesamte Studienpopulation der Studie SAVANT die vom G-BA angelegten Kriterien zur Charakterisierung der Zielpopulation. Die durchgeführten Subgruppenanalysen für diese Studie beschränken sich daher auf die Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren. Die durchgeführten Analysen geben Hinweise darauf, dass es sich beim Geschlecht um einen

potenziellen Effektmodifikator handeln könnte. Eine mögliche Effektmodifikation ergab sich für die Endpunkte „Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS“, „Anzahl Patienten mit minimal klinisch relevanter Verbesserung von ≥ 18 % des Grades der Spastik“, „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“, „Schwere der Spastik“, „Schmerz aufgrund von Spastik“ und „Modified Ashworth Scale“. Sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten ergab sich ein signifikanter Vorteil für Sativex®, der je nach Endpunkt für die unterschiedlichen Subgruppen in unterschiedlichem Ausmaß ausgeprägt war. Qualitative Interaktionen wurden nicht beobachtet. Eine Bewertung des Zusatznutzens auf Ebene der Gesamtpopulation ist dementsprechend sachgerecht.

Für die Studie GWSP0604 ergaben die durchgeführten Subgruppenanalysen keine Hinweise auf bedeutsame Interaktionen (Abschnitt 4.3.1.3.2.2.1).

Die Studie GWSP0604 bildete die Grundlage für den Zusatznutzen, der Sativex® bereits im Jahr 2012 zuerkannt wurde. Für den Zusatznutzen bestand lediglich ein Anhaltspunkt, da aus Sicht des G-BA Unsicherheiten in Bezug auf die Therapieoptimierung und die Anzahl der Vortherapien bestanden. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden umfangreiche Betrachtungen zur Therapieoptimierung (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2) vorgenommen, sowie eine Unterteilung der Patienten in eine Subpopulation, die mindestens 1 Vortherapie erhalten hat, und eine Subpopulation, die mindestens 2 Vortherapien erhalten hat. Teilweise sind die Ergebnisse auf Ebene der Subpopulation mit mindestens 2 Vortherapien aufgrund der geringeren Power nicht mehr signifikant (absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS), teilweise zeigen sich aber auch numerisch stärkere Effekte bei der Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien (NRS-Responder, SGIC, PGIC). In der Gesamtschau unterstützen die Ergebnisse dieser Analysen das Ergebnis der Gesamtpopulation. Eine Bewertung auf Ebene der ITT-Population ist dementsprechend sachgerecht. Nach Ansicht von Almirall sind die durchgeführten Analysen geeignet, die im Beschluss aufgeführten Unsicherheiten auszuräumen, so dass sich auf Basis der ITT-Population der Studie GWSP0604 ein Zusatznutzen belegen lässt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Tabelle 4-166 gibt einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus bewertungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien. In die Nutzenbewertung wurden mit SAVANT und GWSP0604 zwei randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. In beiden Studien zeigte sich die Zusatzbehandlung mit Sativex® der alleinigen Fortführung antispastischer Standardtherapie (Placebo als Zusatztherapie) als deutlich überlegen. Sativex® hat ein gutes Sicherheitsprofil. Nach Durchführung und Bewertung durchgeführter Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2), werden die Ergebnisse der Studien SAVANT und GWSP0604 auf Ebene der ITT-Populationen diskutiert. Die Ergebnisse werden im Folgenden auf Endpunktebene erläutert. Soweit methodisch sinnvoll wurden die Ergebnisse der beiden Studien im Rahmen von Meta-Analysen zusammengefasst.

Mortalität

Todesfälle, die in den Studien aufgetreten sind, werden als schwerwiegende unerwünschter Ereignisse im Kontext von Sicherheit/Verträglichkeit diskutiert (s. unten).

Morbidität

Der primäre Endpunkt der Studie SAVANT war der Anteil der Patienten, die in der randomisierten Studienphase B eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 30 % auf der NRS für Spastik erfahren haben. In Bezug auf diesen Endpunkt zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an NRS-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. Auch in der Studie GWSP0604 zeigten 74,2 % der Patienten eine Verbesserung um mindestens 30 % auf der NRS für Spastik in der Sativex®-Gruppe. In dieser Studie lag das Ansprechen unter Placebo bei 51,3 %, woraus sich ein Odds Ratio von 2,73 [1,59; 4,69], $p = 0,0003$ ergab. Für beide zusätzlich untersuchten Response-Kriterien auf der NRS – 18 % (MCID) und 50 % – zeigte sich Sativex® der Vergleichstherapie als signifikant überlegen.

In der Studie GWSP0604 war die absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS der primäre Endpunkt, hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sativex®: LS-Mean-Differenz: -0,84 Punkte [-1,29; -0,40], $p = 0,0002$. Auch in Bezug auf

diesen Endpunkt war die Verbesserung in der Studie SAVANT mit einer Mittelwertdifferenz (MD) von -1,90 [-2,73; -1,06], p < 0,0001 stärker ausgeprägt.

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 [-4,27; -0,79], 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 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 ist eine weitere Möglichkeit, in der Praxis eine Abschätzung der Spastik vorzunehmen. Auch hier zeigte sich in der Studie SAVANT ein signifikanter Vorteil von Sativex®: MD = -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 Grades der Spastik konnte in beiden Studien eine Reduktion der Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) und damit eine Verbesserung der Schlafqualität gezeigt werden: MD = -1,43 [-2,23; -0,63], p = 0,0006 in SAVANT und -0,88 [-1,25; -0,51], p < 0,001 in GWSP0604. Die gepoolte standardisierte Mittelwertdifferenz ergab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Sativex®: Hedges‘ g = -0,54 [-0,76; -0,32][57]. Das Konfidenzintervall liegt vollständig oberhalb der allgemeinen Irrelevanzschwelle von 0,2.

Der Endpunkt Schmerz aufgrund von Spastik (NRS) wurde von den bewertungsrelevanten Studien nur in der Studie SAVANT erhoben. Mittelschwere bis schwere Spastik geht in der Regel mit Schmerz einher, der durch die Therapie mit Sativex® signifikant stärker reduziert werden konnte als in der Vergleichsgruppe: -1,41 [-2,26; -0,56], p = 0,0014. Eine Responderanalyse unter Verwendung einer Verbesserung von 1 Punkt bzw. 15 % [25] ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied: OR = 2,688 [0,970; 7,447], obwohl mit 73,6 % deutlich mehr Patienten eine relevante Verbesserung erreicht haben als in der Placebo-Gruppe, in der nur 58,5 % eine entsprechende Verbesserung erfuhren.

In der Studie GWSP0604 wurde zusätzlich 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 gemeinsame

[57] 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 p < 0,0001.

Effektschätzer ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sativex®: MD = -2,13 [-3,97; -0,29], p = 0,0233.

Sowohl die Patienten als auch die beurteilenden Ärzte nahmen die klinische Verbesserung durch die Sativex®-Behandlung wahr. Dies wird gezeigt durch einen signifikanten Vorteil im SGIC (OR (Responder) = 2,22 [1,27; 3,89], p = 0,005) und PGIC (OR (Responder) = 3,08 [1,76; 5,39] in der Studie GWSP0604. In der Studie SAVANT waren die Ergebnisse für diese Endpunkte nicht signifikant (OR (Responder) für SGIC = 1,85 [0,786; 4,345], p = 0,1568; OR (Responder) für PGIC = 2,18 [0,931; 5,119]), aber numerisch von einer ähnlichen Größenordnung mit einer Tendenz zugunsten von Sativex®. Meta-Analysen mit fixen Effekten ergeben einen statistisch signifikanten Vorteil der Sativex®-Behandlung: OR für SGIC = 2,10 (p = 0,0019) und OR für PGIC = 2,78 (p < 0,0001).

In der Studie GWSP0604 wurde zusätzlich der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erhoben. In Bezug auf diesen Endpunkt ergaben sich keine statistisch signifikanten Vorteile von Sativex® gegenüber der Placebo-Gruppe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien SAVANT und GWSP0604 mit dem generischen Messinstrument SF-36 erhoben. Bei dem SF-36 handelt es sich um ein validiertes und etabliertes Messinstrument, das verbreitet eingesetzt wird und vom G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungen anerkannt wurde (z. B. [68, 69]). Bekannter Nachteil des SF-36 ist eine geringe Sensitivität, um krankheitsspezifische Veränderungen zu erfassen [45, 46]. In den Studien SAVANT und GWSP0604 wurde lediglich in der Studie SAVANT und ausschließlich in der Subskala „Körperlicher Schmerz“ ein signifikanter Unterschied beobachtet. Dieser Unterschied zeigt einen Vorteil von Sativex® mit einer Punktzunahme von im Mittel 9,30 [1,49; 17,12], p = 0,0210. Dieser Vorteil in Bezug auf Schmerz ist in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Beurteilung des Schmerzes anhand der NRS (s. oben unter „Morbidität“) und einem deutlichen Trend zugunsten von Sativex® für diese Subskala auch in der Studie GWSP0604 (Mittelwertdifferenz: 5,01 [-0,21, 10,23], p = 0,060). 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 Verbesserung um mindestens 7,8 Punkte: 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 wurden kein signifikanter Unterschied zwischen der Zusatzbehandlung mit Sativex® und Placebo festgestellt.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei der Behandlung von Sativex® auftreten, sind Schwindel und Fatigue. Diese Ereignisse treten vermehrt zu Anfang der Behandlung auf und sind in der Regel mild bis moderat in ihrer Ausprägung

In der Studie SAVANT wurden weder in der Sativex®- noch in der Placebo-Gruppe unerwünschten Ereignisse beobachtet, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben[58]. Die Behandlung mit Sativex® führte in der Studie GWSP0604 zu einzelnen Ereignissen, die einen Behandlungsabbruch (9 Patienten) zur Folge hatten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren in keiner der beiden bewertungsrelevanten Studien, SAVANT und GWSP0604, signifikant häufiger als unter Placebo. In der Studie GWSP0604 wurden zwei Todesfälle berichtet (Urosepsis und Bronchopneumonie), die mit der Studienmedikation nicht in Zusammenhang standen. In der Studie SAVANT gab es keine Todesfälle. Es ergeben sich keine Sicherheitsrisiken, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen.

Zusammenfassung

Tabelle 4-166: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien SAVANT und GWSP0604

Endpunkt **Population**	**SAVANT** **ITT**	**GWSP0604** **ITT**	**Ergebnis der Meta-Analyse, soweit zutreffend**
Mortalität			
Todesfälle	0 % vs. 0 %	1,6 % vs. 0 %	Nicht zutreffend
Morbidität			
Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (Responder) auf der NRS *(OR)*			
≥ 18 % (MCID)	9,353 [3,38; 25,9] <0,0001	3,27 [1,73;6,19] < 0,001	I^2 = 69,7 %; p = 0,0695[#]
≥ 30 % (CID)	7,030 [2,953; 16,74] <0,0001	2,73 [1,59;4,69] 0,0003	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

[58] Ausgenommen ein Patient mit Vertigo, der aufgrund eines Rückzugs seiner Einverständniserklärung aus der Studie ausgeschieden ist.

Endpunkt **Population**	**SAVANT** **ITT**	**GWSP0604** **ITT**	**Ergebnis der Meta-Analyse, soweit zutreffend**
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‡
Anzahl der Spasmen pro Tag *Mittelwertdifferenz*	-2,82 [-18,79; 13,14] 0,7278	-2,53 [-4,27;-0,79] 0,0046	-2,53 [-4,26; -0,80] 0,0041
Hedges‘ g	-	-0,32 [-0,58;-0,07]	Nicht zutreffend
Schwere der Spasmen pro Tag *Mittelwertdifferenz*	-0,34 [-0,54; -0,14] 0,0012	-	Nicht zutreffend
Hedges‘ g	-0,65 [-1,04; -0,25]	-	Nicht zutreffend
Modified Ashworth Scale (MAS) *Mittelwertdifferenz*	-0,24 [-0,38; -0,10] 0,0007	-1,75 [-3,80; 0,30]] 0,094	Nicht zutreffend†
Hedges‘ g	-0,58 [-0,99; -0,18]	-	-
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) *Mittelwertdifferenz*	-1,43 [-2,23; -0,63] 0,0006	-0,88 [-1,25;-0,51] < 0,001	-0,98 [-1,31; -0,64]§ < 0,0001
Hedges‘ g	-0,56 [-0,97; -0,15]	-0,53 [-0,79;-0,27]	-0,54 [-0,76; -0,32] < 0,0001
Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)	-1,41[-2,26; -0,56] 0,0014	-	Nicht zutreffend
> 1 Punkt oder 15 % (MCID) *(OR)*	2,688 [0,970; 7,447] 0,0571	-	Nicht zutreffend
Absolute Veränderung des Motricity Index *Mittelwertdifferenz*			
Arm	-	-1,92 [-10,02;6,18] 0,6302	Nicht zutreffend
Bein	-	0,97 [-1,49;3,43] 0,4391	Nicht zutreffend
im betroffenem Arm	-	-2,85 [-12,75;7,05] 0,5581	Nicht zutreffend
im betroffenem Bein	-	0,04 [-2,57;2,64] 0,9767	Nicht zutreffend
Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) *Mittelwertdifferenz*	-1,70 [-3,84; 0,44] 0,1174	-3,35 [-6,95;0,26] 0,0687	-2,13 [-3,97; -0,29] 0,0233
Verbesserung ≥ 0,14 m/s (MCID) *(OR)*	2,596 [0,695; 9,701] 0,1537	-	Nicht zutreffend

Endpunkt **Population**	**SAVANT** **ITT**	**GWSP0604** **ITT**	**Ergebnis der Meta-Analyse, soweit zutreffend**
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) *Mittelwertdifferenz*	-0,07 [-0,46; 0,31] 0,7090	1,84 [0,02;3,66] 0,048	Nicht zutreffend[†]
Hedges‘ g	-	0,21[-0,05;0,47]	Nicht zutreffend
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
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Patienten (SGIC)			
Verbesserung (OR)	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)*	1,85 [0,786; 4,345] 0,1568	2,22 [1,27;3,89] 0,005	2,10 [1,31; 3,26] 0,0019
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch die betreuende Person (CGIC)			
Verbesserung (OR)	-	2,400 [1,297; 4,443] 0,0053	Nicht zutreffend
MCID ≥ Wenig besser *(OR)*	-	1,70 [1,01;2,87] 0,046	Nicht zutreffend
Erleichterung des Umlagerns bei der Pflege (CGIC) **MCID ≥ Wenig besser** *(OR)*	-	1,74 [0,96;3,16] 0,069	Nicht zutreffend
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)			
Verbesserung (OR)	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
Gesundheitszustand EQ-5D VAS Beurteilung *Mittelwertdifferenz*	-	1,25 [-3,01;5,50] 0,564	Nicht zutreffend

Endpunkt **Population**	**SAVANT** **ITT**	**GWSP0604** **ITT**	**Ergebnis der Meta-Analyse, soweit zutreffend**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität (SF-36) *Mittelwertdifferenz*			
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
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.
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
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
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
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
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
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
Körperlicher Schmerz **MCID ≥ 7,8 Punkte** *(OR)*	2,560 [0,983; 6,669] 0,0543	1,71 [0,98;2,97] 0,057	1,89 [1,17; 3,06] 0,0092
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung **MCID ≥ 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
Sicherheit			
Anzahl an unerwünschten Ereignissen (UE) *(RR)*	1,71 [0,732; 4,014] 0,2101	1,09 [0,85;1,40] 0,485	Nicht zutreffend[###]
Mit der Therapie assoziierte UE *(RR)*	5,000 [0,604; 41,365] 0,1292	1,73 [1,03;2,90] 0,037	Nicht zutreffend[###]
Anzahl an schwerwiegenden UE (SUE) ***(RR)***	1,000 [0,064; 15,573] 1,000	5,66 [0,69;46,32] 0,106	RR: 2,98 [0,56; 15,84] 0,1997 OR: 3,07 [0,56; 16,75] 0,1943
UE, die zum Behandlungsabbruch führen ***(PetoOR[**])***	-[*]	7,47 [1,98;28,22] 0,003	Nicht zutreffend

Endpunkt **Population**	**SAVANT** **ITT**	**GWSP0604** **ITT**	**Ergebnis der Meta-Analyse, soweit zutreffend**
Deskriptive Darstellung spezifischer unerwünschter Ereignisse (randomisierte Studienphase B)			
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	18 (14,5 %) vs. 9 (7,7 %)	Nicht zutreffend
Fatigue (PT „Fatigue“)	0	6 (4,8 %) vs. 1 (0,9 %)	Nicht zutreffend
SOC Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,5) vs. 1 (1,9)	19 (15,3 %) vs. 15 (12,8 %)	Nicht zutreffend
Schwindelgefühl (PT „Dizziness“)	0	4 (3,2 %) vs. 0 (0 %)	Nicht zutreffend
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1,9) vs. 0	7 (5,6 %) vs. 1 (0,9 %)	Nicht zutreffend
Vertigo (PT „Vertigo“)	1 (1,9) vs. 0	7 (5,6 %) vs. 1 (0,9 %)	Nicht zutreffend

[*]In der Studie SAVANT sind keine unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aufgetreten. Entsprechend wurde kein Effektschätzer berechnet.

[**]In der Studie GWSP0604 gab es neun Patienten in der Sativex®-Gruppe, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben. In der Placebo-Gruppe betrug die Ereigniszahl 0. Aufgrund der Null Ereignisse in der Vergleichsgruppe, basiert der Gruppenvergleich auf dem Peto-Odds-Ratio.

[‡]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]; $p = 0,0129$).

[#]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 ($p = 0,0026$).

[##]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]; $p = 0,0017$).

[§]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]; $p < 0,0001$).

[†]Aufgrund unterschiedlicher Berechnung des Scores wurde kein gepoolter Effektschätzer ermittelt.

[###]Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und mit der Therapie assoziierte unerwünschte Ereignisse werden in der Regel vom G-BA nicht als patientenrelevant anerkannt und sind als zusätzliche Information berichtet. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse wird verzichtet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann

möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Indirekte Vergleiche werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Indirekte Vergleiche werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-167: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekte Vergleiche werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-169: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Indirekte Vergleiche werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-171: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Indirekte Vergleiche werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Indirekte Vergleiche werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Indirekte Vergleiche werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-172: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-173: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-174: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Weitere Untersuchungen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Weitere Untersuchungen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-175: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Weitere Untersuchungen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Weitere Untersuchungen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Weitere Untersuchungen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend. Weitere Unterlagen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® nicht herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die in dem Abschnitt 4.3.1 präsentierten Ergebnisse (weitere Unterlagen werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen) basieren auf den beiden Studien SAVANT und GWSP0604. Es handelt sich um randomisierte kontrollierte Studien, in denen Sativex® gegen Placebo, jeweils als Zusatztherapie zu optimierter Standardtherapie, verglichen wird. Nach § 5 Absatz 6 AM-Nutzen V [70] handelt es sich damit um Studien der Evidenzstufe I b, die grundsätzlich geeignet sind Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abzuleiten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als „niedrig“ eingestuft, da die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat war, die Gruppenzuteilung geheim gehalten wurde und keine weiteren, das Verzerrungspotenzial erhöhenden Aspekte, identifiziert wurden (s. Abschnitt 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F).

Neben endpunktübergreifenden allgemeinen Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Eine entsprechende Diskussion wird im Folgenden für die beiden relevanten Studien vorgenommen.

SAVANT

Die eingeschlossenen Patienten der Studie SAVANT waren alle mit zwei oder mehr Vortherapien optimiert vorbehandelt (mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin), ohne eine ausreichende Kontrolle der Symptomatik zu erreichen. Der Studienkomparator entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Studie SAVANT wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit erhoben[59]. Es wurden etablierte und validierte Messinstrumente herangezogen, die im Abschnitt 4.2.5.2.2 im Detail beschrieben sind. Für die Endpunkte „Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS", „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder)", „Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag", „Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)", „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (SGIC)", „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)" und „Sicherheit/Verträglichkeit" wurde das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene jeweils als niedrig eingestuft. Für diese Endpunkte lassen sich Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Sativex® mit hoher Aussagesicherheit treffen.

Eine unklare Validität und/oder Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde für die Endpunkte „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)", „Modified Ashworth Scale (MAS)", „EDSS-Veränderung", „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)" sowie den „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (PCIG)" und die „Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)" festgestellt (s. Verzerrungspotenzialbewertungen in Abschnitt 4.3.1.3.1 sowie Anhang 4-F). Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen, die auf diesen Endpunkten basieren, haben eine niedrige Aussagesicherheit. Aussagen zur Veränderung des EDSS und zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse werden nur ergänzend dargestellt.

GWSP0604

Die Studie GWSP0604 bildete die Grundlage für die erste Nutzenbewertung des Extraktes aus *Cannabis sativa* (Sativex®), die im Jahr 2012 abgeschlossen wurde: Am 21. Juni 2012 wurde durch den G-BA der zugehörige Nutzenbewertungsbeschluss verabschiedet, in dem ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen" festgestellt wurde [1]. Die vorgenommene Befristung dieses Beschlusses begründete sich vor allem auf der nach Ansicht des G-BA bestehenden Unsicherheit, wie groß der Patientenanteil in der Studie GWSP0604 ist, der bereits vor Studienbeginn eine Optimierung der Standardtherapie erfahren hat. Folglich sei unklar, für wie viele Patienten im Verlauf der Studie eine weitere Optimierung möglich gewesen wäre. Die Therapieoptimierung vor Studienbeginn wurde für die vorliegende Nutzenbewertung genauer beleuchtet (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2), zusätzlich wurden Subgruppenanalysen nach Anzahl der Vortherapie der Patienten durchgeführt (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.2). Die Ergebnisse dieser Analysen unterstützen das Ergebnis der primären Analysen auf Basis der ITT-Population. Dementsprechend sind die vorgelegten Auswertungen geeignet, die im Beschluss aus 2012 ausgeführten Unsicherheiten

[59] Todesfälle wurden ebenfalls dokumentiert und werden unter Sicherheit/Verträglichkeit diskutiert. Mortalität wurde in der Studie jedoch nicht als eigener Endpunkt erhoben.

auszuräumen. Somit sind auf Basis der Daten der Studie GWSP0604 ebenfalls Aussagen mit hoher Aussagesicherheit möglich.

In der Studie GWSP0604 wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit erhoben[60]. Es wurden etablierte und validierte Messinstrumente herangezogen, die im Abschnitt 4.2.5.2.2 im Detail beschrieben sind. Für die Endpunkte „Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS“, „Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des Grades der Spastik (NRS-Responder)“, „Anzahl der Spasmen pro Tag“, „Modified Ashworth Scale (MAS)“, „Absolute Veränderung des Motricity Index“, „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (beurteilt durch den Patienten, SGIC)“, „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)“ und „Sicherheit/Verträglichkeit“ wurde das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Für diese Endpunkte lassen sich Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Sativex® mit hoher Aussagesicherheit treffen.

Eine unklare Validität und/oder Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde für die Endpunkte „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“, „Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)“ sowie den „Gesamteindruck der klinischen Veränderung (beurteilt durch die betreuende Person und den Arzt, CCIG[61] sowie PCIG)“ und die „Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)“ festgestellt (s. Verzerrungspotenzialbewertungen in Abschnitt 4.3.1.3.1 sowie Anhang 4-F). Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen, die auf diesen Endpunkten basieren, haben eine niedrige Aussagesicherheit. Aussagen zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und zur Bewertung der klinischen Veränderung durch die betreuende Person werden nur ergänzend dargestellt.

Fazit

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studienqualität, der Validität der Endpunkte und sonstiger Aspekte (z. B. ITT-Prinzip, Verblindung der Endpunkterheber) ist die Aussagekraft der Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® im Vergleich zur optimierten Standardtherapie grundsätzlich als hoch einzustufen.

Auf Ebene der einzelnen Endpunkte wurde die Aussagekraft differenziert eingestuft. Dabei kann die Aussagekraft der Ergebnisse bei homogenen Effekten zwischen den Studien erhöht sein, so dass trotz niedriger Aussagekraft auf Endpunktebene selbst eine sichere Aussage getroffen werden kann. Andererseits ist die Aussagekraft bei heterogenen Beobachtungen zwischen den Studien erniedrigt. Diese Aspekte werden bei der Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene und der Sicherheit, mit der ein Zusatznutzen festgestellt werden kann, berücksichtigt (s. folgender Abschnitt 4.4.2).

[60] Todesfälle wurden ebenfalls dokumentiert und werden unter Sicherheit/Verträglichkeit diskutiert. Mortalität wurde in der Studie jedoch nicht als eigener Endpunkt erhoben.
[61] Die Bewertung der betreuenden Person (CGIC) wird lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sativex® gegenüber optimierter Standardtherapie erfolgt auf Basis der beiden randomisierten, kontrollierten Studien SAVANT und GWSP0604. Die Ergebnisse dieser Studien lassen Aussagen mit hoher Aussagesicherheit zu (s. Abschnitt 4.4.1) und stellen direkte Vergleiche gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Die beiden bewertungsrelevanten Studien wurden ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Sativex®-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist seit 2011 in Deutschland zugelassen [4] und hat sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt.

Der Zusatznutzen der Zusatztherapie mit Sativex®-Spray von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, ist beträchtlich.

In Tabelle 4-176 sind die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Endpunkte dargestellt, es sind sowohl die Ergebnisse der Einzelstudien präsentiert, sowie – soweit sinnvoll – die Ergebnisse von Meta-Analysen, die basierend auf den Ergebnissen der Studien SAVANT und GWSP0604 berechnet wurden. Der Zusatznutzen wird im Folgenden für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/ Verträglichkeit[62] zusammenfassend beschrieben.

Morbidität

Mittelschwere bis schwere Spastik aufgrund von MS ist ein schwerwiegendes Symptom, wobei die eingeschränkte Mobilität die Patienten erheblich beeinträchtigt. Diese ist durch eine spastische Tonuserhöhung der Beine bedingt [71]. Durch die Zusatzbehandlung mit Sativex® wird die Spastik im Vergleich zur Placebo-Gruppe klinisch relevant und statistisch signifikant reduziert: In der neu durchgeführten Studie SAVANT betrug die Mittelwertdifferenz (MD) der Veränderung auf der NRS für Spastik -1,90 Punkte [-2,73; -1,06], p < 0,0001. Der primäre Endpunkt der Studie waren die Responder auf der NRS-Skala, die zum Ende der zwölfwöchigen Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 30 % erfahren haben. Für diesen Endpunkt wurde ein Odds Ratio von 7,03 [2,953; 16,7] und damit ein großer Effekt beobachtet (77,4 % vs. 32,1 %). Ein für die Patienten spürbarer Effekt ergibt sich bereits bei einer Verbesserung um 18 % [12]. In Bezug auf dieses Response-Kriterium ergab sich ein noch deutlicherer Effekt (OR = 9,353 [3,38; 25,9], p < 0,0001). Somit resultiert durch die Sativex®-Behandlung eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und zwar insbesondere eine Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms Spastik, das für die Patienten spürbar gelindert wird, und damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. In der Studie GWSP0604 wurde in Bezug auf die absolute Veränderung des Grades der Spastik (MD = -0,84 [-1,29; -0,40]; p = 0,0002) als auch in Bezug auf die NRS-Responder mit einer Verbesserung von mindestens 30 % (OR = 2,73 [1,59; 4,69], p = 0,0003) ebenfalls ein klinisch relevanter und signifikanter Unterschied von beträchtlichem Ausmaß erreicht. Mit 74,2 % erfuhr ein mit dem SAVANT-Ergebnis vergleichbarer Anteil der Sativex®-Patienten eine beträchtliche Verbesserung um mindestens 30 %. Ergänzende Responderanalysen mit einer sehr deutlichen Verbesserung von 50 % ergeben ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Sativex®. Der **beträchtliche Zusatznutzen** lässt sich mit hoher Aussagesicherheit ableiten.

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 pro Tag um -2,53 [-4,26; -0,80], p = 0,0041.

[62] „Mortalität“ wurde in den Studien SAVANT und GWSP0604 nicht als eigener Endpunkt erhoben und wir im Rahmen der Diskussion von Sicherheit/Verträglichkeit betrachtet.

In SAVANT wurde zusätzlich die Schwere der Spasmen untersucht, wo ebenfalls ein signifikanter 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]. Der **beträchtliche Zusatznutzen**, der in Bezug auf die primären Endpunkte zur Spastik-Symptomatik (NRS) gezeigt wurde, wird durch die signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse zur Anzahl und Schwere der Spasmen bestätigt.

In Bezug auf den Modified Ashworth Scale (MAS), mit der im klinischen Alltag der Grad der Spastik erfasst werden kann, ergibt sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Sativex® (-0,24 [-0,38; -0,10], p = 0,0007) in der Studie SAVANT, nicht aber in der Studie GWSP0604. Die Validität bzw. die Interpretierbarkeit der MAS als Endpunkt in klinischen Studien wird kritisch diskutiert [15, 48] und auch in der Studie SAVANT konnte mittels Hedges' g kein deutlich klinisch relevanter Effekt nachgewiesen werden: -0,58 [-0,99; -0,18]. Dementsprechend wird für diesen Endpunkt nur ein **geringer Zusatznutzen** mit niedriger Aussagesicherheit abgeleitet.

In Bezug auf den Endpunkt „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)", zeigt sich für die Sativex®-Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine deutliche Reduktion ihrer Schlafunterbrechungen: MD in SAVANT = -1,43 [-2,33; -0,63], p = 0,006, in GWSP0604 -0,88 [-1,25; -0,51], p < 0,001. Dies entspricht einer deutlich besseren Schlafqualität, ein Aspekt der Spastik, der eine wesentliche Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten hat [20, 21, 23]. Der gepoolte Effektschätzer für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) zeigt, dass das Ergebnis der beiden bewertungsrelevanten Studien sowohl signifikant als auch klinisch relevant ist: -0,54 [-0,76; -0,32][63], p < 0,0001. Das Konfidenzintervall liegt vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Der Zusatznutzen in Bezug auf diesen Endpunkt wird als **beträchtlich** eingestuft.

„Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)" wurde von den bewertungsrelevanten Studien nur in der Studie SAVANT erhoben. Mittelschwere bis schwere Spastik geht in der Regel mit Schmerzen einher, der durch Therapie mit Sativex® signifikant stärker reduziert werden konnte als in der Vergleichsgruppe: MD = -1,41 [-2,26; -0,56], p = 0,0014. Eine Responderanalyse unter Verwendung einer Verbesserung von 1 Punkt bzw. 15 % als MCID [25] ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied: OR = 2,688 [0,970; 7,447], obwohl mit 73,6 % deutlich mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben als in der Placebo-Gruppe, in der nur 58,5 % eine entsprechende Verbesserung erfuhren. Schmerzen sind ein schwerwiegendes Symptom, so dass jedwede klinisch relevante Verbesserung als **beträchtlich** gewertet werden kann. Gestützt wird das Ergebnis durch den signifikanten Vorteil der Kategorie „Körperlicher Schmerz" des SF-36 (s. „Gesundheitsbezogene Lebensqualität"), so dass insgesamt mit hoher Sicherheit von einer Reduktion der Spastik-assoziierten Schmerzen auszugehen ist.

[63] 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 p < 0,0001.

Die in beiden Studien beobachtete Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest) war weder in SAVANT noch in GWSP0604 statistisch signifikant. Der gepoolte gemeinsame Effektschätzer aus einer Meta-Analyse mit fixen Effekten ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sativex®: MD = -2,13 [-3,97; -0,29], p = 0,0233. Daraus ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**.

In der Studie GWSP0604 wurde ein 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 weder in der Studie SAVANT noch durch das berechnete Hedges‘ g von 0,21 [-0,05; 0,47] bestätigt. Dementsprechend lässt sich für dieses Ergebnis nur ein **geringer Zusatznutzen** mit niedriger Aussagesicherheit ableiten.

Anhand der Endpunkte Motricity Index und Gesundheitszustand EQ-5D VAS konnte der **Zusatznutzen** von Sativex® **nicht belegt** werden.

Konsistent mit den positiven Effekten in Bezug auf Spastik, Schlaf, Schmerz, Gehgeschwindigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens nehmen auch die Patienten und die beurteilenden Ärzte eine Verbesserung des Gesundheitszustands wahr: In den Studien SAVANT und GWSP0604 war die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Sativex®-Behandlung signifikant erhöht, zudem beurteilten signifikant mehr Patienten und Ärzte den Zustand als „besser“, gezeigt durch Odds Ratios von 2,10 [1,31; 3,26], p = 0,0019 für die SGIC-Responder und 2,78 [1,74; 4,43], p < 0,0001 für die PGIC-Responder (Ergebnisse der Meta-Analysen). Die Aussagesicherheit für die Beurteilung des Patienten wird als hoch, für die Beurteilung durch den Arzt als niedrig eingestuft. Die Einschätzungen des Gesamteindrucks der klinischen Veränderung durch beide Gruppen (Patienten und behandelnde Ärzte) unterstützen die in den Morbiditätsendpunkten beobachteten Verbesserungen und den **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt wird der **beträchtliche Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit**, der für die Spastik-Symptomatik gezeigt wird, durch die weiteren Ergebnisse gestützt und es ergibt sich für die Zusatzbehandlung mit Sativex® ein konsistentes Bild einer spürbaren klinischen Verbesserung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien SAVANT und GWSP0604 mit dem SF-36 erhoben. Bei dem SF-36 handelt es sich um ein validiertes und etabliertes Messinstrument, das verbreitet eingesetzt wird und vom G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungen anerkannt wurde (z. B. [68, 69]). Bekannter Nachteil des SF-36 ist eine geringe Sensitivität, um krankheitsspezifische Veränderungen zu erfassen [45]. In den Studien SAVANT und GWSP0604 wurde lediglich in der Studie SAVANT und ausschließlich in der Subskala „Körperlicher Schmerz“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Dieser Unterschied zeigt einen Vorteil von Sativex® mit einer Punktzunahme von im Mittel 9,30 [1,49; 17,12], p = 0,0210. Dieser Vorteil in Bezug auf Schmerz ist in guter Übereinstimmung mit dem Vorteil, der auf der Schmerz-NRS beobachtet

wurde (s. oben unter „Morbidität“) und einem deutlichen Trend zugunsten von Sativex® für diese Subskala auch in der Studie GWSP0604 (MD = 5,01 [-0,21, 10,23], p = 0,060). 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 Verbesserung um mindestens 7,8 Punkte: OR = 1,89 [1,17; 3,06], p = 0,0092. Daraus ergibt sich für „Körperlichen Schmerz“ insgesamt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** mit **hoher Aussagesicherheit**. Für weitere Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann über den SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und damit auch **kein Zusatznutzen** belegt werden.

Sicherheit/Verträglichkeit

Insgesamt sind in der bewertungsrelevanten Studienphase B von SAVANT und GWSP0604 nur wenige unerwünschte Ereignisse aufgetreten.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei der Behandlung mit Sativex® auftreten, sind Schwindel und Fatigue. In der neu durchgeführten Studie SAVANT wurde in der randomisierten Studienphase von diesen Ereignissen jedoch nur bei einem Patienten Vertigo (PT „Vertigo“) berichtet. Weiterhin wurde Schwindelgefühl (PT „Dizziness“) auch bei 2 Patienten in der Studienphase A (nicht randomisiert) berichtet. Dies entspricht den Angaben in der Fachinformation, wonach diese Ereignisse in der Regel in den ersten Wochen der Behandlung auftreten. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind überwiegend milder oder moderater Natur.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren in keiner der beiden bewertungsrelevanten Studien, SAVANT und GWSP0604, signifikant häufiger als unter Placebo. In der Studie GWSP0604 wurden zwei Todesfälle berichtet (Urosepsis und Bronchopneumonie), die mit der Studienmedikation nicht in Zusammenhang standen. In der Studie SAVANT gab es keine Todesfälle. Es ergeben sich keine Sicherheitsrisiken, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen.

Fazit

Im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich auf Basis der Studiendaten aus SAVANT und GWSP0604 ein **beträchtlicher Zusatznutzen belegen**. Es handelt sich um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und zwar insbesondere eine Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms Spastik und eine für die Patienten spürbare Linderung weiterer mit der Spastik assoziierter Symptome wie Schlafunterbrechungen und Schmerzen. Der beträchtliche Zusatznutzen lässt sich mit hoher Aussagesicherheit ableiten. Sativex® wird von den Patienten gut vertragen, eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt nicht.

Tabelle 4-176: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sativex®

Endpunkt **ITT-Population**	**SAVANT**	**GWSP0604**	**Ergebnis der Meta-Analyse**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95%-KI] **p-Wert**			
Mortalität[64]				
Anzahl der Todesfälle	0 % vs. 0 %	1,6 % vs. 0 %	Keine Ereignisse in SAVANT	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
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[‡]	**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			

[64] 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 wurden, die **nicht** mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden.

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
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			
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) *Mittelwertdifferenz*	**-1,43** **[-2,23; -0,63]** **0,0006**	**-0,88** **[-1,25; -0,51]** **< 0,001**	**-0,98[§]** **[-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 *Mittelwertdifferenz*				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 betroffenem Arm	-	-2,85 [-12,75; 7,05] 0,5581	In SAVANT nicht erhoben	
im betroffenem Bein	-	0,04 [-2,57; 2,64] 0,9767	In SAVANT nicht erhoben	

Endpunkt **ITT-Population**	**SAVANT**	**GWSP0604**	**Ergebnis der Meta-Analyse**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95%-KI] **p-Wert**			
Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest) *Mittelwertdifferenz*	-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			
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) *Mittelwertdifferenz*	-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**
Verbesserung (OR)	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 Umlagerns bei der Pflege (CGIC) **MCID ≥ Wenig besser** *(OR)*	-	1,74 [0,96; 3,16] 0,069	In SAVANT nicht erhoben	Ergänzend dargestellt

Endpunkt **ITT-Population**	**SAVANT**	**GWSP0604**	**Ergebnis der Meta-Analyse**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95%-KI] **p-Wert**			
Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch den Arzt (PGIC)				**beträchtlicher Zusatznutzen**
Verbesserung (OR)	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 *Mittelwertdifferenz*	-	1,25 [-3,01; 5,50] 0,564	In SAVANT nicht erhoben	Kein Zusatznutzen/ kein größerer Schaden belegt
EDSS-Veränderung *Mittelwertdifferenz*	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6259	-	In GWSP0604 nicht erhoben	Ergänzend dargestellt

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604 Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Lebensqualität (SF-36) *Mittelwertdifferenz*				
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** **Hohe Aussagesicherheit**	5,01 [-0,21;10,23] 0,0596	**6,33** **[1,99; 10,67]** **0,0042**	**beträchtlicher Zusatznutzen**
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 ≥7,8 Punkte** *(OR)*	2,560 [0,983; 6,669] 0,0543 **Niedrige Aussagesicherheit**	1,71 [0,98; 2,97] 0,057	**1,89** **[1,17; 3,06]** **0,0092**	**geringer Zusatznutzen**
Körperliche Funktionsfähigkeit **MCID ≥ 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

Endpunkt **ITT-Population**	**SAVANT**	**GWSP0604** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert**	**Ergebnis der Meta-Analyse**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit/Verträglichkeit				
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; 15,573] OR: 1,000 [0,061; 16,42] p = 1,000	RR: 5,66 [0,69; 46,32] OR = 5,90 [0,70; 49,76] p = 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** **Niedrige Aussagesicherheit**	Keine Ereignisse in SAVANT	größerer Schaden, Ausmaß gering
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.

**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 der Null Ereignisse in der Vergleichsgruppe, basiert der Gruppenvergleich auf dem Peto-Odds-Ratio.

‡ 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],

Endpunkt ITT-Population	SAVANT Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	GWSP0604	Ergebnis der Meta-Analyse	Ausmaß des Zusatznutzens
$p < 0,0001$. Aus dem Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird wird eine Mittelwertdifferenz von -1,31 erhalten ([-2,34; -0,28]; $p = 0,0129$).				
[#] 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 ($p = 0,0026$).				
[##] 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]; $p = 0,0017$).				
[§] 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]; $p < 0,0001$).				
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.				

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-177: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.	beträchtlich

Alle Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, kommen für eine Initiierung der Therapie mit Sativex® in Frage. Nur die Patienten, die

während der ersten vier Wochen eine erhebliche Verbesserung der Symptomatik erfahren[65], haben einen beträchtlichen Zusatznutzen. Nur diese Patienten können zulassungskonform dauerhaft mit Sativex® behandelt werden.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

[65] Verbesserung um ≥ 20 % auf der NRS für Spastik.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[66], Molenberghs 2010[67]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[68]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[69]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

[66] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[67] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[68] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[69] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-178: Liste der eingeschlossenen Studien und Quellen

Studienbezeichnung	Studienbericht	Studienregistereinträge	Publikationen
SAVANT	• ja [50]	• ja [60, 61]	• nein
GWSP0604	• ja [65]	• ja [62-64]	• Novotna et al. 2011 [55] • Haupts et al. [58]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). [Zugriff: 10.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1503/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). [Zugriff: 26.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-022 - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination: Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol) [VERTRAULICH].
4. Almirall Hermal GmbH (2010): Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-031; Extrakt aus Cannabis sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) [VERTRAULICH].
6. Almirall Hermal GmbH (2011): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: THC/CBD (Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle), Modul 4A. [Zugriff: 15.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-77/2011-12-28_Modul4_A_THC-CBD.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): IQWiG-Berichte Nr. 124; Extrakt aus Cannabis Sativa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-78/2011-07-01-D-010_Cannabis-Sativa_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt geändert April 2017)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 07.03.2018]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf.
9. Milinis K, Tennant A, Young CA (2016): Spasticity in multiple sclerosis: Associations with impairments and overall quality of life. Multiple Sclerosis and Related Disorders; 5:34-9.
10. Pozzilli C (2014): Overview of MS spasticity. European Neurology; 71 Suppl 1:1-3.

11. Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, et al. (2017): Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 - Gangstörung und Spastik. Der Nervenarzt; 88(12):1428-34.
12. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP (2008): Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical Therapeutics; 30(5):974-85.
13. Farrar JT (2013): Measuring symptoms and wellness in the multiple sclerosis patient: issues in measurement. Expert Review of Neurotherapeutics; 13(12 Suppl):21-6.
14. Bohannon RW, Smith MB (1987): Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Physical Therapy; 67(2):206-7.
15. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al. (2010): Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry; 81(1):46-52.
16. Pandyan AD, Johnson GR, Price CIM, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H (1999): A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. Clinical Rehabilitation; 13(5):373-83.
17. Ansari NN, Naghdi S, Arab TK, Jalaie S (2008): The interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth Scale in the assessment of muscle spasticity: limb and muscle group effect. NeuroRehabilitation; 23(3):231-7.
18. Demeurisse G, Demol O, Robaye E (1980): Motor evaluation in vascular hemiplegia. European Neurology; 19(6):382-9.
19. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Therapie des spastischen Syndroms, Entwicklungsstufe: S1, AWMF-Registernummer : 030/078.
20. Attarian H (2009): Importance of sleep in the quality of life of multiple sclerosis patients: a long under-recognized issue. Sleep Medicine; 10(1):7-8.
21. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klosch G, Kollegger H, et al. (2004): Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. Acta Neurologica Scandinavica; 110(1):6-13.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe 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 - Tasimelteon. [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4158/2017-01-19_AM-RL-XII_Tasimelteon_D-242_TrG.pdf.
23. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S (2010): Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. Sleep Medicine Reviews; 14(2):121-9.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe 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 – Sarilumab. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.
25. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W (2004): Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. European Journal of Pain; 8(4):283-91.

26. Pirpiris M, Wilkinson AJ, Rodda J, Nguyen TC, Baker RJ, Nattrass GR, et al. (2003): Walking speed in children and young adults with neuromuscular disease: comparison between two assessment methods. Journal of Pediatric Orthopedics; 23(3):302-7.
27. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikstrom J, Malkia E (2007): Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation; 88(12):1649-57.
28. Bohannon RW, Andrews AW, Glenney SS (2013): Minimal clinically important difference for comfortable speed as a measure of gait performance in patients undergoing inpatient rehabilitation after stroke. Journal of Physical Therapy Science; 25(10):1223-5.
29. Bohannon RW, Glenney SS (2014): Minimal clinically important difference for change in comfortable gait speed of adults with pathology: a systematic review. Journal of Evaluation in Clinical Practice; 20(4):295-300.
30. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. [Zugriff: 06.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe 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 - Teriflunomid [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
32. Nicholl L, Hobart J, Dunwoody L, Cramp F, Lowe-Strong A (2004): Measuring disability in multiple sclerosis: is the Community Dependency Index an improvement on the Barthel Index? Multiple Sclerosis; 10(4):447-50.
33. Hsieh YW, Wang CH, Wu SC, Chen PC, Sheu CF, Hsieh CL (2007): Establishing the minimal clinically important difference of the Barthel Index in stroke patients. Neurorehabilitation and Neural Repair; 21(3):233-8.
34. Lechner HE, Frotzler A, Eser P (2006): Relationship between self- and clinically rated spasticity in spinal cord injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation; 87(1):15-9.
35. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL (2004): Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis; 10(5):589-95.
36. Guy W (1976): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe 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 – Opicapon. [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe 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 – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf.

39. Sinnott PL, Joyce VR, Barnett PG (2007): Guidebook - Preference Measurement in Economic Analysis. [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.herc.research.va.gov/files/BOOK_419.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Axitinib(Ablauf der Befristung). [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3058/2017-09-21_AM-RL-XII_Axitinib_D-278_BAnz.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Ixekizumab. [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 – Saxagliptin [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_BAnz.pdf.
43. Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ (2005): A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry; 76(1):58-63.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): 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 - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil. [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.
45. Klakow-Franck R (2013): Die Bedeutung von Lebensqualität - für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 19.01.2018]. URL: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwis-uK5oOTYAhUMGuwKHc0cBLEQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FHS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf&usg=AOvVaw2hqSCNE51zjRgt3pFNbznM.
46. Klakow-Franck R (2014): Die Bedeutung von Lebensqulität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses [The relevance of quality of life for the work of the Federal Joint Committee]. (Die Bedeutung von Lebensqualitat fur die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses.).Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen; 108(2-3):151-6.
47. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G (2001): Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required

sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. Arthritis Care & Research; 45(4):384-91.

48. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R (2016): Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. Therapeutic Advances in Neurological Disorders; 9(1):9-30.
49. Watson TM, Ford E, Worthington E, Lincoln NB (2014): Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. International Journal of MS Care; 16(2):105-9.
50. PCG Clinical Services (2018): Clinical Study Report: Sativex as Add-on therapy Vs. further optimized first-line ANTispastics: the SAVANT trial [VERTRAULICH].
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0. [Zugriff: 13.07.2017]. URL: http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
52. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003): Measuring inconsistency in meta-analyses. British Medical Journal; 327(7414):557-60.
53. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S (2007): Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurology; 14(3):290-6.
54. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. (2010): A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurological Research; 32(5):451-9.
55. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. (2011): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurology; 18(9):1122-31.
56. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C (2004): Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Multiple Sclerosis; 10(4):434-41.
57. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P (2006): Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis; 12(5):639-45.
58. Haupts M, Vila C, Jonas A, Witte K, Alvarez-Ossorio L (2016): Influence of Previous Failed Antispasticity Therapy on the Efficacy and Tolerability of THC:CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity. European Neurology; 75(5-6):236-43.
59. Vachova M, Novotna A, Mares J, Talab R, J F (2014): A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of Effect of Long-Term Sativex® Treatment on Cognition and Mood of Patients with Spasticity Due to Multiple Sclerosis. Journal of Multiple Sclerosis; 1(2):122-9.
60. Almirall Hermal GmbH (2015): H15/02 - SATIVEX® AS ADD-ON THERAPY VS. FURTHER OPTIMIZED FIRST-LINE ANTISPASTICS - the SAVANT TRIAL - EU-CTR (2015-004451-40). [Zugriff: 08.02.2018]. URL:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004451-40

61. Almirall Hermal GmbH (2015): H15/02 - Sativex® as Add-on Therapy Vs. Further Optimized First-Line Antispastics - Who Ictrp (EUCTR2015-004451-40-CZ). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004451-40-CZ
62. GW Pharmaceuticals Ltd (2008): GWSP0604 - A Two-phase, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Sativex®, in the Symptomatic Relief of Spasticity in Subjects With Spasticity Due to Multiple Sclerosis: Phase A - Single-blind Response Assessment; Phase B - Double-blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study. - ClinicalTrials.gov (NCT00681538). Stand des Eintrags: 27.03.2015. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00681538
63. GW Pharmaceuticals Ltd (2008): GWSP0604 - A two-phase Phase 3 study of the safety and efficacy of Sativex®, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis: Phase A - single blind response assessment; Phase B - double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study. - EU-CTR (2006-005910-11). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005910-11
64. GW Pharmaceuticals Ltd (2008): GWSP0604 - A Two-phase, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Sativex®, in the Symptomatic Relief of Spasticity in Subjects With Spasticity Due to Multiple Sclerosis: Phase A - Single-blind Response Assessment; Phase B - Double-blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study. - WHO ICTRP (NCT00681538). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00681538
65. GW Pharmaceuticals (2009): GWSP0604 - Clinical Study Report [VERTRAULICH].
66. Di Marzo V, Centonze D (2015 [Epub: 2014]): Placebo effects in a multiple sclerosis spasticity enriched clinical trial with the oromucosal cannabinoid spray (THC/CBD): dimension and possible causes. CNS Neuroscience & Therapeutics; 21(3):215-21.
67. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke KD, Paul F (2015): Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). International Journal of Molecular Sciences; 16(7):16514-28.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Baricitinib [Zugriff: 19.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3056/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_BAnz.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 – Dasabuvir. [Zugriff: 19.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2294/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_BAnz.pdf.
70. Bundesregierung (2010 (zuletzt geändert 04.05.2017)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 07.03.2018]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf.

71. Henze T, Flachenecker P, Zettl UK (2013): [Importance and treatment of spasticity in multiple sclerosis : results of the MOVE 1 study]. (Bedeutung und Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose : Ergebnisse der MOVE-1-Studie.).Der Nervenarzt; 84(2):214-22.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[70]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[70] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.02.2018
Zeitsegment	1974 to 2018 February 05
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nabiximols/	477
2	GW-1000.mp.	23
3	sativex.mp.	596
4	nabiximols.mp.	509
5	exp cannabinoid 2 receptor agonist/ or exp cannabinoid 1 receptor agonist/ or exp cannabinoid/ or exp cannabinoid receptor agonist/ or exp cannabinoid receptor affecting agent/ or exp cannabinoid receptor antagonist/ or exp cannabinoid 1 receptor antagonist/	62.584
6	cannabi*.mp	63.900
7	OR/1-6	74.364
8	multiple sclerosis/	110.318
9	multiple sclero*.mp	120.638
10	7 OR 8	120.642
11	7 AND 10	1.741
12	random:.tw.	1.263.036
13	placebo:.mp.	410.222
14	double-blind:.tw	185.656
15	OR/12-14	1.506.751
16	11 AND 15	388

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.02.2018
Zeitsegment	Ovid Medline (R), 1946 to January Week 4 2018 Ovid Medline(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, February 05, 2018 Ovid Medline(R) Daily Update, February 05, 2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cannabinoids/	12.075
2	sativex.mp.	155
3	nabiximols.mp.	181
4	cannabi*.mp.	33.238
5	GW-1000.mp.	5
6	OR/1-5	34.987
7	exp Multiple Sclerosis/	51.696
8	multiple sclero*.mp.	70.702
9	7 OR 8	70.702
10	6 AND 9	690
11	randomized controlled trial.pt.	452.724
12	randomized.mp.	714.667
13	placebo.mp.	189.199
14	OR/11-13	771.023
15	10 AND 14	126

Datenbankname	Cochrane Library of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.02.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees	604
2	sativex	78
3	nabiximols	55
4	cannabi*	2.153
5	GW-1000	3
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2.296
7	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2.431
8	multiple sclero*	7.513
9	#7 or #8	7.513
10	#6 and #9	139
11	Trials	108

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister: clinicaltrials.gov

Internetadresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/home

Datum der Suche: 06.02.2018

Suchstrategie: multiple sclerosis [Condition or disease]

sativex [Other terms]

Treffer: 30

Anmerkung: Der Search Term „sativex“ berücksichtigt die Synonyme „Cannabinoids“, „GW 1000“, „Marihuana“, „Nabiximols“, „THC and CBD Mixture“

Studienregister: EU-CTR (EU Clinical Trials Register)

Internetadresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

Datum der Suche: 06.02.2018

Suchstrategie:	(sativex OR nabiximol* OR cannabinoid* OR tetrahydrocannabinol OR cannabid* OR THC OR CBD OR GW-1000) AND multiple sclerosis
Treffer:	15

Studienregister:	WHO ICTRP
Internetadresse:	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche:	06.02.2018
Suchstrategie:	sativex AND multiple sclerosis OR nabiximols AND multiple sclerosis OR tetrahydrocannabinol AND multiple sclerosis OR cannabidiol AND multiple sclerosis
Treffer:	43 Treffer für 31 Studien

Studienregister:	Pharmnet.Bund
Internetadresse:	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html
Datum der Suche:	06.02.2018
Suchstrategie:	sativex [Textfelder] ODER sativex [Active substance] ODER nabiximols [Textfelder] ODER nabiximols [Active substance] ODER cannabi? [Textfelder] ODER cannabi? [Active substance] ODER GW-1000 [Textfelder] ODER GW-1000 [Active substance]
Treffer:	22

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-179 (Anhang): Dokumentation des Volltext-Screenings (Recherche nach randomisierten, kontrollierten Studien, die THC/CBD (2,7 mg/µl/2,5 mg/µl) zur Linderung von mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS), ausgeschlossene Studien

Nr.	Ausschlussgrund	Referenz	Kommentar
1	A2/A3 Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, Pantano P, Pozzilli C, Inghilleri M. Clin Neuropharmacol. 2009 Jan-Feb;32(1):41-7 Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study.	Von Almirall 2011 in die Nutzenbewertung von Sativex® eingeschlossen.
2	A2/A3 Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MS Study Group Eur J Neurol. 2007 Mar;14(3):290-6. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis.	Von Almirall 2011 in die Nutzenbewertung von Sativex® eingeschlossen.
3	A2/A3 Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W, O'Leary C, Ratcliffe S, Nováková I, Zapletalova O, Piková J, Ambler Z. Neurol Res. 2010 Jun;32(5):451-9 A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis.	Von Almirall 2011 in die Nutzenbewertung von Sativex® eingeschlossen.
4	A3 Kein Einsatz des standardisierten-Sativex®-Extraktes (mit Verhältnis 1:1), sondern abweichender Extrakt in Kapselform. Eine Identifizierung der	Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH. Neurology. 2002 May 14;58(9):1404-7. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS.	

	Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.		
5	A2/A3 Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S, Straffi L, Rossi P, Martinelli V, Vila C, Sormani MP, Comi G .J Neurol. 2015 Nov;262(11):2520-7 Sativex(®) and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis.	
6	A2/A3 Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. Mult Scler. 2012 Feb;18(2):219-28. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols).	
7	A2/A3 Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Mult Scler. 2004 Aug;10(4):434-41. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients.	Von Almirall 2011 in die Nutzenbewertung von Sativex® eingeschlossen.
8	A2/A3 Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. Clin Rehabil. 2003 Feb;17(1):21-9. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms.	
9	A3 Kein Einsatz des standardisierten-Sativex®-Extraktes (mit Verhältnis 1:1), sondern abweichender Extrakt in Kapselform. Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Dec;76(12):1664-9. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up.	

10	A3 Kein Einsatz des standardisierten-Sativex®-Extraktes (mit Verhältnis 1:1), sondern abweichender Extrakt in Kapselform. Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Zajicek J1, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group. Lancet. 2003 Nov 8;362(9395):1517-26. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial.	
11	A3 Kein Einsatz des standardisierten-Sativex®-Extraktes (mit Verhältnis 1:1), sondern abweichender Extrakt in Kapselform. Eine Identifizierung der Sativex®-Responder nach den Vorgaben der Fachinformation wurde nicht vorgenommen.	Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG; MUSEC Research Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Nov;83(11):1125-32. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial.	

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clinicaltrials.gov

Tabelle 4-180 (Anhang): Übersicht Studienregistereinträge clinicaltrials.gov mit Ausschlussgrund

Nr	Identifier	Titel	Ausschluss
1	NCT01599234	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWCL0403 - A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Sativex, in Subjects With Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis. - ClinicalTrials.gov (NCT01599234). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01599234	A2/A3
2	NCT01538225	Almirall, S.A. (2012): M/SATIVX/01 2011-002258-30 (EudraCT Number) - Neurophysiologic Study on Effects of Sativex® on Spasticity in Progressive Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT01538225). Stand des Eintrags: 20.01.2014. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01538225	A2/A3
3	NCT03172741	Colorado State University (2017): 16-6964H - The Effects of Different Medical Marijuana Strains on Motor and Cognitive Function in People With Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT03172741). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03172741	A3
4	NCT00702468	GW Pharmaceuticals Ltd. (2008): GWSP0702 - A Placebo Controlled, Parallel Group, Randomised Withdrawal Study of Subjects With Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis Who Are Receiving Long-term Sativex®. - ClinicalTrials.gov (NCT00702468). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00702468	A2/A3
5	NCT00202423	S. Andrea Hospital (2005): NEU-CAN-04 CRI.FS032 - fMRI and Neurophysiological Study Protocol on Cannabinoids in Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT00202423). Stand des Eintrags: 29.11.2005. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00202423	A5

6	NCT02898974	Colorado State University (2016): 16-6685HH - Medical Marijuana and Its Effects on Motor Function in People With Multiple Sclerosis: An Observational Case-control Study - ClinicalTrials.gov (NCT02898974). Stand des Eintrags: 17.01.2018. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02898974	A3
7	NCT00681538	GW Pharmaceuticals Ltd. (2008): GWSP0604 - A Two-phase, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Sativex, in the Symptomatic Relief of Spasticity in Subjects With Spasticity Due to Multiple Sclerosis: Phase A - Single-blind Response Assessment; Phase B - Double-blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study. - ClinicalTrials.gov (NCT00681538). Stand des Eintrags: 27.03.2015. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00681538	E
8	NCT00682929	University of California, Davis (2008): 200311404 MS Society Award # RG 3781-A-1 (Other Grant/Funding Number: MS Society) - Cannabis for Spasticity in Multiple Sclerosis: A Placebo-Controlled Study - ClinicalTrials.gov (NCT00682929). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00682929	A3
9	NCT01868048	GW Research Ltd (2013): GWMS1315 - A Phase 3 Dose Response Study to Assess the Safety and Efficacy of Nabiximols Oromucosal Spray (Sativex) in the Symptomatic Relief of Spasticity in Subjects With Spasticity Due to Multiple Sclerosis. - ClinicalTrials.gov (NCT01868048). Stand des Eintrags: 11.08.2016. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01868048	A6
10	NCT00711646	GW Pharmaceuticals Ltd. (2008): GWMS0106 - A Double Blind, Randomised, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Cannabis Based Medicine 1:1 THC:CBD Compared With Placebo for the Treatment of Spasticity in Patients With Multiple Sclerosis. - ClinicalTrials.gov (NCT00711646). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00711646	A2/A3
11	NCT00678795	GW Pharmaceuticals Ltd. (2008): GWMS0208 - A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Cannabis Based Medicine (CBM) Extract, in Patients Suffering Detrusor Overactivity Associated With Multiple Sclerosis. - ClinicalTrials.gov (NCT00678795). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00678795	A2
12	NCT01604265	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWMS0107 - A Double Blind, Randomised, Parallel Group, Placebo Controlled Study of Sativex in the Treatment of Central Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis. - ClinicalTrials.gov (NCT01604265). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01604265	A2
13	NCT01964547	GW Pharmaceuticals Ltd. (2013): GWMS1137 - A Multicentre, Double-blind, Randomised, Parallel Group, Placebo-controlled Study of the Effect of Long-term Treatment With Sativex on Cognitive Function and Mood of Patients With Spasticity Due to Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT01964547). Stand des Eintrags: 02.05.2014. [Zugriff: 08.02.2018]. URL:	A2/A3

		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01964547	
14	NCT00260741	Center for Medicinal Cannabis Research (2005): C00-DA-112 200311404-4 - Cannabis for Spasticity in Multiple Sclerosis: A Placebo-Controlled Study - ClinicalTrials.gov (NCT00260741). Stand des Eintrags: 04.04.2007. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00260741	A3
15	NCT01610713	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWMS0001 Part B - Double Blind, Randomised, Parallel Group, Placebo Controlled Trial of a Combination of THC and CBD in Patients With Multiple Sclerosis, Followed by an Open Label Assessment and Study Extension - ClinicalTrials.gov (NCT01610713). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01610713	A2/A3
16	NCT00248378	Center for Medicinal Cannabis Research (2005): C00-SD-103 030002 - Short-Term Effects of Medicinal Cannabis Therapy on Spasticity in Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT00248378). Stand des Eintrags: 23.06.2006. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00248378	A3
17	NCT01610700	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWMS0001 Part A - Double Blind, Randomised, Parallel Group, Placebo Controlled Trial of a Combination of THC and CBD in Patients With Multiple Sclerosis, Followed by an Open Label Assessment and Study Extension - ClinicalTrials.gov (NCT01610700). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01610700	A2/A3
18	NCT01610687	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWMS0001 EXT - A Double Blind, Randomised, Parallel Group, Placebo Controlled Trial of a Combination of THC and CBD in Patients With Multiple Sclerosis, Followed by an Open Label Assessment and Study Extension - ClinicalTrials.gov (NCT01610687). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01610687	A2/A3
19	NCT00391079	GW Pharmaceuticals Ltd. (2006): GWMS0501 - A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Sativex When Added to the Existing Treatment Regimen, in the Relief of Central Neuropathic Pain in Subjects With Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT00391079). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00391079	A2
20	NCT01606176	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWPS0105 - A Multi Centre Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Comparison of the Effects of Cannabis Based Medicine Standardised Extracts Over 4 Weeks, in Patients With Chronic Refractory Pain Due to Multiple Sclerosis or Other Defects of Neurological Function. - ClinicalTrials.gov (NCT01606176). Stand des Eintrags: 03.09.2012. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01606176	A2
21	NCT01606137	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWEXT0102 - A Long-term, Open Label, Safety and Tolerability Study of Cannabis Based Medicine Extract in Patients Who Have Participated in a GW Clinical Study Using Cannabis Based Medicine. - ClinicalTrials.gov (NCT01606137). Stand des Eintrags: 24.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL:	A1

		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01606137	
22	NCT00552604	Institut fur Klinische Forschung, Germany (2007): 25-01 EUDRA-CT No. 2005-005263-29 - Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial to Determine the Efficacy and Safety of a Standardised Oral Extract of Cannabis Sativa for the Symptomatic Relief of Muscle Stiffness and Pain in Multiple Sclerosis. - ClinicalTrials.gov (NCT00552604). Stand des Eintrags: 25.03.2015. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00552604	A3
23	NCT02073474	GW Pharmaceuticals Ltd. (2014): GWSR10128 - An Observational Post-Marketing Safety Registry Of Patients Who Have Been Prescribed Sativex® - ClinicalTrials.gov (NCT02073474). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02073474	A1
24	NCT01026272	University of Washington (2009): 35083-B A50879 (Other Identifier: University of Washington) - Quantification of Novel Immune Markers in Human Serum of Patients With MS - ClinicalTrials.gov (NCT01026272). Stand des Eintrags: 13.07.2010. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01026272	A4
25	NCT03186664	IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo" (2017): 13/2016 - The Role of SAtivex® Associated With Robotic-Rehabilitation in Improving the Motor Performances of Multiple Sclerosis Patients (SARR) - ClinicalTrials.gov (NCT03186664). Stand des Eintrags: 14.06.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03186664	A2
26	NCT03005119	PhytoTech Therapeutics, Ltd. (2016): CS-101 - A Phase II, Double-blind, Randomized, Placebocontrolled, Parallel-group, Single-center Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Orally Administered PTL201 in Multiple Sclerosis (MS) Patients With Spasticity-related Symptoms - ClinicalTrials.gov (NCT03005119). Stand des Eintrags: 28.09.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03005119	A3
27	NCT01037088	University of California, Davis (2009): 200614658 C06-DA-119 (Other Grant/Funding Number: Center for Medicinal Cannabis Research) - CCRC: The Analgesic Effect of Vaporized Cannabis on Neuropathic Pain - ClinicalTrials.gov (NCT01037088). Stand des Eintrags: 31.01.2018. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01037088	A3
28	NCT02542787	Canbex Therapeutics Ltd (2015): CBX-001 - A Phase II Proof of Concept (PoC), Double-Blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of VSN16R for the Treatment of Spasticity in Subjects With Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT02542787). Stand des Eintrags: 31.01.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02542787	A3
29	NCT00959218	Bionorica Research GmbH (2009): cnp-MS-0601 / MC-2006-01 - Multi-centre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of the Pain Relieving Effect of Dronabinol in Patients With Multiple Sclerosis Associated With Central Neuropathic Pain - ClinicalTrials.gov (NCT00959218). Stand des Eintrags: 03.02.2012. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00959218	A3

30	NCT00480181	University of Manitoba (2007): B2007:051 - A Comparative, Single Center, Randomized, Double-blinded, Parallel, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of Nabilone (Cesamet) as Adjunctive Therapy to Gabapentin (Neurontin) in the Management of Neuropathic Pain (NPP) Symptoms in Subjects With Multiple Sclerosis (MS) - ClinicalTrials.gov (NCT00480181). Stand des Eintrags: 27.07.2012. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00480181	A3

EU-CTR

Tabelle 4-181 (Anhang): Übersicht Studienregistereinträge EU-CTR mit Ausschlussgrund

Nr	Identifier	Titel	Ausschluss
31	2015-004451-40	Almirall Hermal GmbH (2015): H15/02 - SATIVEX® AS ADD-ON THERAPY VS. FURTHER OPTIMIZED FIRST-LINE ANTISPASTICS - EU-CTR (2015-004451-40). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004451-40	E
32	2005-000393-47	AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (2007): SP000680 - Effect of Cannabis Based Medicine Extract Sativex on brain function as assessed by fMRI and neurophysiologic evaluation in patients with Multiple Sclerosis a double blind, randomised, placebo-controlled, crossover study. - EU-CTR (2005-000393-47). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000393-47	A5
33	2011-002258-30	ALMIRALL PRODESFARMA (2012): M/SATIVX/01 - NEUROPHYSIOLOGIC STUDY AIMED AT EVALUATING ON EFFECT OF SATIVEX® ON SPASTICITY IN PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS - EU-CTR (2011-002258-30). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002258-30	A2/A3
34	2010-022033-28	Echo Pharmaceuticals B.V. (2010): CHDR1015 - A two-phased, randomized, double blind, placebo-controlled study of ECP002A (Δ9-THC) to determine safety, tolerability and efficacy in Multiple Sclerosis patients suffering from spasticity and pain. - EU-CTR (2010-022033-28). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022033-28	A3
35	2006-005910-11	GW Pharma Ltd. (2008): GWSP0604 - A two-phase Phase 3 study of the safety and efficacy of Sativex®, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis: Phase A – single blind response assessment; Phase B - double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study. - EU-CTR (2006-005910-11). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005910-11	E

36	2011-000985-36	JOSE MANUEL GARCIA DOMINGUEZ (2012): EMCAM-2011-001 - Study on the Use of surface electromyography in the detection of objective differencies in patients with spasticity due to multiple sclerosis identified as "responders" and "not responders" under treatment with Sativex - EU-CTR (2011-000985-36). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000985-36	A5
37	2015-002154-12	GW Research Ltd. (2016): GWEP1521 - A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures - EU-CTR (2015-002154-12). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002154-12	A3
38	2007-002138-13	GW Pharma Ltd. (2007): GWSP0702 - A placebo controlled, parallel group, randomised withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term GW-1000-02 (Sativex®). - EU-CTR (2007-002138-13). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002138-13	A2/A3
39	2005-005265-11	GW Pharma Ltd (2006): GWMS0501 - A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of Sativex® when added to the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in subjects with multiple sclerosis. - EU-CTR (2005-005265-11). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005265-11	A2
40	2004-002509-63	GW Pharma Ltd (2005): GWCL0403 - A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis - EU-CTR (2004-002509-63). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002509-63	A2/A3
41	2011-000926-31	GW Pharma Ltd. (2011): GWMS1137 - Multiple Sclerosis - EU-CTR (2011-000926-31). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000926-31	A2/A3
42	2011-002178-22	Avanir Pharmaceuticals, Inc. (2011): 11-AVR-130 - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-arm, Multicenter, Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of Three Dose Levels of AVP-923 (Dextromethorphan/Quinidine) in the Treatment of Central Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis - EU-CTR (2011-002178-22). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002178-22	A3
43	2007-000236-16	IMPAX Laboratories, Inc. (2007): IPX056-B06-03 - A Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active Comparator- Controlled, Parallel Group, Multinational Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IPX056 in Subjects with Established Spasticity Resulting from Multiple Sclerosis - EU-CTR (2007-000236-16). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000236-16	A3
44	2005-002728-33	Plymouth Hospitals NHS Trust (2005): CUPID2005 - Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease - EU-CTR (2005-	A2

		002728-33). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002728-33	
45	2014-000422-38	Skåne University Hospital, Region Skåne (2014): PET_imaging_of_Tau - An open-label study evaluating the diagnostic accuracy of [18F]-AV-1451 PET to detect and distinguish neurodegenerative disorders characterized by cerebral accumulation of tau - EU-CTR (2014-000422-38). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000422-38	A2

ICTRP

Tabelle 4-182 (Anhang): Übersicht Studienregistereinträge ICTRP mit Ausschlussgrund

Nr	Identifier	Titel	Ausschluss
46	2004-002509-63	GW Pharma Ltd (2005): GWCL0403 - A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis - N/A - WHO ICTRP (EUCTR2004-002509-63-CZ). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002509-63-CZ	A2/A3
47	2010-022033-28	Echo Pharmaceuticals B.V. (2010): CHDR1015 - A two-phased, randomized, double blind, placebo-controlled study of ECP002A (?9-THC) to determine safety, tolerability and efficacy in Multiple Sclerosis patients suffering from spasticity and pain. - ECP002A (?9-THC) in MS patients - WHO ICTRP (EUCTR2010-022033-28-NL). Stand des Eintrags: 06.05.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022033-28-NL	A3
48	2011-000926-31	GW Pharma Ltd. (2011): GWMS1137 - A Multicentre, Double-blind, Randomised Parallel Group, Placebo- controlled Study of the Effect of long-term treatment with Sativex on - WHO ICTRP (EUCTR2011-000926-31-CZ). Stand des Eintrags: 01.06.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000926-31-CZ	A2/A3
49	2005-005265-11	GW Pharma Ltd (2006): GWMS0501 - A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of Sativex® when added to the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in subjects with multiple sclerosis. - WHO ICTRP (EUCTR2005-005265-11-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005265-11-GB	A2
50	2005-000393-47	AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (2007): SP000680 - Effect of Cannabis Based Medicine Extract Sativex on brain function as assessed by fMRI and neurophysiologic evaluation in patients with Multiple Sclerosis a double blind, randomised, placebo-controlled, crossover study. - WHO ICTRP (EUCTR2005-000393-47-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 08.02.2018]. URL:	A6

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000393-47-IT	
51	2011-000985-36	JOSE MANUEL GARCIA DOMINGUEZ (2012): EMCAM-2011-001 - Study on the Use of surface electromyography in the detection of objective differencies in patients with spasticity due to multiple sclerosis identified as "responders" and "not responders" under treatment with Sativex - WHO ICTRP (EUCTR2011-000985-36-ES). Stand des Eintrags: 02.06.2014. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000985-36-ES	A5
52	2006-004255-38	Bionorica research GmbH (2006): cnp-MS-0601/MC-2006-01 - Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of the pain relieving effect of Dronabinol in patients with multiple sclerosis associated with central neuropathic pain - WHO ICTRP (EUCTR2006-004255-38-AT). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004255-38-AT	A3
53	2007-002138-13	GW Pharma Ltd. (2007): GWSP0702 - A placebo controlled, parallel group, randomised withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term GW-1000-02 (Sativex®). - WHO ICTRP (EUCTR2007-002138-13-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002138-13-GB	A2/A3
54	NCT00202423	S. Andrea Hospital (2005): CRI.FS032 NEU-CAN-04 - fMRI and Neurophysiological Study Protocol on Cannabinoids in Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT00202423). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00202423	A5
55	ISRCTN39371386	Medical Research Council (MRC) (UK) (2000): G9900990 - A multiple randomised controlled trial of cannabinoids on spasticity in multiple sclerosis (MS) - WHO ICTRP (ISRCTN39371386). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39371386	A3
56	NCT01538225	Almirall, S.A. (2012): 2011-002258-30 M/SATIVX/01 - Neurophysiologic Study on Effects of Sativex® on Spasticity in Progressive Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT01538225). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01538225	A2/A3
57	NCT01868048	GW Research Ltd (2013): GWMS1315 - A Phase 3 Dose Response Study to Assess the Safety and Efficacy of Nabiximols Oromucosal Spray (Sativex) in the Symptomatic Relief of Spasticity in Subjects With Spasticity Due to Multiple Sclerosis. - WHO ICTRP (NCT01868048). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868048	A6
58	ISRCTN62942668	Plymouth Hospitals NHS Trust (UK) (2005): G0500290 - The Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease (CUPID) trial - WHO ICTRP (ISRCTN62942668). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN62942668	A2

59	NCT00959218	Bionorica Research GmbH (2009): cnp-MS-0601 / MC-2006-01 - Multi-centre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of the Pain Relieving Effect of Dronabinol in Patients With Multiple Sclerosis Associated With Central Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00959218). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959218	A3
60	2006-005910-11	GW Pharma Ltd (2007): GWSP0604 - A two-phase Phase 3 study of the safety and efficacy of Sativex®, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis: Phase A – single blind response assessment; Phase B - double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study. - WHO ICTRP (EUCTR2006-005910-11-CZ). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005910-11-CZ	E
61	2015-004451-40	Almirall Hermal GmbH (2015): H15/02 - SATIVEX® AS ADD-ON THERAPY VS. FURTHER OPTIMIZED FIRST-LINE ANTISPASTICS - WHO ICTRP (EUCTR2015-004451-40-CZ). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004451-40-CZ	E
62	NCT00678795	GW Pharmaceuticals Ltd. (2008): GWMS0208 - A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Cannabis Based Medicine (CBM) Extract, in Patients Suffering Detrusor Overactivity Associated With Multiple Sclerosis. - WHO ICTRP (NCT00678795). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00678795	A2
63	NCT00681538	GW Pharmaceuticals Ltd. (2008): GWSP0604 - A Two-phase, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Sativex, in the Symptomatic Relief of Spasticity in Subjects With Spasticity Due to Multiple Sclerosis: Phase A - Single-blind Response Assessment; Phase B - Double-blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study. - WHO ICTRP (NCT00681538). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00681538	E
64	NCT01610700	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWMS0001 Part A - Double Blind, Randomised, Parallel Group, Placebo Controlled Trial of a Combination of THC and CBD in Patients With Multiple Sclerosis, Followed by an Open Label Assessment and Study Extension - WHO ICTRP (NCT01610700). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610700	A2/A3
65	NCT01610713	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWMS0001 Part B - Double Blind, Randomised, Parallel Group, Placebo Controlled Trial of a Combination of THC and CBD in Patients With Multiple Sclerosis, Followed by an Open Label Assessment and Study Extension - WHO ICTRP (NCT01610713). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610713	A2/A3
66	NCT01964547	GW Pharmaceuticals Ltd. (2013): GWMS1137 - A Multicentre, Double-blind, Randomised, Parallel Group, Placebo-controlled Study of the Effect of Long-term Treatment With Sativex on Cognitive	A2/A3

		Function and Mood of Patients With Spasticity Due to Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT01964547). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01964547	
67	NCT03186664	IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo" (2017): 13/2016 - The Role of SAtivex® Associated With Robotic-Rehabilitation in Improving the Motor Performances of Multiple Sclerosis Patients (SARR) - WHO ICTRP (NCT03186664). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186664	A2
68	NCT00391079	GW Pharmaceuticals Ltd. (2006): GWMS0501 - A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Sativex When Added to the Existing Treatment Regimen, in the Relief of Central Neuropathic Pain in Subjects With Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT00391079). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00391079	A2
69	NCT01599234	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWCL0403 - A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Sativex, in Subjects With Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis. - WHO ICTRP (NCT01599234). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599234	A2/A3
70	NCT00702468	GW Pharmaceuticals Ltd. (2008): GWSP0702 - A Placebo Controlled, Parallel Group, Randomised Withdrawal Study of Subjects With Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis Who Are Receiving Long-term Sativex®. - WHO ICTRP (NCT00702468). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00702468	A2/A3
71	NCT00711646	GW Pharmaceuticals Ltd. (2008): GWMS0106 - A Double Blind, Randomised, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Cannabis Based Medicine 1:1 THC:CBD Compared With Placebo for the Treatment of Spasticity in Patients With Multiple Sclerosis. - WHO ICTRP (NCT00711646). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711646	A2/A3
72	NCT01604265	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWMS0107 - A Double Blind, Randomised, Parallel Group, Placebo Controlled Study of Sativex in the Treatment of Central Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis. - WHO ICTRP (NCT01604265). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01604265	A2
73	NCT01606137	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWEXT0102 - A Long-term, Open Label, Safety and Tolerability Study of Cannabis Based Medicine Extract in Patients Who Have Participated in a GW Clinical Study Using Cannabis Based Medicine. - WHO ICTRP (NCT01606137). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606137	A1
74	NCT02073474	GW Pharmaceuticals Ltd. (2014): GWSR10128 - An Observational Post-Marketing Safety Registry Of Patients Who Have Been Prescribed Sativex® - WHO ICTRP (NCT02073474). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073474	A1

75	NCT01610687	GW Pharmaceuticals Ltd. (2012): GWMS0001 EXT - A Double Blind, Randomised, Parallel Group, Placebo Controlled Trial of a Combination of THC and CBD in Patients With Multiple Sclerosis, Followed by an Open Label Assessment and Study Extension - WHO ICTRP (NCT01610687). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610687	A2/A3
76	NCT00682929	University of California, Davis (2008): 200311404 MS Society Award # RG 3781-A-1 - Cannabis for Spasticity in Multiple Sclerosis: A Placebo-Controlled Study - WHO ICTRP (NCT00682929). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00682929	A3

Pharmnet.Bund

Tabelle 4-183 (Anhang): Übersicht Studienregistereinträge Pharmnet.Bund mit Ausschlussgrund

Nr	Identifier	Titel	Ausschluss
77	2013-002521-27	Astellas Pharma Europe BV (2013): A Phase 2a Enriched Enrollment Randomized Withdrawal Study to Assess Analgesic Efficacy and Safety of ASP8477 in Subjects with Peripheral Neuropathic Pain (2013-002521-27). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A3
78	2012-004335-23	Central Institute of Mental H (2012): A four-week, multicentre, double-blinded, randomised, active- and placebo-controlled, parallel-group trial investigating efficacy and safety of cannabidiol in acute, early-stage schizophrenic patients; Eine 4-wöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte vergleichende Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol bei Patienten im Frühstadium einer akuten Schizophrenie (2012-004335-23). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A3
79	2007-001787-71	Charité - Universitätsmedizin B (2007): The influence of Rimonabant induced cannabinoid receptor blocking on the mass and function of the left ventricle in patients with abdominal adiposity (2007-001787-71). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A3
80	2015-000465-31	Charité - Universitätsmedizin B (2015): Cannabidiol in Bipolar Depression - CannaBiD-Study: An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of Cannabidiol as add-on therapy in bipolar depression; Cannabidiol in bipolarer Depression - CannaBiD-Studie: Eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studie mit Cannabidiol als Add-on-Therapie zur Behandlung der bipolaren Depression (2015-000465-31). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A3
81	2014-005344-17	Department of A, Operative Intensive Care Medicine C (2014): Oral cannabidivarin (CBDV) solution for treatment of HIV-associated neuropathic pain - a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study; Orale Cannabidivarin (CBDV) Lösung zur Behandlung von HIV-assoziiertem neuropathischem Schmerz - eine randomisierte,	A3

		doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase II Untersuchung (2014-005344-17). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	
82	2014-004425-41	Euroscreen SA (2014): A Phase IIa, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of ESN364 Administered for 12 Weeks to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Women Presenting With Uterine Fibroids (2014-004425-41). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A3
83	2007-006236-63	Evotec Neurosciences Gmb H (2007): A double-blind, randomized, placebo- and NRT-controlled Phase II study to assess the effects of EVT 302 alone and in combination with NRT on craving and withdrawal in healthy male smokers deprived of cigarettes (2007-006236-63). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A3
84	2012-000778-46	Forschungszentrum Jülich Gmb H (2012): Elucidation of Lithium Working Mechanism in Bipolar Disorder by means of Multi Modal Brain Imaging (LiBiDi); Erforschung des Lithiumwirkmechanismus bei bipolaren Störungen mit multi-modaler Bildgebung des Gehirns (2012-000778-46). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A3
85	2004-002531-32	G. W. Pharma Ltd (2004): A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of Sativex, in the treatment of subjects with peripheral neuropathic pain associated with allodynia (2004-002531-32). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
86	2007-005225-30	G. W. Pharma Ltd (2007): A double blind, randomized, placebo controlled, parallel group dose range exploration study of Sativex® in relieving pain in patients with advanced cancer, who experience inadequate analgesia during optimized chronic opioid therapy (2007-005225-30). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
87	2009-016065-29	G. W. Pharma Ltd (2009): A double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of Sativex oromucosal spray (Sativex®; Nabiximols) as adjunctive therapy in relieving uncontrolled persistent chronic pain in patients with advanced cancer, who experience inadequate analgesia during optimized chronic opioid therapy (2009-016065-29). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
88	2009-016529-32	G. W. Pharma Ltd (2009): A multicenter, non-comparative, open-label extension study to assess the long term safety of Sativex oromucosal spray (Sativex®; Nabiximols) as adjunctive therapy in patients with uncontrolled persistent chronic cancer related pain (2009-016529-32). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
89	2009-016064-36	G. W. Pharma Ltd (2009): A double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of Sativex oromucosal spray (Sativex®; Nabiximols) as adjunctive therapy in relieving uncontrolled persistent chronic pain in patients with advanced cancer, who experience inadequate analgesia during optimized chronic opioid therapy (2009-016064-36). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2

90	2010-022905-17	G. W. Pharma Ltd (2010): A two-part, placebo-controlled, study of the safety and efficacy of Sativex oromucosal spray (Sativex®; Nabiximols) as adjunctive therapy in relieving uncontrolled persistent chronic pain in patients with advanced cancer, who have inadequate analgesia even with optimized chronic opioid therapy (2010-022905-17). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
91	2006-002691-18	GlaxoSmithKline R, Development (2006): A multi-centre, randomised, single-blind, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy of single pre-emptive doses of GW842166X, a non-cannabinoid CB2 receptor agonist, on pain following third molar tooth extraction (2006-002691-18). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A3
92	2016-000564-42	Hannover Medical School (2016): A randomized multi-centre double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders (CANNA-TICS) Randomisierte, multizentrische, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Nabiximols in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischen Tic-Störungen (2016-000564-42). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
93	2008-001122-13	F Hoffmann-La Roche Ltd (2008): Multi-center, randomized, double-blind, 5-arm parallel group, placebo controlled 4 week study to investigate the safety, tolerability and efficacy of two doses each (near to maximum tolerated dose and lower dose) of RO5093151 administered twice daily (BID regimen) and RO5027838 administered once daily (QD regimen) in patients with type 2 diabetes mellitus on a stable dose of metformin (2008-001122-13). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
94	2008-001015-38	Lwl University Hospital Bochum Ruhr-University Bochum (2008): A randomized, placebo-controlled study of the central cannabinoid (CB1) receptor antagonist rimonabant as adjunctive therapy to improve cognition in schizophrenia (2008-001015-38). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
95	2008-000766-23	Medical School Hannover DoPS, Psychotherapy (2008): Effects of QuetiapineXR in schizophrenic patients with cannabis abuseand/or cannabis induced psychosis -pilot study (2008-000766-23). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
96	2014-005510-34	Medicines for Malaria V (2014): Evaluation of the prophylactic antimalarial activity of a single dose of DSM265 in non-immune healthy adult volunteers by controlled human malaria infection with PfSPZ Challenge (2014-005510-34). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
97	2006-003475-13	Pfizer Pharma Gmb H (2006): A Sixteen-Week, Multi-Center, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Switching from Quetiapine to Ziprasidone in Subjects Diagnosed with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder (2006-003475-13). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	A2
98	2007-002245-20	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit M (2007): Evaluation of	A2

		potenzial central glucoregulatory compounds to treat/ameliorate the symptoms of schizophrenia: a proof-of-concept study in healthy volunteers (2007-002245-20). [Zugriff: 06.02.2018]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-184 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-184 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAVANT

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie ist der Nachweis der Wirksamkeit von Sativex® auf das Symptom Spastik bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, durch Multiple Sklerose bedingte Spastik im Vergleich zu einer weiter optimierten Fortführung der Vortherapie mit Baclofen und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen. Sativex® wird dabei als Zusatztherapie zu einer fortlaufend optimierten, antispastischen Therapie eingesetzt. Alle Patienten haben trotz mindestens 2 verschiedenen, optimiert eingesetzten Vortherapien keine adäquate Verbesserung ihrer Spastik erreicht. Sekundäre Ziele sind die Wirkung von Sativex® auf die von mit der Spastik verbundenen weiteren Symptome sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Sativex® in der Studienpopulation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Europäische, multizentrische, randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-IV-Wirksamkeitsstudie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose Die Studie besteht aus 3 Phasen: **Phase A:** einfach verblindet. Patienten werden 4 Wochen mit Sativex® als Add-On behandelt. Nur Patienten, die am Ende dieser Behandlungsphase eine Verbesserung der Werte auf der NRS (numerische Rangskala) von 20% oder mehr zeigen, verbleiben in der Studie. Alle anderen Patienten werden von der Studie ausgeschlossen. **Wash-Out-Phase**: Sativex® wird abgesetzt, wodurch die Verbesserung der Spastik aus Phase A verloren geht. Nur Patienten, die einen Großteil (d.h. mindestens 80%) des positiven Effekts aus Phase A wieder verlieren, verbleiben in der Studie. Die Wash-out- Phase dauert zwischen 1 Woche und maximal 4 Wochen in Abhängigkeit der Dauer bis zum Erreichen des oben genannten Schwellenwertes. **Phase B**: Patienten werden in dieser 12wöchigen Phase doppelblind auf den Placebo- oder Sativex® - Arm1:1 randomisiert. Die antispastische Therapie darf während der gesamten Studie bei allen Patienten optimiert werden. Die gesamte Studiendauer variiert zwischen einem Minimum von 18 Wochen und Maximum von 22 Wochen (inklusive Screeningphase).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt wurden 3 Amendments des Studienprotokolls vorgenommen, wobei ein Amendment nicht verwendet wurde. Insgesamt gab es 3 Versionen des Studienprotokolls, die verwendet wurden, Version 1.0 und 4.0 in der Tschechischen Republik und 3.0 in Österreich. Relevante Änderungen in den einzelnen Amendments sind im Folgenden angegeben. **Amendment #3** • Bei einem akuten MS-Schub wurden die Patienten aus der Studie herausgenommen • Bei fehlerhaftem Screening für den Studieneinschluss wurde ein Re-Screening der Patienten zugelassen. • Hinzufügen eines zusätzlichen Wirksamkeitsparameters (Responder (CID) im 10m-Gehtest). • Verwendung systemischer Kortikosteroide innerhalb der Studie war nicht länger verboten, ein entsprechender Einsatz und die Notwendigkeit waren jedoch zu dokumentieren. • Änderung der Auswertung für SGIC und PGIC: Da das GLIMMIX SAS-Modell nicht konvergierte, wurden die Analysen mit dem GENMOD SAS-Modell durchgeführt. • Geplante Analysen für die Subgruppe „Alter“ wurden nicht durchgeführt, da nur 6 Patienten der ITT-Population das Alterskriterium > 65 Jahre erfüllten. • Die geplante Analyse der mittleren Dosis für Patienten, die antispastische Medikation nehmen, wurde aufgrund zu niedriger Patientenzahlen in der Analyse nicht durchgeführt. • Die geplanten Analysen für SAE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation und unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten, wurden nicht durchgeführt, weil keine entsprechenden Ereignisse beobachtet wurden. • Subgruppenanalysen für den Zentrumseffekt wurden nicht durchgeführt. Selbst nach Poolen der Ergebnisse sehr kleiner Zentren, gab es Zentren mit sehr niedrigen Patientenzahlen in der jeweiligen Kategorie. Das logistische Regressionsmodell war nicht anwendbar.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Männliche oder weibliche Probanden mindestens 18 Jahren alt 2. Diagnostizierte MS jeglicher Verlaufsform über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten 3. Dosierung der verlaufsmodifizierenden Therapie oder von weiteren antispastischen Arzneimitteln (mit Ausnahme von Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen) muss mindestens 3 Monaten vor Screening stabil sein 4. Mittelschwere bis schwere Spastik (4 oder mehr auf der NRS) zum Zeitpunkt des Screening trotz optimierter vorheriger und derzeitiger Behandlung 5. Spastik über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten 6. Erfüllung der Kriterien zur Sativex®-Behandlung nach der aktuellen Fachinformation 7. Mindestens 2 vorangegangene optimierte Therapieversuche mit verschiedenen oralen antispastischen Arzneimitteln, davon mindestens ein Therapieversuch mit Baclofen oder Tizanidin (als Mono- oder Kombinationstherapie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Derzeitige optimierte Behandlung mit mindestens einem oralen, antispastischen Medikament (Baclofen und /oder Tizanidin und /oder Dantrolen als Mono-oder Kombinationstherapie), das mindestens 3 Monate vor dem Screening stabil war. Der Patient hat trotz Optimierung nur eine unzureichende Linderung der Spastiksymptome erfahren. Optimale Dosierung wird als die zulassungskonform angewendete Dosis mit der maximalen Wirkung bei möglichst geringen Nebenwirkungen definiert. Der behandelnde Arzt und der Patient müssen bestätigen, dass die derzeitige Behandlung optimiert ist. 9. Fähigkeit, die Studienanforderungen korrekt einzuhalten 10. Schriftliche Einverständniserklärung **Zusätzliches Einschlusskriterium für Behandlung in Phase A (Visite 2):** 11. Mittelschwere bis schwere Spastik, definiert als ein mittlerer Wert von 4 oder mehr auf der NRS-Skala, bewertet durch den Patienten am Tag der Visite 2 und festgehalten im elektronischen Tagebuch an den 6 vorhergehenden Tage während der Screening-Phase. **Zusätzliche Einschlusskriterien für Übergang in die Wash-out-Phase (Visite 3):** 12. Sativex®-Responder während Phase A (bestimmt über die den Mittelwert der Scores zu Visite 3 und den 6 vorhergehenden Tagen), d. h. Patienten mit einer Reduktion der Spastik-Symptomatik um mindestens 20 % auf der MS-Spastik 0-10 Punkte NRS im Vergleich zum Baseline-Wert (d. h. Mittelwert der Scores zu Visite 2 und den 6 vorhergehenden Tagen). 13. Der Patienten hat Sativex® während der Studienphase A entsprechend der Fachinformation erhalten als ein Add-on zur optimierten Standardtherapie und hat diese Behandlung auch vertragen. **Zusätzliches Einschlusskriterium für Behandlung in Phase B (Visite 4):** 14. Nach den 1 – 4 Wochen Wash-out-Phase, Patienten deren Verbesserung in Phase A zu mindestens 80 % reversibel war (Mittelwert zu Visite 4 und den 2 vorhergehenden Tagen). **Ausschlusskriterien** 1. Sativex® Kontraindikationen (s. Fachinformation) 2. Vorherige Verabreichung von Sativex® 3. Derzeitiger Konsum von Cannabiskraut oder Einnahme von anderen Cannabinoid-basierten Medikamenten innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und/oder keine Bereitschaft, auf den Konsum über die Dauer der Studie zu verzichten. 4. Behandlung mit Botulinumtoxin zur Linderung der Spastik innerhalb von 6 Monaten vor Screening. 5. Jede Art von Schizophrenie, anderen psychotischen Erkrankungen, schwere Persönlichkeitsstörung oder andere bedeutende psychiatrische Störung, außer Depression, die mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Grunderkrankung MS assoziiert ist in der Vorgeschichte oder der Familie des Teilnehmers. 6. Derzeitiger Konsum von illegalen Drogen oder nicht-verschriebenen, verschreibungspflichtigen Medikamenten 7. Verdacht auf Abhängigkeit oder erheblich erhöhten Alkoholkonsum (nach Einschätzung des Arztes und nach den lokalen Richtlinien). 8. Alle bekannten oder vermuteten Überempfindlichkeit gegen Cannabinoide oder einen der sonstigen Bestandteile von Sativex®. 9. Alle Begleiterkrankungen oder Störungen (wie unkontrollierte Epilepsie oder Krampfanfälle), die Kognition und Stimmung des Patienten beeinflussen können). 10. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und männliche Patienten, deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind, es sei denn, es wird sicherfestgestellt, dass sie oder ihr Partner während der Studie und 3 Monate danach schwangerschaftsverhütende Maßnahmen anwenden. Als im gebärfähigen Alter gelten alle weiblichen Patienten mit Ausnahme derer, die sich einer Hysterektomie oder Tubenligatur unterzogen haben oder die seit mindestens 1 Jahr in der Menopause sind. 11. Schwangere oder stillende Patienten sowie Patienten, die eine Schwangerschaft im Verlauf der Studie oder im Zeitraum bis 3 Monaten danach planen. 12. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 12 Wochen vor Screening. 13. Myokardinfarkt oder klinisch signifikante kardiale Dysfunktion innerhalb der letzten 12 Monate oder eine Herzerkrankung, die nach Meinung des Untersuchers ein Risiko für eine klinisch signifikante Arrhythmie darstellt. 14. Klinisch signifikante Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder eingeschränkte Leberfunktion zu Beginn der Studie bekannt. 15. Jede andere bedeutende Krankheit oder Störung, die nach Meinung des Untersuchers entweder den Patienten gefährden, die Ergebnissen der Studie oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinflussen kann.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 15 Studienzentren durchgeführt, 1 davon in Österreich, 14 in Tschechien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Phase A: Responderselektion, nachdem alle Patienten das Studienmedikament einfach verblindet über 4 Wochen erhalten haben (Alle Patienten erhalten Sativex®). Wash-out-Phase: Absetzen des Studienmedikaments über 1 bis 4 Wochen. Phase B: Vergleich der Effektstärke von Sativex® und Placebo im Hinblick auf die antispastische Wirksamkeit. Während der gesamten Studiendauer besteht für alle Patienten die Möglichkeit, die vorbestehende antispastische Medikation an medizinische Notwendigkeiten nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt anzupassen (Optimierung). Anpassungen werden dokumentiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sativex®: Wirkstoff: Tetrahydrocannabinol (THC) Cannabidiol (CBD) Applikationsweg: Anwendung in der Mundhöhle Dosierung: 100 Mikroliter Spray (entsprechend einem Sprühstoß) enthalten 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. Darreichungsform: Sprühflasche zur Anwendung in der Mundhöhle. Dosierung: maximal 12 Sprühstöße pro Tag **Placebo:** Inhaltstoff: Placebo Applikationsweg: Anwendung in der Mundhöhle Dosierung: 100 Mikroliter Spray (entsprechend einem Sprühstoß) enthält Ethanol wasserfrei : Propylenglykol (50:50) mit Farb- und Aromastoffen Darreichungsform: Sprühflasche zur Anwendung in der Mundhöhle Dosierung: maximal 12 Sprühstöße pro Tag
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkt:** • Responderanalyse: Prozentsatz der Patienten mit einer Verbesserung der Spastik von ≥30% (klinisch relevante Differenz [CID]) mittels 11-stufiger (0-10) Numerischer Rating-Skala nach 12 Behandlungswochen in Phase B (Visite 7). Vergleich zwischen Sativex® - und Placebo-Arm **Sekundäre Endpunkte:** • Prozentsatz der Patienten, die eine Verbesserung der Spastik mittels NRS von ≥30% • Prozentsatz der Patienten, die eine Verbesserung der Spastik mittels NNRS von ≥18% (Minimum klinisch wichtigen Unterschied (MCID) n • Veränderung des Ausgangswertes der Spastik NRS • Häufigkeit und Schwere der Spasmen (leicht, mittel, schwer) • Schlafstörungen mittels NRS • Modifizierte Ashworth-Skala (MAS) • Veränderung des Ausgangswertes der Expanded Disability Status Scale (EDSS) • Veränderung des Ausgangswertes der Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index) und Responderanalyse • Lebensqualität (SF-36) • Bewertung der von Patienten (SGIC) und Arzt (PGIC) beurteilten klinischen Veränderung (7-stufige kategorische Skalen) • Responderanalyse: Prozentsatz der Patienten, die nach 4, 8 und 12 Behandlungswochen eine Verbesserung der SGIC und PGIC in Phase B erzielen. • Schmerz auf der NRS (Änderung und Responderanalyse) • Veränderung des Ausgangswertes des 10 m-Gehtests • Änderungen der zugrundeliegenden antispastischer Standardtherapie während der gesamten Studiendauer • Sicherheit und Verträglichkeit von Sativex®
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	228 Patienten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Fallzahlberechnung liegt eine Differenz von 35% zwischen Sativex®- und Placeboarm zugrunde. Aus Daten von früheren, randomisierten Studien wurde geschlossen, dass sich am Ende der Phase B im Placebo-Arm eine Responderquote von 35%, im Sativex®-Arm von 70% (im Hinblick auf eine Verbesserung der Spastik um >30%) finden müsste. Somit ergab sich eine Fallzahl von 82 randomisierten, auswertbaren Patienten in Phase B (41 Patienten in jeder Behandlungsgruppe). Unter der Annahme, dass etwa 48% der Patienten in Phase A auf Sativex® ansprechen (20 % Verbesserung des NRS Wert) (basiert auf Daten aus vorherigen randomisierten Studien), und dass etwa 10 % der ursprünglichen Ansprechern in der Wash-Out Phase nicht auf die vorbehandelte NRS Werte zurückkehren, wird eine Fallzahl von insgesamt 228 Patienten geschätzt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse zur Bestätigung der Stichprobengrößen wurde geplant für den Zeitpunkt, wenn 75% der gesamten geplanten Patienten die Studie abgeschlossen haben. Die Interimsanalyse wurde vom Data Monitoring Committee durchgeführt. Die Analyse basierte auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt und wurde mit dem LOCF-Ansatz durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde geschlossen, dass die statistische Power für den primären Endpunkt über 90 % liegt. Anpassungen der Stichprobengröße wurden dementsprechend nicht vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde durch einen Statistiker von PCG Clinical Services generiert und wird bei PCG Clinical Services und GW bewahrt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es handelt sich um eine Blockrandomisierung (Blockgröße: 4).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studienmedikation wurde vom Hersteller GW Pharma (entblindet) gemäß Randomisierungsliste final verpackt und mit Pack-Nummern gekennzeichnet. Aus den Packnummern geht die Zuordnung zu Placebo oder Verum nicht hervor (verblindet). Die erstellte Randomisierungsliste wurde direkt GW zur Verfügung gestellt (Zentren, Sponsor und CRO nicht involviert). Die Zentren erhalten jeweils die Studienmedikation in Blöcken von 4, jeweils die niedrigste Pack- Nummer wird dem nächsten Patienten am Zentrum ausgegeben (aus der Packnummer ist nicht die Zuordnung zu Placebo oder Verum zu erkennen (verblindet).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Die Randomisierungsliste wurde von einem Statistiker von PCG (PharmaConsulting Group) erstellt, der nicht in die Auswertung/Analyse der Studie involviert ist (s. o.). Die Patienten werden von dem Prüfarzt in die Studie aufgenommen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studie ist doppel-blind, weder Studienzentrum, Patient oder Sponsor / CRO kennt die Zuordnung zu Verum oder Placebo bis zur Entblindung der Studie nach Datenbankschluss am Ende der Studie.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	In Phase A werden die Probanden einfach verblindet, d. h. sie wissen nicht, ob sie mit Placebo oder Sativex® behandelt werden. Die Studienärzte wissen, dass in Phase A nur Verum zum Einsatz kommt. Phase B ist doppelt verblindet. Die Studienmedikation (IMP) (Sativex® und Placebo) sieht identisch aus und befindet sich in identischen Packungen für jede Behandlungsperiode. IMP-Packungen für die Phase A werden anders als die von Phase B nummeriert. IMPs werden mit folgenden Angaben etikettiert: • Protokollnummer (Testcode) • Darreichungsform: oromucosal Spray • Packung Identifikationsnummer • "Nur zur Verwendung für klinische Studie“, Legende: "Außerhalb der Reichweite und Sichtweite von Kindern" • Verfallsdatum
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	s. Item 11a
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des primären Endpunkts wird innerhalb der Intention-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Analyse innerhalb der Per-Protokoll (PP)-Population wird durchgeführt, um die Robustheit des Modells zu unterstützen. Auch alle anderen Wirksamkeitsvariablen werden sowohl für die ITT- als auch die PP-Population analysiert. Sicherheitsdaten werden auf Basis der Safety Population analysiert. Die primäre Wirksamkeitsvariable wird unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Dafür werden Ausgangswert als Kovariate und Behandlungsgruppe als Faktor verwendet. Fehlende Daten werden durch die LOCF (last observation carried forward)-Methode ergänzt und für die Sensitivitätsanalyse das GLMM (Generalized Linear Mixed Models) Modell und die GLIMMIX SAS Prozedur für binäre Daten verwendet. Alle sekundären, kontinuierlichen Wirksamkeitsvariablen werden durch das MMRM (means of mixed model for repeated measures) analysiert. Die sekundären binären Wirksamkeitsvariablen werden auch mit GLMM analysiert. Alle sekundären Variablen oder andere Ergebnisse mit nur einer vorhandenen Messung werden durch einen Observed Cases Approach analysiert. Die Korrelation zwischen Patienten wird durch das unstrukturierte Kovarianzmatrix-Modell analysiert. Die Kenward-Roger Approximation wird verwendet um die Freiheitsgrade zu schätzen. Wenn das Modell nicht konvergiert, wird die Maximum-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Likelihood-Methode verwendet. Die kontinuierlichen Variablen werden mittels der Methode der kleinsten Quadratmittelwert (LS-Mean) zusammen mit ihren Standardfehler (SE) und 95% Konfidenzintervall geschätzt. Der p-Wert entspricht der Differenz zwischen Behandlungsgruppen .Die binären Variablen werden als Odds Ratio oder als Relatives Risiko ermittelt. In allen statistischen Tests ist das Signifikanzniveau, zu dem getestet wird, mit α = 5% festgelegt. Die Ergebnisse der Sicherheitsdaten werden mit Hilfe der deskriptiven Statistik über die Zeit nach Behandlungsgruppen zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter waren geplant. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten > 65 Jahre in der Studie wurden letztendlich nur Subgruppenanalysen nach Geschlecht durchgeführt (s. Item 3, Amendment #3).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 106 Patienten wurde für die randomisierte Studienphase B randomisiert, davon Sativex®-Gruppe: 53 Patienten Placebo-Gruppe: 53 Patienten b) Tatsächlich die geplante Studienmedikation erhalten haben Sativex®-Gruppe: 53 Patienten Placebo-Gruppe: 53 Patienten c) In der Analyse des primären Zielkriterium berücksichtigt wurden Sativex®-Gruppe: 53 Patienten Placebo-Gruppe: 53 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sativex®-Gruppe** 50 Patienten haben die Behandlung planmäßig beendet, 3 Patienten haben die Behandlung abgebrochen. Alle 3 Patienten haben ihre Einverständniserklärung zurückgezogen. **Placebo-Gruppe** 46 Patienten haben die Behandlung planmäßig beendet, 7 Patienten haben die Behandlung abgebrochen. 4, Patienten haben die Einverständniserklärung zurückgezogen, 1 Patienten hatte eine Protokollverletzung, 1 Patient beendete die Behandlung auf Entscheidung des Arztes hin und ein Patient hatte einen anderen, nicht näher spezifizierten Grund.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und	Erstes Screening des ersten Patienten: April 2016 Letzte Visite des letzten Patienten: Mai 2017

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde dem Studienplan entsprechend beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

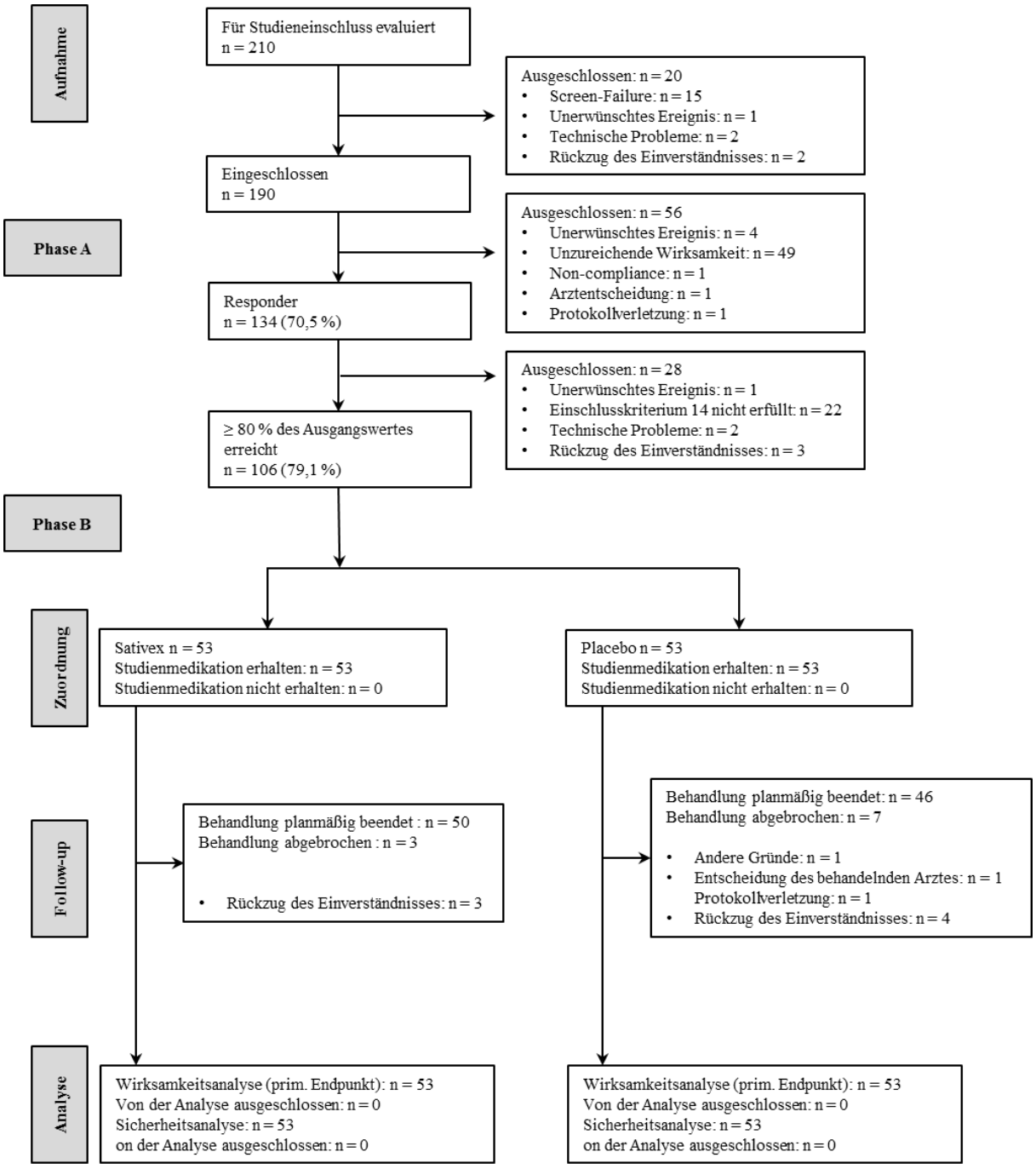


Abbildung 4-38: Flow-Chart der Studie SAVANT

Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWSP0604

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Zielsetzung:** Vergleich der Wirksamkeit von GW-1000-02 (Sativex® synonym: Sativex® Spray zur Veränderung in der Mundhöhle) gegenüber Placebo auf die Verbesserung der Spastik bei Patienten mit MS, die auf GW-1000-02 positiv ansprechen (Responder). **Sekundäre Zielsetzungen:** Die Evaluierung der Wirkung von GW-1000-02 im Vergleich zu Placebo auf: 1. Sekundäre Parameter der Spastik. 2. Funktionale Parameter der Spastik. Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von GW-1000-02. In der Phase A (Verum Run-in Phase) wurde keine statistische Hypothese getestet. In der Phase B (randomisierte Parallelgruppenphase) wurde die Nullhypothese getestet, dass kein Behandlungsgruppenunterschied in der durchschnittlichen NRS Beurteilung der Spastik besteht. Bei einem p-Wert von unter 0,05 wurde statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede angenommen und die Nullhypothese wurde verworfen und die Alternativhypothese angenommen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelt-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallelgruppierte Studie mit einer einarmigen, einfach verblindeten Verum Run-in Phase. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu GW-1000-02 oder Placebo randomisiert. Run-in Phase A diente zur Identifizierung von Respondern auf GW-1000-02 und war einarmig, einfach verblindet über 4 Wochen. Phase B war doppelt-blind, Placebo-kontrolliert, 1:1 randomisiert in Parallelgruppen über 12 Wochen in Respondern aus Phase A.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das initiale Studienprotokoll wurde dahingehend geändert, dass als Baseline-Werte für die Auswertung nicht mehr die Werte zu Beginn der Phase A genutzt wurden, sondern die Werte zu Beginn der Phase B (Ende Phase A). Dies geschah, damit die Analysen besser auf die Testhypothese zutrafen und der Baselinewert näher am Zeitpunkt der Randomisierung lag zur Präzision der Schätzung in der Analyse. Entsprechend musste die Fallzahl angepasst werden. Das ursprüngliche Protokoll ermöglichte nur den Einschluss von ambulanten Patienten. Dies wurde geändert, wonach auch nicht ambulante Patienten eingeschlossen werden konnten, wodurch das zukünftig angenommene klinische Einsatzgebiet von GW-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1000-02 besser wiedergegeben werden sollte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Inhaltlich relevante Einschlusskriterien: • Männlich oder weiblich, über 18 Jahre alt. • Stabiler MS-Krankheitsverlauf über mindestens 3 Monate vor Studienstart. • Bestehende Multiple Sklerose seit mindestens 6 Monaten. • Moderate Spastik von mindestens 4 Punkten auf der 11-stufigen NRS für den Schweregrad der Spastik. • Bestehende, nicht angemessene, mit derzeitiger medikamentöser Therapie behandelte Spastik seit mindestens 3 Monaten, die nach Voraussicht über die Zeit der Studie stabil bleibt. • Patienten mussten entweder aktuell auf eine antispastische Medikation regulär eingestellt sein oder zuvor ein Medikament nicht toleriert und abgebrochen haben. • Stabiles Behandlungsregime: Wenn ein Patient eine verlaufsmodifizierende Therapie zur Behandlung der MS erhält, muss diese mindestens 3 Monate stabil sein. • Stabiles Behandlungsregime mit Disease Modifying Drugs über mindestens 3 Monate und die Bereitschaft, diese im Studienverlauf fortzusetzen. • Patient hatte in der Verum Run-in Phase mindestens 20 % Rückgang des NRS Scores der Spastik gezeigt, um randomisiert werden zu können. • Patient musste in der Run-in Phase vollständig compliant gewesen sein mit der geforderten Dokumentation des Schweregrades der Spastik auf der NRS. • Keine Begleiterkrankungen mit Symptomen von Spastik. • Kein Konsum von Cannabis oder Cannabinoid Medikamenten oder Acomplia® mindestens 30 Tage vor Studienbeginn. • Keine Krankheitsgeschichte von Schizophrenie, anderen psychotischen Erkrankungen, schweren Persönlichkeitsstörungen oder anderen signifikanten psychischen Erkrankungen außer Depression, die mit der MS-Erkrankung in Verbindung stehen. • Kein Alkohol- oder Drogenmissbrauch. • Keine schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt oder Herzfunktionsstörungen in den vergangenen 12 Monaten. • Keine Krankheitsgeschichte von nicht gut eingestellter Epilepsie oder wiederkehrenden Krämpfen. • Keine signifikante Nieren- oder Leberinsuffizienz. • Keine Behandlung mit Botulinum Toxin.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Im Laufe der Studie können die Ärzte alle anderen Begleitmedikationen oder Behandlungen als notwendig erachten, um eine angemessene unterstützende Behandlung zu verschreiben. Allerdings sollte keine Begleitmedikation verschrieben werden, die nach Ansicht des Arztes den primären Endpunkt (d. h. Spastik) beeinflussen könnte oder ihre Dosierung ändern, sofern es die medizinische Situation erfordert.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: GW Pharma Ltd.; 52 Studienzentren (18 Zentren in UK, 11 Zentren in Spanien, 10 Zentren in Polen, 8 Zentren in Tschechien, 5 Zentren in Italien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Phase A:** GW-1000-02 (Sativex®): Bestandteile: THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) als Extrakt von Cannabis sativa L., mit Pfefferminzöl, 0,05 % (v/v), in Ethanol:Propylenglycol (50:50). Applikation in Sprühstößen, jeder Hub setzt 100 µl (THC 2,7 mg und CBD 2,5 mg) frei. **Phase B:** Gruppe: GW-1000-02 (Sativex®): Bestandteile: THC (27 mg/ml)/CBD (25 mg/ml) als Extrakt von Cannabis sativa L., mit Pfefferminzöl, 0,05 % (v/v), in Ethanol:Propyleneglycol (50:50). Applikation in Hüben, jeder Hub setzt 100 µl (THC 2,7 mg und CBD 2,5 mg) frei. Gruppe: Placebo: Bestandteile: Pfefferminzöl , 0.05% (v/v), Chinolingelb, 0,005 % (w/v), sunset yellow, 0,0025 % (w/v), in Ethanol:Propylenglycol (50:50). Applikation in Hüben, jeder Hub setzt 100 µl Flüssigkeit frei. Die Studienmedikation sollte individuell selbst dosiert werden mit einer maximalen Anzahl an Sprühstöße von 12 pro Tag.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** Die primäre Messung der Wirksamkeit erfolgte als tägliche Beurteilung des Grades der Spastik auf der 11-stufigen NRS im Patiententagebuch über das IVRS System. Der primäre Endpunkt Grad der Spastik wurde auf der 11-stufigen NRS-Skala dokumentiert und als Durchschnitt der letzten 7 Tage ausgewertet. **Die sekundären Wirksamkeitsmessungen waren:** • Anteil der Patienten mit Verbesserung des Grades der Spastik um mindestens 30 % und mindestens 50 % auf der 11-stufigen NRS, • Anzahl der Spasmen pro Tag, • Beurteilung der Schlafbeeinträchtigung (11-stufige NRS), • 10 m-Gehtest, • Barthel-Index (Aktivitäten des täglichen Lebens, ADL), • Beurteilung der globalen klinischen Veränderung durch Patienten, die betreuende Person und den Arzt (SGIC,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CGIC, PGIC) **Tertiäre Parameter:** • Lebensqualität EQ-5D VAS und SF-36, • Nebenwirkungen Die regelmäßige Überprüfung der Studienzentren erfolgte durch GW Clinical Department. Clinical Research Associates (CRAs) waren verantwortlich für die Überprüfung der Protokolladhärenz, Einhaltung von ICH GCP und Datenvollständigkeit und –richtigkeit. Die original CRFs und andere essentielle Dokumente wurden zu GW gesendet. Vor Studienbeginn wurden Investigator Meetings durch GW durchgeführt. Ein Training erfolgte hinsichtlich Studienprotokoll, Studienprozeduren, Arzneimittelsicherheitsberichtung, ICH GCP und EU Directives CRF. Die Laboruntersuchungen wurden in einem Zentrallabor durchgeführt. Die CRF Daten wurden in eine elektronische Datenbank übertragen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf Basis der primären Variable (Änderung der Beurteilung des Grades der Spastik auf der 11-stufigen NRS) kalkuliert. Basierend auf den bisherigen Studienergebnissen wurde von einer Gruppendifferenz von mindestens 0,75 bei einer SD von 1,6 ausgegangen. Unter diesen Annahmen war auf dem 5 % Niveau bei einer Power von 90 % eine Fallzahl von 194 Patienten (97 in jeder Gruppe) erforderlich, um in Phase B diesen Unterschied von 0,75 zu erkennen. Unter der Annahme von 20 % ungeeigneter Patienten mussten 244 Patienten (122 in jeder Gruppe) randomisiert werden. Zusätzlich wurde von einer Responderrate von 50 % in der Verum Run-in Phase A ausgegangen, so dass von 488 Patienten ausgegangen wurde, die in Phase A in die Studie aufgenommen werden mussten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde vor Studienbeginn computer-basiert durch einen unabhängigen Statistiker erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde 1:1 als Blockrandomisierung durchgeführt, balanciert und stratifiziert nach Zentren.
9	Randomisierung, Geheimhaltung	Die Studienmedikation war vorkonfektioniert und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	gekennzeichnet mit der Patientennummer. Die Nummern wurden den Patienten gemäß IVRS zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung durch IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Phase A: Patienten b) Phase B: Patienten und Behandler c) keine weiteren Personen außer Patienten und Behandler Verblindung: Die Studienmedikation wurde in 5,5 ml Typ I Braunglasfläschchen bereitgestellt, gekennzeichnet mit dem Namen von GW, dem Studiencode, der Patientennummer, Visitennummer, Referenznummer und Verfallsdatum.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo und Verum wurden beide als Spray mit gleicher Färbung verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Ergebnisse aus der Run-in-Phase A wurden mittels deskriptiver Methoden statistisch ausgewertet. Die Auswertung der Phase B erfolgte mittels der im folgenden beschriebenen statistischen Methoden. Die Analyse aller Wirksamkeitsendpunkte (primärer, sekundäre und tertiäre) wurden mit der intention-to-treat (ITT) Population durchgeführt. Alle statistischen Gruppenvergleiche wurden auf dem 5 % Signifikanzniveau durchgeführt. Multiple Vergleiche wurden zum Testen der Hypothese für den primären Endpunkt nicht durchgeführt. Alle Endpunkte wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik dargestellt (n, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum oder absolute und relative Häufigkeit). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, Änderung in der Spastiksbeurteilung (Durchschnitt der letzten 7 Tage) auf der 11-stufigen NRS, wurde in einem ANCOVA Modell getestet. Das Modell enthielt Behandlungsgruppe, Land und Ambulanzenstatus (ja/nein) als Hauptfaktoren sowie den Baseline Wert als Kovariante. Für die Anzahl Responder (≥ 30 % und ≥ 50 % Verbesserung der NRS Beurteilung der Spastik) wurden Odds ratios inklusive 95 %-CI dargestellt. Die Anzahl Spasmen pro Tag wurde mit demselben ANCOVA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Modell analysiert wie der primäre Endpunkt. Die Schlafqualität wurde als Gruppendifferenz der Veränderung mit dem dazu gehörigen 95 % CI dargestellt und mit demselben ANCOVA Modell analysiert wie der primäre Endpunkt. Der 10m-Gehtest und der Barthel Index wurden mit einem ANCOVA Modell untersucht. Das Modell enthielt Behandlungsgruppe, Zentrum und Status der Gehfähigkeit (ja/nein) als Hauptfaktoren sowie den Baseline NRS-Wert als Kovariate. Für den Gesamteindruck der klinischen Veränderung durch Patient, betreuende Person und Arzt (auf jeweils 7-stufiger Skala) wurden die zwei Behandlungsgruppen mittels ordinaler logistischer Regression verglichen. EQ-5D VAS und SF-36 Scores wurden als Gruppendifferenz der Veränderung mit dem dazugehörigen 95 %-CI dargestellt und mit demselben ANCOVA Modell analysiert wie der primäre Endpunkt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	NA
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Phase B: (Responder aus Phase A) a) Sativex® (GW-1000-02): n = 124 Placebo: n = 117 b) Sativex® (GW-1000-02): n = 124 Placebo: n = 117 c) Sativex® (GW-1000-02): n = 124 Placebo: n = 117
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart unten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	01/2008 – 01/2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

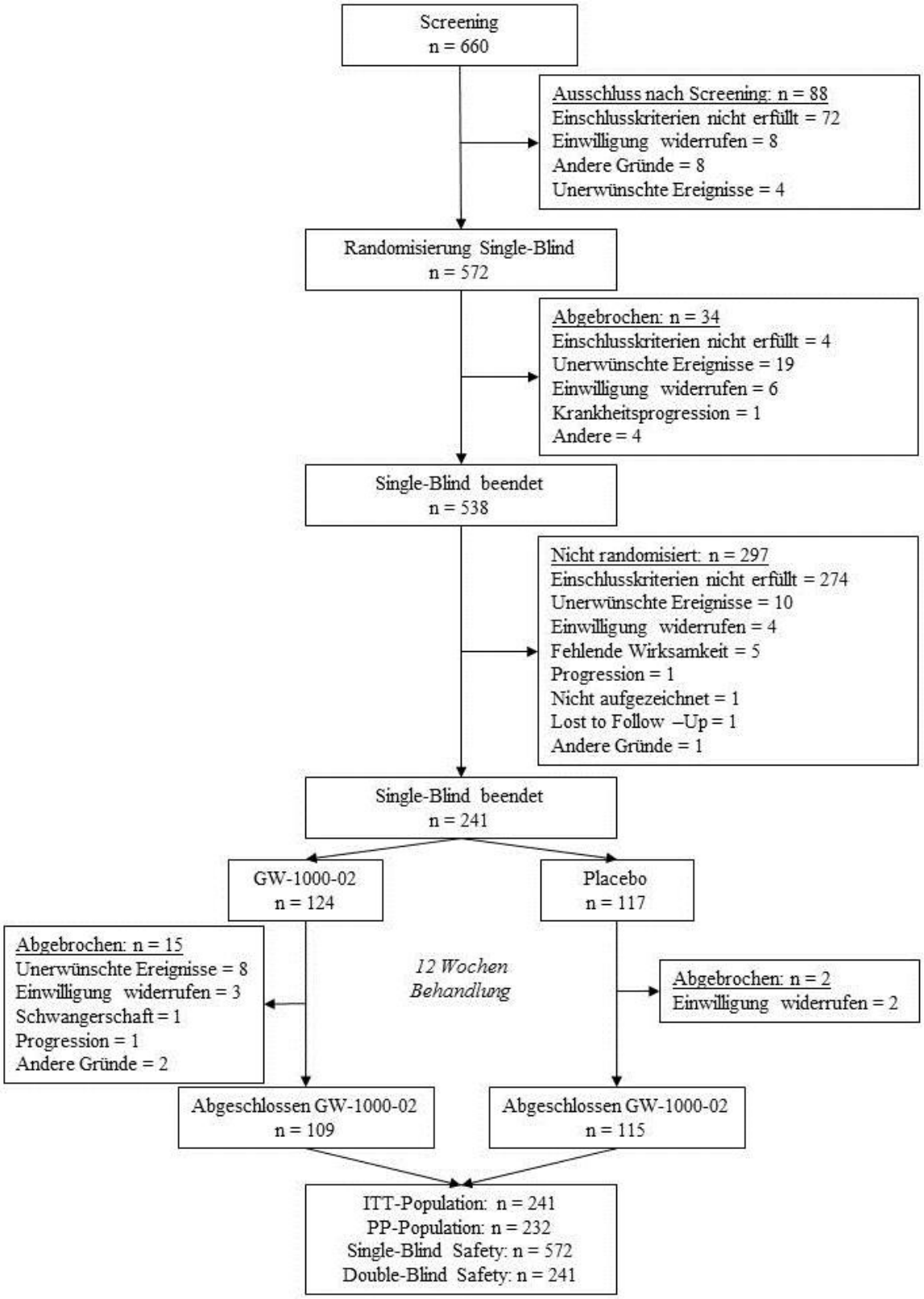


Abbildung 4-39: Flow-Chart der Studie GWSP0604

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAVANT

Studie: SAVANT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll und Anhängen	CSR SAVANT

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet, eine adäquate Geheimhaltung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Das Placebo-Spray entsprach in Aussehen und Geschmack der Prüfintervention Sativex®.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet, eine adäquate Geheimhaltung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Das Placebo-Spray entsprach in Aussehen und Geschmack der Prüfintervention Sativex®.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie SAVANT als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt gehalten.
Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Einflussfaktoren.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (NRS-Responder)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Anzahl und Schwere der Spasmen pro Tag

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Modified Ashworth Scale

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Validität der MAS als Endpunkt in klinischen Studien zur Erfassung der Funktionseinschränkungen durch Spastik ist jedoch unklar, so dass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Validität des Endpunktes „Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)“ ist unklar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert. Eine formale Validierung der NRS zur Erhebung der Schlafunterbrechung durch Spastik bei MS-Patienten liegt jedoch nicht vor, so dass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Schmerz aufgrund von Spastik (NRS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Trotz der hohen Relevanz und der gängigen Anwendung bei MS-Patienten, konnte keine Validierungsstudie explizit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS identifiziert werden. Das beobachtete Ergebnis wird nicht nur von der Spastik, sondern auch der zugrundeliegenden, die Mobilität betreffenden Behinderung des individuellen MS-Patienten beeinflusst. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Validität des Endpunktes für das vorliegende Anwendungsgebiet ist unklar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Barthel-Index handelt es sich um eine etablierte Messmethode, die auch bei MS-Patienten zum Einsatz kommt. Nach Einschätzung des G-BA im Jahre 2012 ist die Validität des Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch unklar. Es liegen keine aktuellen Validierungsstudien (Stand: März 2018) speziell bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS vor, weswegen eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesamteindruck der klinischen Veränderung beurteilt durch den Patienten (SGIC)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Gesamteindruck der klinischen Veränderung beurteilt durch den Arzt (PGIC)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der behandelnden Ärzte liefert wertvolle Einschätzung zum Gesundheitszustand des Patienten. Allerdings handelt es sich nicht um eine Bewertung nach vorgegebenen objektiven Kriterien oder um eine Selbsteinschätzung der Patienten. Dementsprechend können nur Aussagen niedriger Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert. Allerdings liegen sonstige (endpunktspezifische) Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können (s. oben)

Endpunkt: Mittlere Änderung des EDSS-Wertes

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es fehlt eine formale Validierung der EDSS-Skala. Eine Schwäche ist z. B. die niedrige Intra- und Interobserver-Realibilität. Die Skala ist nicht sensitiv, Spastik-bedingte Veränderungen zu erfassen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert. Die Validität ist nicht nachgewiesen, die Relevanz der Skala für das vorliegende Anwendungsgebiet ist unklar.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

Sicherheit und Verträglichkeit wurde in der Studie SAVANT entsprechend anerkannter Kriterien erhoben (Kodierung nach MedDRA) und operationalisiert als:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten

Spezifische unerwünschte Ereignisse sind zusätzlich deskriptiv dargestellt.
Grundsätzlich liegen den Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit demnach die gleichen Erhebungen zugrunde, die folglich den gleichen verzerrenden Aspekten unterworfen sind. Sollte die im Folgenden vorgenommene Einstufung der Verzerrungspotenziale für einzelne Operationalisierungen abweichen, wird im Kommentar darauf Bezug genommen.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verblindet. Die Randomisierungssequenz wurde verdeckt gehalten. Die Sativex®-Studienmedikation und die entsprechenden Placebo-Sprays entsprachen sich in der Zusammensetzung mit Ausnahme der aktiven Wirkstoffkomponente.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde entsprechend der Planung im statistischen Analyseplan ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWSP0604

Studie: GWSP0604

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll	GWSP0604
Publikation der Studienergebnisse	Novotna 2011 und Haupts 2016

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studie GWSP0604 auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war nicht bekannt. Weiterhin gibt es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Verzerrungspotenzial erhöhende Einflussfaktoren.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Schwere der Spastik (Responder) auf der NRS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert.

Endpunkt: Absolute Veränderung des Grades der Spastik auf der NRS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert.

Endpunkt: Anzahl der Spasmen pro Tag

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert.

Endpunkt: Modified Ashworth Scale (MAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Validität der MAS als Endpunkt in klinischen Studien zur Erfassung der Funktionseinschränkungen durch Spastik ist jedoch unklar, so dass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert. Eine formale Validierung der NRS zur Erhebung der Schlafunterbrechung durch Spastik bei MS-Patienten liegt jedoch nicht vor, so dass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Absolute Veränderung des Motricity Index

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert.

Endpunkt: Gehgeschwindigkeit (10 m-Gehtest)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Trotz der hohen Relevanz und der gängigen Anwendung bei MS-Patienten, konnte keine Validierungsstudie explizit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS identifiziert werden. Das beobachtete Ergebnis wird nicht nur von der Spastik, sondern auch der zugrundeliegenden, die Mobilität betreffenden Behinderung des individuellen MS-Patienten beeinflusst. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Barthel-Index handelt es sich um eine etablierte Messmethode, die auch bei MS-Patienten zum Einsatz kommt. Nach Einschätzung des G-BA im Jahre 2012 ist die Validität des Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch unklar. Es liegen keine aktuellen Validierungsstudien (Stand: März 2018) speziell bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS vor, weswegen eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesamteindruck der klinischen Änderung durch den Patienten (SGIC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert.

Endpunkt: Gesamteindruck der klinischen Änderung durch die betreuende Person (CGIC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wird als hoch eingestuft, weil es sich um eine subjektive Bewertung einer dritten Person handelt, die auch keine weiteren Konsequenzen für die weitere Therapie der Patienten hat. Der Endpunkt wird lediglich ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkt: Gesamteindruck der klinischen Änderung durch den Arzt (PGIC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Einschätzung des Arztes hat Konsequenzen für die weitere Therapie der Patienten und ist deswegen von unmittelbarer Patientenrelevanz, allerdings wurden den Ärzten keine objektiven Kriterien zur Einschätzung vorgegeben, so dass eine subjektive Komponente enthalten ist, die eine Verzerrung des Ergebnisses nicht ausschließen lässt.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert.

Endpunkt: Lebensqualität (SF-36)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

Sicherheit und Verträglichkeit wurde in der Studie SAVANT entsprechend anerkannter Kriterien erhoben (Kodierung nach MedDRA) und operationalisiert als:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten

Spezifische unerwünschte Ereignisse sind zusätzlich deskriptiv dargestellt.

Grundsätzlich liegen den Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit demnach die gleichen Erhebungen zugrunde, die folglich den gleichen verzerrenden Aspekten unterworfen sind. Sollte die im Folgenden vorgenommene Einstufung der Verzerrungspotenziale für einzelne Operationalisierungen abweichen, wird im Kommentar darauf Bezug genommen.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch GW Pharma vorgenommen. Die Identität der auf einzelne Studienpatienten zugeordnet IMP behielt GW. Eine Behandlungszuweisung wurde nur dann entblindet, wenn die Kenntnis über die Behandlung ausschlaggebend war, eine Entscheidung über die medizinische Behandlung des Patienten zu treffen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie GWSP0604 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde entsprechend der im Studienplan vordefinierten Analyse ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekt identifiziert.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: