

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*THC/CBD (Sativex<sup>®</sup> Spray zur Anwendung in der  
Mundhöhle)*

Almirall Hermal GmbH

### **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.12.2011

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CB	Cannabinoid-Rezeptor
CBD	Cannbidiol
CI	Konfidenzintervall
EQ-5D	EQ-5D Fragebogen (3 level version)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
OR	Odds ratio
NRS	Numerische Rating Skala
RCT	Randomized Controlled Trial
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 0 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Almirall Hermal GmbH
<b>Anschrift:</b>	Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Name:</b>	Dr. Silvia Sickold
<b>Position:</b>	Head of Market Access
<b>Adresse:</b>	Almirall Hermal GmbH Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek
<b>Telefon:</b>	040-72704-250
<b>Fax:</b>	040-72704-224
<b>E-Mail:</b>	silvia.sickold@almirall.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	GW Pharma Ltd.
<b>Anschrift:</b>	Porton Down Science Park Salisbury Wiltshire SP4 0JQ, UK

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (THC/CBD)
<b>Markenname:</b>	Sativex <sup>®</sup> Spray zur Anwendung in der Mundhöhle
<b>ATC-Code:</b>	N02BG10

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

Sativex<sup>®</sup> wirkt über eine Stimulation endogener Cannabinoid (CB)-Rezeptoren und über andere Systeme, wie z.B. die Vanilloidrezeptoren. Der Wirkmechanismus wird als „Modulation des Endocannabinoid-Systems“ beschrieben. Cannabinoide regulieren über einen negativen Feedback-Mechanismus die Übertragung unterschiedlicher Neurotransmitter und sind somit an vielen Prozessen im Körper beteiligt.

Die Cannabinoide THC und CBD haben sowohl hemmende als auch erregende Wirkungen auf viele neurologische Systeme. THC bindet an die Cannabinoid-Rezeptoren und hat neben analgetischen und antiemetischen Wirkungen auch einen psychotropen Effekt, der den klinischen Gebrauch bisher eingeschränkt hat. Dieser Effekt kann durch den Einsatz von Phytocannabinoiden mit antipsychotroper Wirkung wie CBD verringert werden. CBD weist verschiedene pharmakologische Wirkungen auf. Sie reichen von antipsychotrop, analgetisch, antikonvulsiv und anxiolytisch bis hin zu antioxidativ und neuroprotektiv und sind so hochattraktive therapeutische Entitäten für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten wie MS.

Die beiden Cannabinoide THC und CBD verhalten sich synergistisch in ihren Wirkungen. So verstärken zum Beispiel die in Sativex<sup>®</sup> enthaltenen Cannabinoide THC und CBD ihre analgetischen Wirkungen auf die Muskulatur. Weil CBD die bekannten Wirkungen des THC antagonisiert, kann eine höhere Dosis von THC verabreicht werden und somit ein höherer Nutzen der positiven Eigenschaften ermöglicht werden.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Sativex <sup>®</sup> wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.	18.05.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der Spastik bei MS oder neurologischen Grunderkrankungen	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die individuelle Vortherapie der Patienten angesehen, die unter Sativex <sup>®</sup> fortzuführen ist.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Der G-BA hat für die angegebene Anwendungstherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet Spastik bei Multipler Sklerose ist die optimierte Standardtherapie mit [...] Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind [...]. Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschieden orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.“

Nach dem G-BA-Gespräch erfolgte aufgrund der Präzisierung des Zulassungstextes eine Änderung der Fachinformation, die zu einer Anpassung der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie geführt hat. Sativex<sup>®</sup> ist tatsächlich mit folgender Indikation zugelassen ist:

„Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, die nicht angemessen auf **eine andere** anti-spastische

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher entsprechend angepasst und definiert als die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen anti-spastischen Therapie. Die Vortherapie ergibt sich aus der Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die vorliegende Indikation zugelassen sind.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im direkten Vergleich zur Therapiefortsetzung ohne die Wirkstoffkombination THC:CBD 1:1 zeigt die Zusatztherapie unter THC:CBD 1:1 in allen beurteilten RCT eine deutlichere Verbesserung der Spastik auf der 11-stufigen NRS bzw. VAS. In drei von vier Studien war die Mittelwertdifferenz im Vergleich zur Therapiefortsetzung ohne THC:CBD 1:1 statistisch signifikant zugunsten der Zusatztherapie mit THC:CBD 1:1. Die Meta-Analyse dieses Endpunkts aus den drei vergleichbaren Studien zeigte mit einer OR von -0,24 einen statistischen Vorteil von THC:CBD 1:1 gegenüber Placebo.

Der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung ist unter Zusatzbehandlung mit THC:CBD 1:1 in allen Studien höher und für die Studien GWMS0001, GWMS0106 und GWSP0604 bei den Patienten mit einer Verbesserung der Schwere der Spastik mit mindestens 30 % statistisch signifikant. Eine Meta-Analyse aus den Ergebnissen von drei RCT ergab eine OR von 2,30 zugunsten von THC:CBD 1:1. In der Studie GWSP0604 betrug die OR bei einer 30 %igen Verbesserung auf der NRS zur Vergleichsgruppe 2,73 zugunsten von Sativex<sup>®</sup> und war statistisch signifikant.

Die durchschnittliche Anzahl der Spastiken war in der Responderstudie GWSP0604 um durchschnittlich -2,53 Spastiken pro Tag signifikant geringer unter Sativex<sup>®</sup> gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Schlafqualität zeigte sich ebenfalls stärker verbessert unter der Zusatzbehandlung mit THC:CBD 1:1. In der Studie GWSP0604 betrug die Differenz -0,88 zugunsten von THC:CBD 1:1 und war statistisch signifikant.

Der Gesundheitszustand zeigte sich in zwei Studien zwischen den Vergleichsgruppen nur wenig verändert. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung des 100 mm VAS-Werts betrug 1,42 und 1,24 zugunsten von THC:CBD 1:1.

Die Globalbeurteilung der klinischen Veränderung durch verschiedene Personen (Patient, betreuende Person, behandelnder Arzt) zeigte für Patienten in der zugelassenen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Indikationsstellung für Sativex<sup>®</sup>, eine konsistente, statistisch signifikante Verbesserung unter der Zusatzbehandlung mit THC:CBD 1:1.

Der Barthel Index als Maß für die Aktivitäten des täglichen Lebens war unter der Zusatzbehandlung mit THC:CBD 1:1 vergleichsweise besser. Unter Patienten Responderstudie GWSP0604 betrug die Differenz 1,84 zugunsten von Sativex<sup>®</sup> und war statistisch signifikant.

Die Gehfähigkeit (10 m-Gehstreckentest) unter der Zusatzbehandlung mit THC:CBD 1:1 war vergleichsweise besser. Unter Patienten mit der zugelassenen Indikationsstellung für Sativex<sup>®</sup> (Studie GWSP0604) betrug die Differenz -3,34 s zugunsten von THC:CBD 1:1. Die Differenz war mit 0,092 m/s für den Studienarm THC:CBD 1:1 deutlich über der klinischen Relevanz von 0,05 m/s.

Die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigt eine geringe Anzahl von Patienten mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation in allen Studien. In einer Studie wurde unter Sativex<sup>®</sup> keine und in zwei weiteren Studien jeweils nur von einem Patient berichtet (Placebo 0).

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Aus den gezeigten und analysierten patientenrelevanten Endpunkten lässt sich eine wesentliche Abschwächung schwerwiegender funktioneller Symptome wie z.B. der Spastik (primärer Endpunkt) sowie die Verbesserung in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index, sekundärer Endpunkt) beobachten. Dieses Ergebnis wird unterstützt durch die verbesserte Globalbeurteilung der Veränderung der funktionalen Möglichkeiten durch den Arzt. Nach §5 (7) Nr. 2 des 5. Kapitels der VerfO wurde gegenüber der Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome gezeigt, so dass ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt. Dieser wurde anhand von zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten belegt.

Der Zusatznutzen der Zusatztherapie mit Sativex<sup>®</sup> Spray zur Anwendung in der Mundhöhle von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen, ist beträchtlich. Er zeigt sich in einer statistisch signifikant höheren Anzahl an Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung ihres Grades der Spastik anhand der NRS erfahren sowie in einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Rückgang der durchschnittlichen Anzahl von Spastiken pro Tag bei diesen Patienten. Patienten zeigen unter THC:CBD 1:1 zudem im Gruppenvergleich eine statistisch signifikant Verbesserung der Schlafqualität sowie eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Barthel Index als Maß für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie eine größere Verbesserung in ihrer Gehfähigkeit. Entsprechend wurde die Zusatzbehandlung mit THC:CBD 1:1 im Vergleich statistisch signifikant global um mindestens eine Kategorie besser durch die Patienten selbst, als auch durch die betreuenden Personen und behandelnden Ärzte beurteilt.

Die Ergebnisse aller der dem Dossier zur Zusatznutzenbewertung zugrunde liegenden RCT zeigen einen Vorteil der Zusatztherapie mit Sativex<sup>®</sup>, basierend auf den dargestellten patientenrelevanten Endpunkten. Eine im Gruppenvergleich klinisch relevante Verbesserung in der THC:CBD 1:1 Behandlungsgruppe war für alle betrachteten Studienpopulationen feststellbar. In den Studien mit Patientenpopulationen, die der zugelassenen Indikation von Sativex<sup>®</sup> entsprachen (Studien GWSP0604 und ARA2009) war der Effekt der Zusatztherapie mit THC:CBD 1:1 im Gruppenvergleich nochmals deutlicher ausgeprägt. In der für diese Population konfirmatorischen Studie (GWSP0604) war die Gruppendifferenz für den

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

primären Endpunkt, sowie für nahezu alle betrachteten sekundären Endpunkte statistisch signifikant auf dem 5 % Niveau. Unterstützend zeigten die explorative Studie ARA2009, die an Patientenpopulationen durchgeführt wurden, bereits anhand von sehr geringen Fallzahlen ähnlich deutliche Tendenz im Gruppenvergleich der betrachteten Endpunkte zugunsten der Zusatztherapie mit THC:CBD 1:1.

Der beträchtliche Zusatznutzen einer Zusatztherapie mit Sativex<sup>®</sup> ist in dem hier vorliegenden Dossier belegt. Die im Dossier als Resultat der systematischen Übersicht dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen einer Zusatztherapie mit Sativex<sup>®</sup> berücksichtigen Ergebnisse von fünf verschiedenen RCT und entsprechen so den Anforderungen des Evidenzlevels der Stufe 1.

Für die systematische Identifizierung der dem Dossier zugrunde liegenden Ergebnisse wurden öffentlich zugängliche Quellen zu klinischen Studien, Berichte zu klinischen Studien und Literaturdatenbanken wie im Dossier dargestellt, sowie die beim pharmazeutischen Hersteller verfügbaren Informationen zu relevanten klinischen Studien voll umfänglich berücksichtigt. Insofern liegt Ergebnisvollständigkeit vor. Hinweise auf ein relevantes Verzerrungspotential dieser RCT liegen nicht vor. Basierend auf der Ergebnisvollständigkeit der dargestellten Endpunkte, kann von der hinreichenden Sicherheit des dargestellten Zusatznutzens von Sativex<sup>®</sup> in der in Deutschland zugelassenen Anwendung ausgegangen werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens der Zusatztherapie mit Sativex<sup>®</sup> bei gemäß Zulassung für die Behandlung in Frage kommenden Patienten ist beträchtlich, da ein bisher nicht erreichter patientenrelevanter therapeutischer Zusatzeffekt erzielt wird. Unter Sativex<sup>®</sup> wird eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten erreicht, vor allem durch die unter THC:CBD 1:1 häufiger eintretende klinisch relevante Abnahme des Grads der Spastik sowie die deutliche Abnahme der durchschnittlichen Anzahl der Spastiken pro Tag. Mehr Patienten nehmen unter Zusatztherapie mit Sativex<sup>®</sup> insgesamt eine spürbare Linderung der Erkrankung wahr, was sowohl von den Patienten selbst als auch durch die den Patienten betreuenden oder behandelnden Personen berichtet wird.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Die Zielpopulation laut Fachinformation sind Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen (die sog. Responder). Allerdings gehören zu der „potentiellen Zielpopulation“ alle MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, also auch die sog. Non-Responder, die nicht auf die einmalige 4-wöchige Anfangstherapie ansprechen. Die hier erfolgte Abgrenzung zwischen „potentieller Zielpopulation“ und Zielpopulation laut Fachinformation wird im Folgenden mehrfach wieder aufgegriffen werden.

Unter den MS Patienten leiden circa 60 % an Spastiken. Von diesen Patienten leiden ungefähr die Hälfte an mittelschwerer oder schwerer Spastik. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei circa 80 % dieser Patienten die Symptome unter den derzeit vorhandenen Therapieoptionen nicht beherrscht sind. Es ist davon auszugehen, dass von diesen Patienten etwa 47,5 % auf eine Behandlung mit Sativex<sup>®</sup> ansprechen werden.

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

Für die aktuell gegen die Spastik bei der MS verfügbaren und eingesetzten Arzneimittel mangelt es an klinischer Evidenz zur Wirksamkeit. Eine Cochrane-Übersichtsarbeit zu verfügbaren Spastik-Therapien bei der MS kam zu dem Schluss, dass „die absolute und

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vergleichende Wirksamkeit der verfügbaren Spastik-Therapien nur wenig dokumentiert ist und keine Empfehlungen für die Verordnung gegeben werden können“. Darüber hinaus sind die derzeit verfügbaren Arzneimittel gegen Spastik mit zahlreichen klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Diese können die wirksame Anwendung begrenzen und die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen. Entscheidend aber ist, dass die Mehrzahl der Patienten mit Spastik derzeit nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

Die Wirkmechanismen der herkömmlichen Spastik-Therapien sind nur begrenzt in der Lage, eine wesentliche Linderung der Spastik-Symptome zu erzielen. Medizinische Bedürfnisse wie gezieltere Wirkung von Spastik, langfristige Wirksamkeit, Verringerung des Muskeltonus ohne Beeinträchtigung der Mobilität oder einfachere Handhabung für Betreuende können von Patienten mit MS und Spastik weiterhin nicht erfüllt werden. Eine Reihe dieser Bedürfnisse verbessert sich durch die Behandlung mit Sativex®. Die Bedarfslücke wird bei den Patienten geschlossen, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	21.800
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

Die Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind die sog. Responder, die auf die Therapie mit Sativex® mit einer erheblichen Verbesserung der mit Spastik verbundenen Symptomatik reagieren. Es handelt sich dabei um etwa 47,5 % der GKV-Patienten der Zielpopulation (Responder) aus Tabelle 3-2 und somit 10.355 Patienten.

Die Non-Responder sprechen nicht auf die Therapie mit Sativex® an. Für diese Patienten besteht kein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

Die weiteren Angaben zur Patientengruppen sind in Tabelle 1-10 dargestellt.

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.	Patienten, die auf eine 4wöchige Sativex® - Therapie ansprechen (Zielpopulation laut FI)	Beträchtlich	10.355
A	Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	Potentielle Zielpopulation vermindert um Zielpopulation lt. FI, die nach 4 wöchigem Anfangstherapieversuch wieder ausscheiden	Keinen	11.445

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen (Zielpopulation lt. FI)	6.072,42	62.879.909
A	Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben (potentielle Zielpopulation ohne Zielpopulation lt. FI)	766,59	8.773.623
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Kosten der Dauertherapie für die GKV Zielpopulation von 13.000			

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
71.653.532

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	GKV-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, bei denen die Symptome unter Therapie nicht beherrscht sind und die auf eine Therapieversuch mit Sativex® positiv ansprechen (Zielpopulation lt. FI)	6.072,42	62.879.909
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
* Kosten der Dauertherapie für die GKV Zielpopulation von 13.000				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
62.879.909

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	Fortführung der Vortherapie	GKV-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, bei denen die Symptome unter Therapie nicht beherrscht sind	325,75	7.101.350

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung mit Sativex<sup>®</sup> muss von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung mit dieser Patientengruppe begonnen und überwacht werden. Durch den Arzt sollte vor Beginn der Behandlung eine gründliche Einschätzung der Schwere von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen und des Ansprechens auf herkömmliche antispastische Medikamente erfolgen. Die tägliche Verabreichung von Sativex<sup>®</sup> ist nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die nicht ausreichend auf andere antispastische Medikamente angesprochen haben. Das Ansprechen des Patienten auf Sativex<sup>®</sup> sollte nach vier Wochen Behandlung überprüft werden. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während dieses Anfangstherapieversuchs

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beobachtet wird, sollte die Behandlung beendet werden. In den klinischen Studien wurde dies als eine Mindestverbesserung von 20 % von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen auf einer vom Patienten mitgeteilten Bewertungsskala von 0 - 10 definiert. Der Nutzen der Langzeitbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

Es wurden klinisch bedeutsame Änderungen bei den THC- und CBD-Mengen nach Studien zur Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln mit Sativex<sup>®</sup> beobachtet. Danach ist die THC bzw. CBD-Menge bis zu 2,8 bzw. bis zu 5,1-mal höher als im nüchternen Zustand, wenn Sativex<sup>®</sup> zu den Mahlzeiten angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist erforderlich, wenn bei der Behandlung mit Sativex<sup>®</sup> eine Begleitbehandlung mit folgenden Medikamenten begonnen oder beendet wird: CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Ritonavir und Clarithromycin oder Enzyminduktoren wie Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut. Eine inhibitorische Wirkung von CBD auf p-Glykoprotein im Darm kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist bei einer Begleitbehandlung mit Digoxin Vorsicht geboten genau wie bei Hypnotika, Sedativa und Arzneimitteln mit möglicherweise sedierender Wirkung, da es zu einer additiven Wirkung bei Sedierung und muskelrelaxierender Wirkung kommen kann. Obwohl es nicht mehr Nebenwirkungen bei Patienten gab, die antispastische Wirkstoffe mit Sativex<sup>®</sup> bereits anwenden, sollte bei der begleitenden Verwendung von Sativex<sup>®</sup> mit solchen Wirkstoffen vorsichtig umgegangen werden, da es zur Reduktion des Muskeltonus und der Muskelkraft kommen kann, was ein größeres Risiko von Stürzen zur Folge hat. Bei Sativex<sup>®</sup> kann es außerdem zu Wechselwirkungen mit Alkohol kommen, wodurch die Koordination, Konzentration und die Fähigkeit zur schnellen Reaktion beeinträchtigt wird.