

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Almirall Hermal GmbH

Modul 3A

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.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	18
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	22
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	23
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	26
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	32
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	36
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	42
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	43
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	44
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	45
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	47
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	48
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	48
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	50
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Hochgerechnete Anzahl an MS-Fällen und an MS-Fällen mit Spastik für eine Behandlung in Deutschland	19
Tabelle 3-2: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Spastik bei MS innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf die Gesamtbevölkerung	20
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	22
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	26
Tabelle 3-6: Angaben zur fortgeführten Vortherapie	27
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
Tabelle 3-10: Ermittlung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	39
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	41
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	42

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AVP	Apothekenabgabepreis
CBD	Cannabidiol
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	DiagnosisRelatedGroup
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
GABA	Gamma-aminobutyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITB	Intrathekales Baclofen
IU	International Unit
MS	Multiple Sklerose
MSIF	Multiple Sclerosis International Federation
RCT	Randomized Clinical Trial
RRMS	Relapsing-Remitting MS
SGB	Sozialgesetzbuch
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
ZE	Zusatzentgelt

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Sativex[®] Spray zur Anwendung in der Mundhöhle (Wirkstoffe: Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)) hat in Deutschland die Zulassung erhalten für die 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 (1).

Entsprechend ist in der Zusatztherapie mit Sativex[®] die individuelle Vormedikation fortzuführen und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet. Im Rahmen der in Deutschland in der Indikation zugelassenen und in den Leitlinien (2, 3) empfohlenen Medikamente wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie die jeweilige Vortherapie der Patienten mit Baclofen oder anderen Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Erkrankung zugelassen sind, angesehen. Neben Baclofen und Tizanidin können auch Tetrazepam, Tolperison und Dantrolen als Bestandteil einer Kombinationstherapie eingesetzt werden (2, 3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Gespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hat am 14.04.2011 unter der Vorgangsnummer 2011-B-005 stattgefunden (4).

Die gesprächsführende Referentin des G-BA zitierte das in der Beratungsanforderung angegebene Anwendungsgebiet: „Sativex[®] wird indiziert als Zusatzbehandlung für eine Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf andere anti-spastische Medikamente angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuches aufzeigen.“ Dieses Anwendungsgebiet entspricht dem damaligen Entwurf der SmPC (5). Dieser Entwurf wurde geändert, nachdem das BfArM seine Aussage dahingehend präzisiert hat, dass ein vorangegangener Therapieversuch als Voraussetzung für die Add-on Behandlung mit Sativex[®] ausreicht.

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 Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierung. 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.“

Weiterhin führte der G-BA aus:

„Für das Anwendungsgebiet ‚Spastik bei Multipler Sklerose‘ sind aktuell Fertigarzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Baclofen, Tizanidin. Für das Anwendungsgebiet ‚Spastik bei neurologischen Grunderkrankungen‘ sind aktuell Fertigarzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Botulinum-Toxin (eingeschränkt), Dantrolen, Pridinolmesilat, Tetrazepam, Tolperison.“ (4).

Nach dem G-BA-Beratungsgespräch erfolgte aufgrund der Präzisierung des Zulassungstextes eine Änderung der Fachinformation, die zu einer Anpassung der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie geführt hat. Sativex[®] ist tatsächlich mit folgender Indikation zugelassen (1):

„Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf **eine andere** anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.“

Die für die Wahl der Vergleichstherapie relevanten Änderungen im Zulassungstext sind hervorgehoben. Von besonderer Relevanz für die Wahl der Vergleichstherapie ist hierbei, dass Sativex® für Patienten mit mindestens einer Vortherapie zugelassen ist, nicht – wie im Entwurf – mehrerer Vortherapien. Insofern entfällt die Grundlage für die vom G-BA gemachte Einschränkung auf mindestens „zwei vorangegangene Therapieversuche“.

Zudem ist bei schon länger vorbehandelten Patienten davon auszugehen, dass erstens die Therapie an die spezifischen Anforderungen dieser Patienten angepasst ist, d.h. optimiert wurde.

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

Im Anwendungsgebiet sind (laut G-BA) folgende Arzneimittel zugelassen: Baclofen (oral und als intrakethale Applikation), Tizanidin, Dantrolen, Tetrazepam und Tolperison (4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden und die dort festgelegte Vergleichstherapie wurde nach Präzisierung für die vorliegende Bewertung ausgewählt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde eine Leitlinienrecherche durchgeführt und dabei die deutsche S1-Leitlinie der DGN identifiziert (2). Außerdem fand ein Gespräch mit dem G-BA statt, zu der eine Niederschrift vorliegt (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Almirall Hermal GmbH: Fachinformation Sativex[®] Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Stand: Juni 2011.
2. DGN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
3. DGN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Therapie des spastischen Syndroms: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
4. Beratungsprotokoll G-BA Niederschrift zum Beratungsantrag 2011-B-005. 2011.
5. GW Pharma Ltd.: Summary of Product Characteristics: Sativex Oromucosol Spray. Stand: Mai 2011.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Erkrankungsbild: Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine schwer behandelbare, chronisch degenerative Erkrankung des Nervensystems und beruht auf einer fortschreitenden Demyelinisierung von Neuronen im Zentralnervensystem autoimmunen Ursprungs. Die Erkrankung wird am häufigsten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert und tritt bei Frauen doppelt so häufig auf wie bei Männern (1).

Verlauf

Die Symptome von MS entwickeln sich mit der Zeit und es kommt zu Schüben, so dass sich der Allgemeinzustand fortschreitend verschlechtert. Die meisten Patienten weisen initial eine schubförmig-remittierende Form der MS (engl. Relapsing remitting MS (RRMS)) auf. Bei der Mehrzahl der Patienten mit RRMS kommt es zu einer langsamen, progredienten neurologischen Verschlechterung, die sich über Jahre mit oder ohne zusätzliche klinische Schübe entwickelt. Dieser Krankheitsverlauf wird sekundär-progrediente MS genannt. Ein kleiner Prozentsatz der Patienten weist eine primär-progrediente MS auf. Diese ist gekennzeichnet durch einen von Krankheitsbeginn an progredienten Verlauf und durch das Fehlen offensichtlicher klinischer Schübe. Schließlich zeigt die schubförmig-progrediente MS einen von Krankheitsbeginn an progredienten Verlauf sowie zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf gelegentliche Schübe. Es ist nicht bekannt, welche Faktoren für diese variablen Krankheitsverläufe verantwortlich sind, so dass es schwierig ist, für einen gegebenen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine individuelle Prognose zu formulieren.

Prognose

Die Prognose der MS kann sehr unterschiedlich ausfallen. Studien zum Verlauf der Erkrankung zeigten, dass die Patienten nach einer medianen Krankheitsdauer von 15 Jahren nach Diagnosestellung im Mittel einen Punktwert von 6 auf der EDSS-Skala (Expanded Disability Status Scale) aufweisen (2). Die EDSS ist eine Leistungsskala und gibt Auskunft über den Grad der Behinderung eines MS-Patienten. Sie reicht von 0,0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod infolge MS). Bis 2,5 Punkte besteht eine lediglich minimale Behinderung, bis 5,5 Punkte eine fortschreitende Einschränkung der Gehfähigkeit, ohne dass

eine Gehhilfe erforderlich ist, ab 6,0 Punkte ein Einschränkung der Gehfähigkeit, die eine Gehhilfe erfordert, und ab 7,5 Punkte ist ein Patient weitgehend an den Rollstuhl oder ans Bett gebunden (3). 15 Jahre nach Diagnosestellung waren 10 %–15 % der Patienten an einen Rollstuhl gebunden (2). Etwa 20 % der MS-Patienten sind auf häusliche Pflege angewiesen und etwa ein Drittel der Patienten geht aufgrund der Erkrankung eher in den Ruhestand (4).

Klinische Symptome

Die MS ist mit vielen verschiedenen klinischen Symptomen verbunden, die erstmalig sehr plötzlich auftreten können. Typische Symptome der MS können sein:

- Gefühlsstörungen in Armen und Beinen.
- Probleme beim Gehen.
- Motorische Störungen durch zentrale Paresen.
- Sehstörungen / Störungen der Augenmuskulatur.
- Sprachstörungen.
- Darm- oder Blasenentleerungsstörungen.
- Sehr verstärkte Müdigkeit.
- Psychische Veränderungen.
- Spastik mit vielfältigen klinischen Symptomen: erhöhter Muskeltonus, Muskelsteifigkeit, unkontrollierte Muskelkrämpfe, serienförmig schmerzhafte Muskelkontraktionen (Kloni), fixierte Gelenke oder ein erhöhtes Risiko für das Eintreten von tiefen Sehnenreflexen und Kontrakturen.

Entsprechend ist die Spastik mit weiteren Folgesymptomen assoziiert:

- Muskelkrämpfe als Symptome der Spastik, die das Leben von Patienten mit MS insbesondere den Schlaf stören und sehr schmerzhaft sein können.
- Schmerzen oft in Zusammenhang mit tonischen Muskelkrämpfen. Sie reichen von leichten Schmerzen (Gefühl angespannter Muskeln) bis hin zu schweren schmerzhaften Muskelkrämpfen der Extremitäten. Bei manchen Patienten können die Schmerzen chronisch werden.
- Schwäche in den Armen und Beinen beeinträchtigt in ihrer Gesamtheit die normale Mobilität des Patienten.
- Schlafstörungen tragen zu Abgeschlagenheit und Antriebsmangel am Tage bei.
- Abgeschlagenheit und Antriebsmangel (Fatigue).

Die Symptome der Spastik betreffen die oberen und unteren Extremitäten und können zu funktionellen Behinderungen führen, da sie Gehvermögen, die Bewegung, manuelle Funktionalität und die Sprache beeinträchtigen. Es ist ersichtlich, dass ein Großteil der die unteren Extremitäten betreffenden Invalidität auf die Spastik und weniger auf eine Schwäche in den Extremitäten zurückzuführen ist (5). Spastik kann zu veränderter Körperhaltung, Hautmazerationen und Knochen- und Gelenkdeformitäten beitragen, die alle die Abgeschlagenheit sowie Probleme mit der Selbstversorgung und Alltagsaktivitäten verstärken.

Spastik bei Multipler Sklerose

Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird Spastik definiert als gesteigerter, geschwindigkeitsabhängiger Dehnungswiderstand der Skelettmuskulatur, der als Folge einer Läsion deszendierender motorischer Bahnen auftritt und in der Regel mit anderen Symptomen wie Muskelparese, Verlangsamung des Bewegungsablaufes, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologischen Fremdreflexen einhergeht (6). Lance definiert Spastik als „motorische Störung, die durch eine geschwindigkeitsabhängige Zunahme der tonischen Muskeldehnungsreflexe (Muskeltonus) mit gesteigerten Sehnenreflexen gekennzeichnet ist und auf einer Übererregbarkeit des Muskeldehnungsreflexes beruht“ (7). Die Patienten beschreiben die Störung als Starre oder Steifigkeit, manchmal begleitet von klonischen Spasmen, wobei die betroffene Extremität oder der Muskel ohne Vorwarnung heftig zu zucken beginnen. Die Spastik ist üblicherweise von einer Parese begleitet. Diese betrifft vorwiegend distale Muskeln und ist mit einem Verlust der Feinmotorik in den Fingern verbunden. Beispiele für häufige Ursachen einer neu auftretenden oder sich verstärkenden bestehenden Spastik sind: Harnwegsinfekte oder Harnverhalt, andere Infektionsursachen, Dekubitus, extreme Hitze oder Kälte, Abgeschlagenheit, Obstipation oder Darmverschluss.

Die Lebenszeitinzidenz von Spastik unter MS Patienten beträgt 82 % bis 84 %, die von MS Patienten mit mittelschwererer bis schwerer Spastik 47 % bis 54 % (1, 8, 9). Der Schweregrad der Spastik nimmt mit fortschreitender Grunderkrankung zu. Während initial vorwiegend die Extensoren (also die Muskelstrecker) betroffen sind, wodurch sich in manchen Fällen die Stabilität des Bewegungsapparates ggf. sogar noch verbessern kann, beginnt die Spastik mit fortschreitender Erkrankung den Tonus der Beugemuskulatur (Flexoren) zu beeinflussen, was anfänglich plötzliche und unerwartete Stürze des Patienten verursacht. Im Gegensatz zur plötzlichen Extension sind Krämpfe der Beugemuskulatur häufig schmerzhaft. Mit der Zeit kann die gebeugte Körperhaltung häufiger auftreten und schließlich permanent werden. Der erhöhte Muskeltonus hat schließlich Probleme bei der Pflege und Körperhygiene zur Folge.

Die Spastik ist ein wichtiger Aspekt, der zur Invalidität im Zusammenhang mit einer MS beiträgt. Sie kann Schmerzen verursachen, die Mobilität der oberen und unteren Extremitäten einschränken und somit das Gehen oder Tätigkeiten des Alltags wie z.B. das Bedienen einer Computertastatur erschweren oder gar unmöglich machen, und später Probleme mit der Körperpflege nach sich ziehen. In manchen Fällen kann solch eine Situation zu einem Dekubitus führen, der die Muskelkrämpfe weiter verstärkt. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Spastiken schmerzhaft und problematisch werden, Orts- oder Positionswechsel des

Patienten erschweren und Probleme auch für die betreuenden Personen verursachen kann, insbesondere in Bezug auf die Pflege und bei der Körperhygiene des Patienten (10).

Die Spastik-Symptome können zu funktionellen Behinderungen, veränderter Körperhaltung, Hautmazerationen und Knochen- und Gelenkdeformitäten beitragen, die alle die Abgeschlagenheit sowie Probleme mit der Selbstversorgung und Alltagsaktivitäten in relevanter Weise verstärken. Mehrere Studien zeigten, dass ein Mobilitätsverlust zu einer wesentlichen Belastung des Patienten beiträgt. Probleme mit der Feinmotorik, bedingt durch die funktionale Einschränkung der oberen und unteren Extremitäten haben großen Einfluss auf die körperliche Aktivität und die Selbstständigkeit im täglichen Leben von Patienten mit MS, und entsprechend ist eine beeinträchtigte Mobilität mit einer Verschlechterung der Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens und Produktivität verbunden (11).

Durch die Progredienz der MS erreichen Patienten circa 15 Jahre nach Diagnosestellung mit einem EDSS Score von 6 oder mehr einen Grad der Erkrankung, der eine Unterstützung beim Gehen erforderlich macht (2). Mehr als die Hälfte der Patienten mit MS zeigen Spastik-assoziierte Symptome wie Muskelkrämpfe, Schmerzen, Schwäche in den Extremitäten, Schlafstörungen und Abgeschlagenheit. Bei 47 % - 54 % der Patienten treten mittelschwere bis schwere Spastiken auf, die durch ihre Hauptsymptome wie Muskelkrämpfe, Muskelsteifigkeit, Schmerzen oder Schwäche in den Extremitäten, zur funktionellen Behinderung und Invalidität der Patienten beitragen (8, 9). Das Gehvermögen, die Beweglichkeit der Arme oder die Sprache können beeinträchtigt sein. Vor allem der Mobilitätsverlust bedeutet eine wesentliche Belastung für die Patienten mit MS und hat großen Einfluss auf die körperliche Aktivität von Patienten. Entsprechend groß ist der Einfluss auf die Lebensqualität und Alltagsaktivitäten. Der Erhalt der Mobilität gehört somit bei Patienten mit MS unabhängig von der Erkrankungsdauer und dem Invaliditätsgrad zu den höchsten Prioritäten bei den Behandlungszielen (11).

Zielpopulation

Die Zielpopulation laut Fachinformation sind 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 (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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht.

Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Behandlungsziele

Die Hauptziele der Behandlung einer Spastik bei MS sind eine Verbesserung der Mobilität von Armen und Beinen durch Reduktion der Spastik, das Erreichen optimaler Bewegungsmuster, die Reduktion Spastik-bedingter Schmerzen und Schlafstörungen, die Erleichterung pflegerischer Maßnahmen, die Verminderung von Komplikationen (z.B. Kontrakturen, Ulzera, Deformierungen) und eine Verbesserung der Lebensqualität (12).

In der Praxis ist die optimale Behandlung der Spastik individuell an den Behandlungszielen des jeweiligen Patienten ausgerichtet, zielt also gegen symptomatische Muskelkrämpfe, Steifigkeit und spastische Kontraktionen bei intendierten Bewegungen ab. Die folgende Liste enthält häufige in der alltäglichen Behandlungspraxis für die Spastik-Therapie formulierte Ziele (13):

- Linderung der Spastik-Symptomatik.
- Linderung von Schmerzen.
- Verringerung der Häufigkeit von Muskelkrämpfen.
- Schulung in der Vermeidung auslösender Stimuli.
- Verbesserung von Gehvermögen, Körperhygiene, Alltagsaktivitäten und Betreuung.
- Besserung von Problemen bei passiven Funktionen (die von betreuenden Personen geleistet werden).
- Verbesserung der willkürlichen aktiven motorischen Funktion (Verhalten und Funktionen, die unter der Kontrolle des Patienten stehen).

Übergeordnetes Ziel der Behandlung ist letztendlich eine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Spastik und ihrer Bezugspersonen.

Bestehende Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung der Spastik bei Patienten mit MS umfasst in der Regel die Gabe von Arzneimitteln und Physiotherapie (z.B. Muskeldehnungen). Für die medikamentöse Behandlung der Spastik stehen unterschiedliche Präparate mit unterschiedlichen Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofilen zur Verfügung. Die herkömmliche Behandlung der Spastik-Symptome besteht in Arzneimitteln wie Baclofen oder Tizanidin. Diese beiden Substanzen werden als medikamentöse First-line Therapie in den deutschen Leitlinien empfohlen (14).

Die Mehrzahl der Patienten erhält orales Baclofen. Weitere Arzneimittel zur Linderung der Spastik, die neben Baclofen und Tizanidin angewendet werden, sind: Diazepam und andere Benzodiazepine (z.B. Tetrazepam) mit muskelrelaxierenden und sedierenden Eigenschaften, Gabapentin bei schmerzhafter Spastik, Botulinumtoxin bei fokaler Spastik sowie intrathekale Dauergabe von Baclofen (ITB) über eine Medikamentenpumpe bei refraktärer schwerer Spastik als letzte Therapieoption. Allerdings ist die ITB (die ausschließlich bei schwerer

Spastik angewendet wird) invasiv und risikobehaftet und es hat sich gezeigt, dass die positiven Effekte von ITB stark begrenzt sind (5). Weitere medikamentöse Optionen können Dantrolen, Phenol, Clonidin, Methylprednison, Cyproheptadin oder Nahrungsergänzungsmittel sein. Diese Medikamente können individuelle Optionen darstellen, sind aber weder zur generellen First-Line Therapie empfohlen noch in ihrer Gesamtheit zur Therapie der Spastik bei MS zugelassen (14). Im Juli 2011 wurde Fampridin (Fampyra®) von der europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen. Es handelt sich dabei um einen Wirkstoff der Gruppe der Kaliumkanalblocker, welcher zur Therapie von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderungen eingesetzt wird (EDSS 4-7). Allerdings wird nur ein Teil der Einschränkungen der Gehfähigkeit durch die Spastik selbst hervorgerufen. Er kommt als Mono- aber auch als Kombinationstherapie zur Anwendung (15).

Therapeutische Bedarfslücke

Für die aktuell gegen die Spastik bei der MS verfügbaren und eingesetzten Arzneimittel mangelt es an klinischer Evidenz zur Wirksamkeit (16). Eine Cochrane-Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009 zu verfügbaren Spastik-Therapien bei der MS, einschließlich Baclofen, Tizanidin, Benzodiazepinen (z.B. Diazepam oder Tetrazepam) und anderen Wirkstoffen, kam zu dem Schluss, dass „die absolute und vergleichende Wirksamkeit der verfügbaren Spastik-Therapien nur wenig dokumentiert ist und keine Empfehlungen für die Verordnung gegeben werden können“ (17). Darüber hinaus sind die derzeit verfügbaren Arzneimittel gegen Spastik mit zahlreichen klinisch relevanten Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Muskelschwäche, Hepatotoxizität, Mundtrockenheit und niedrigem Blutdruck verbunden. Diese Nebenwirkungen 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 (17).

Die Wirkmechanismen der herkömmlichen Spastik-Therapien, wie die Stimulation des GABAergen Systems z.B. über GABA_B-Rezeptoren (durch Baclofen), die Modulation von monoaminergen Bahnen (z. B. durch Tizanidin) und acetylcholinergen Mechanismen (z. B. durch Botulinum-Toxin), sind nur begrenzt in der Lage, eine wesentliche Linderung der Spastik-Symptome zu erzielen. Angesichts dieses Bedarfs ist die Spastik weiterhin ein invalidisierendes und belastendes Symptom, mit dem sich viele Menschen mit Multipler Sklerose aufgrund einer unzureichenden Behandlung täglich konfrontiert sehen (18). Insbesondere die folgenden medizinischen Bedürfnisse von Patienten mit MS und Spastik können weiterhin nicht erfüllt werden (5):

- Gezieltere Wirkung auf die Spastik.
- Verringerung des Muskeltonus ohne Beeinträchtigung der Mobilität.
- Bessere Wirkung gegen Schmerzen.
- Bessere langfristige Wirksamkeit.
- Bessere Wirksamkeit bei Patienten mit schwerer Spastik.
- Bessere Wirksamkeit ohne vermehrte Nebenwirkungen: bessere allgemeine Verträglichkeit/Sicherheit.
- Weniger Müdigkeit/Abgeschlagenheit.

- Einfachere Verabreichung der Behandlung.
- Einfachere Handhabung für Betreuende.

Eine Reihe dieser Bedürfnisse verbessert sich durch die Behandlung mit Sativex[®] (19). Die Bedarfslücke wird bei den Patienten geschlossen, 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.

Wirkprinzip von Sativex[®]

Sativex[®] ist ein Arzneimittel auf der Basis von Cannabinoiden und enthält etwa im Verhältnis 1:1 Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), standardisierte Extrakte natürlichen Ursprungs aus der Pflanze *Cannabis sativa*. Sativex[®] ist ein Spray zur Anwendung in der Mundhöhle und wird bei Patienten eingesetzt, die nicht adäquat auf ein anderes Arzneimittel gegen Spastik angesprochen haben. In verschiedenen randomisierten kontrollierten Studien verringerte das THC/CBD-Spray signifikant Spastik, Muskelkrämpfe und Schlafstörungen (20).

Sativex[®] wirkt über eine Stimulation endogener Cannabinoid-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 Neurotransmittersysteme und wirken dabei teilweise synergistisch (z.B. in der analgetischen Wirkung), teilweise antagonistisch (z.B. im Hinblick auf die Psychoaktivität (21, 22)). 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 neuroprotektiv und sind so attraktive therapeutische Entitäten für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten wie MS (23).

Die meisten dieser Wirkungen sind für die Beherrschung der Spastik bei der MS notwendig, können aber bislang durch die Gabe der bisher verfügbaren Therapeutika nicht in ausreichendem Maß erreicht werden.

Sativex[®] zeigte einen beträchtlichen medizinischen Zusatznutzen, da es bei Patienten mit Multipler Sklerose eine Bedarfslücke schließen konnte, indem es zu einer Besserung der Spastik führt (Steifigkeit, Rigidität) und somit zu einer Verbesserung einer Reihe von Symptomen, die mit der Spastik einhergehen (Muskelkrämpfe, Schlafqualität) (19). Alle anderen verfügbaren Spastik-Therapien waren, wie auch im Cochrane-Review bestätigt, in

diesen Situationen häufig therapeutisch nicht ausreichend wirksam oder wurden schlecht vertragen. (17).

Die Begrenzung oder Beherrschung der Spastik in der Behandlung von MS haben das Hauptziel, Mobilität und damit Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten kann eine zufriedenstellende medikamentöse Behandlung der Spastik bei den meisten Patienten nicht erreicht werden. Sativex[®] mit seinem neuen Wirkmechanismus erzielte in der Zusatztherapie bei Patienten, bei denen die aktuell angewendeten Therapien die Spastik-Symptomatik nicht ausreichend beherrschen können, eine signifikante zusätzliche Wirkung. In den RCT mit Sativex[®] erfuhren knapp 50 % der Patienten mit MS und Spastik, bei denen die Symptome zuvor nicht ausreichend beherrscht waren, unter Zusatztherapie mit Sativex[®] eine klinisch relevante Besserung der Spastik (19).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste invalidisierende neurologische Erkrankung bei jungen Erwachsenen und hat eine geschätzte Prävalenz von etwa 149 Patienten je 100.000 Einwohner (24). Weltweit leiden mehr als 1 Million Menschen an einer MS (25), weitere Quellen gehen sogar von bis zu 2 Million Erkrankten weltweit aus (6). Die geschätzte mittlere jährliche Inzidenzrate für die MS beträgt in Europa 4,3 Fälle je 100.000 (26).

Die MS tritt im jungen Erwachsenenalter auf. Die Erkrankung wird am häufigsten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert und ist bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 30. Lebensjahr, wobei die MS immer häufiger auch bereits bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird (27). Bei beiden Geschlechtern und in allen Ländern werden die höchsten Prävalenzraten für die Altersgruppe von 35–64 Jahren geschätzt, wobei dafür keine genauen Angaben vorliegen (1). Die MS tritt vorwiegend in den gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators auf. Dort finden sich die höchsten Prävalenzzahlen bei der Bevölkerung kaukasischen Ursprungs (28).

In Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf etwa 122.000 geschätzt (24). Die jährliche Inzidenz liegt zwischen geschätzt 3,5-5,0 pro 100.000 Einwohner (Kinder und Erwachsene). Noch immer beträgt die durchschnittliche Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung 3,4 Jahre (29). Insgesamt 55 % der MS Patienten weisen einen schubförmigen Verlauf der MS Erkrankung auf, bei 32 % ist der Verlauf sekundär progredient und bei 9% primär progredient (30).

Die Prävalenz der Spastik bei Patienten mit MS liegt Schätzungen zufolge zwischen 40 und 60 % (5). In einer in Großbritannien durchgeführten Erhebung der „MS Society“ berichteten 64 % der Befragten über Muskelsteifigkeit und 51 % über Muskelkrämpfe. Insgesamt 74 % beschrieben Steifigkeit, Krämpfe oder beides. Allerdings ist es trotz der hohen Antwortquote von 80 % wahrscheinlich, dass die Daten der am stärksten beeinträchtigten Patienten nicht berücksichtigt wurden. Dennoch liefert die Erhebung einen Anhaltspunkt für das Ausmaß der Spastik bei MS Patienten (5). Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz direkt mit der Prävalenz korreliert, so dass sich für die Spastik eine Inzidenz von 2,1-3,0 pro 100.000 und für die mittelschwere bis schwere Spastik 1,1 bis 1,5 pro 100.000 Einwohner ergibt. In Tabelle 3-1 ist eine Abschätzung für die Krankheitsfälle von erwachsenen Patienten mit MS, die mit einer Spastik einhergehen können, für Deutschland zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Hochgerechnete Anzahl an MS-Fällen und an MS-Fällen mit Spastik für eine Behandlung in Deutschland

	Geschätzter Anteil	Anzahl in Deutschland
	%	Tausend
Gesamtbevölkerung		81.752 ¹
Relevante Bevölkerung (über 20 Jahre)		66.383 ²
Prävalenz Patienten mit MS	0,149 ³	98,9
MS Patienten mit Spastik	60 ⁴	59,3
MS Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik	51 (47 ⁵ -54 ⁶)	30,3
MS Patienten mit medikamentöser Behandlung wegen mittlerer bis schwerer Spastik*	----	30,3*
MS Patienten mit nicht beherrschten Symptomen bei mittelschwerer bis schwerer Spastik	80 ⁷	24,2
Davon GKV Patienten	90 ⁸	21,8

* Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik zu 100 % medikamentöse Therapieversuche unternommen haben.

¹ Statistisches Bundesamt ; Stand : 31.12.2010

(www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_zs01_bund.asp)

² Statistisches Bundesamt; Stand: 31.12.2009

(www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Zeitreihen/LangeReihen/Bevoelkerung/Content100/lrbev01ga,templateId=renderPrint.psml)

³ Hein et al. 2000 (24)

⁴ Beard et al. 2003 (5)

⁵ Hemmet et al. 2004(9)

⁶ Barnes et al. 2003(8)

⁷ Rizzo et al. 2004(1)

⁸ GKV Spitzenverband (31)

Wie in Tabelle 3-1 dargestellt, wird die Gesamtzahl der in Deutschland wegen mit mittelschwerer bis schwerer Spastik behandelten Patienten mit MS auf 30.300 geschätzt. Bei einer Quote von Patienten mit unzureichender Behandlung der Spastik von 80 % ist unter den insgesamt 30.300 Patienten von 24.200 Patienten auszugehen, die bezüglich ihrer Spastik nicht zufriedenstellend, d.h. nicht ausreichend behandelt sind. Es ist davon auszugehen, dass von diesen Patienten 90 %, d.h. 21.800 Patienten, über die GKV versichert sind, entsprechend dem 90 %igen Gesamtanteil GKV-Versicherter in der deutschen Bevölkerung (31). Dies entspricht einer Prävalenz von 33 pro 100.000 Einwohner.

Zum 31.12.2010 lebten ungefähr 81.752.000 Menschen in Deutschland. Da Sativex[®] nur für Erwachsene empfohlen wird, können nur Patienten über 18 Jahre in die Berechnung einbezogen werden. Allerdings sind beim Statistischen Bundesamt nur Personengruppen älter als 20 Jahre aufgeführt. Per 31.12.2009 beträgt der Anteil der über 20 Jährigen 81,2 %, so dass die relevante Zielpopulation per 31.12.2009 etwa 66,423 Millionen Menschen umfasst (per 31.12.2010 liegen vom Statistischen Bundesamt noch keine Daten vor).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine systematische Suche mit den Suchbegriffen "prevalence multiple sclerosis Germany" und "incidence multiple sclerosis Germany" in Medline und Embase ergab, dass über die zukünftige Entwicklung der Spastik bei MS Erkrankungen ebenso wie für die MS Erkrankung selbst keine Prognosen vorliegen. Für die MS und auch für die damit im Zusammenhang stehende Spastik ist wahrscheinlich für Deutschland in den nächsten 5 Jahren von keiner wesentlichen Änderung der Prävalenz und Inzidenz auszugehen (Tabelle 3-2). Die Daten für die Prävalenz ergeben sich aus Tabelle 3-1, aber bezogen auf die Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-2: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Spastik bei MS innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf die Gesamtbevölkerung

Jahr	1	2	3	4	5
Prävalenz	ca. 36 pro 100.000	ca. 36 pro 100.000	ca. 36 pro 100.000	ca. 36 pro 100.000	ca. 36 pro 100.000
Inzidenz	1,1 bis 1,5 pro 100.000	1,1 bis 1,5 pro 100.000	1,1 bis 1,5 pro 100.000	1,1 bis 1,5 pro 100.000	1,1 bis 1,5 pro 100.000

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Sativex [®] Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	21.800

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beinhaltet die Patienten der „potentiellen“ Zielpopulation, die für eine Anfangstherapie mit Sativex[®] in Frage kommen. Diese enthält auch die Patienten der Zielpopulation laut Fachinformation, die positiv auf den Anfangstherapieversuch mit Sativex[®] angesprochen haben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Von den geschätzten 24.200 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik (Tabelle 3-1), die unter der derzeitigen medikamentösen Therapie der Spastik nicht zufriedenstellend eingestellt sind, ist davon auszugehen, dass 90 % über die GKV versichert sind. Es ergibt sich eine Population von 21.800 für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet in Frage kommen (31) (Tabelle 3-1).

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Patienten, die auf eine 4wöchige Sativex®-Therapie ansprechen (Zielpopulation laut FI)	Beträchtlich	10.355
Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Potentielle Zielpopulation vermindert um Zielpopulation lt. FI, die nach 4 wöchigem Anfangstherapieversuch wieder ausscheiden	Keinen	11.445

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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 (19). Es handelt sich dabei um etwa 47,5 % der GKV-Patienten der Zielpopulation (Responder) aus Tabelle 3-2 und somit 10.355 Patienten (19).

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde eine gezielte Suche in Literaturdatenbanken (Medline, Embase) zum Indikationsgebiet sowie zur Epidemiologie der Grunderkrankung mit den Schlagworten „epidemiology multiple sclerosis Germany“ und deren spezifischen Symptomen im zugelassenen Anwendungsgebiet (Spastik bei MS) durchgeführt. Des Weiteren wurde gezielt nach deutschen Leitlinien zur Behandlung sowie weiterführenden Informationen zu medikamentösen Behandlungsoptionen in den deutschen Fachinformationen sowie im Arzneiverordnungsreport (32) gesucht.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004;10(5):589-95. Epub 2004/10/09.
2. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annual review of medicine.* 2002;53:285-302. Epub 2002/01/31.
3. Kurtzke. Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). 1983.
4. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2006;7 Suppl 2:S34-44. Epub 2007/02/21.
5. Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2003;7(40):iii, ix-x, 1-111. Epub 2003/11/26.
6. DGN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
7. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology.* 1980;30(12):1303-13. Epub 1980/12/01.
8. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and neural repair.* 2003;17(1):66-70. Epub 2003/03/21.
9. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 2004;97(10):671-6. Epub 2004/09/16.
10. Stolp-Smith KA, Carter JL, Rohe DE, Knowland DP, 3rd. Management of impairment, disability, and handicap due to multiple sclerosis. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic.* 1997;72(12):1184-96. Epub 1997/12/31.
11. Sutliff MH. Contribution of impaired mobility to patient burden in multiple sclerosis. *Current medical research and opinion.* 2010;26(1):109-19. Epub 2009/11/18.
12. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology.* 2006;56(2):78-105. Epub 2006/09/13.
13. Good DC. Measurement of Spasticity. In: Gelber DA, Jeffrey DR, editors. *Clinical Evaluation and Management of Spasticity.* Totowa, NJ: Humana Press; 2002. p. 27-44.

14. DGN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Therapie des spastischen Syndroms: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
15. biogen idec: Fachinformation Fampyra® Stand: Juli 2011.
16. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*. 2004;28(2):140-75. Epub 2004/07/28.
17. Shakespeare D. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Review). *The Cochrane Library*. 2009(1).
18. Metz L, Page S. Oral cannabinoids for spasticity in multiple sclerosis: will attitude continue to limit use? *Lancet*. 2003;362(9395):1513. Epub 2003/11/15.
19. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011;18(9):1122-31. Epub 2011/03/03.
20. Perras C. Sativex for the management of multiple sclerosis symptoms. *Issues in emerging health technologies*. 2005(72):1-4. Epub 2005/12/02.
21. Hoffman AF, Lupica CR. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(7):2470-9. Epub 2000/03/24.
22. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical hypotheses*. 2006;66(2):234-46. Epub 2005/10/08.
23. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in pharmacological sciences*. 2009;30(10):515-27. Epub 2009/09/05.
24. Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Der Nervenarzt*. 2000;71(4):288-94. Epub 2000/05/05. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland.
25. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess*. 2002;6(10):1-73. Epub 2002/05/23.
26. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006;13(7):700-22. Epub 2006/07/13.

27. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet neurology*. 2007;6(10):887-902. Epub 2007/09/22.
28. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *Journal of neuroimmunology*. 1994;54(1-2):1-17. Epub 1994/10/01.
29. Flachenecker P, Zettl UK, Gotze U, Haas J, Schimrigk S, Elias W, et al. [MS registry in Germany--design and first results of the pilot phase]. *Der Nervenarzt*. 2005;76(8):967-75. Epub 2005/04/05. MS-Register in Deutschland -- Design und erste Ergebnisse der Pilotphase.
30. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Arzteblatt international*. 2008;105(7):113-9. Epub 2008/02/01.
31. GKV Spitzenverband. 2011 [06.12.2011]; Available from: http://www.gkv-spitzenverband.de/GKV_was_ist_das.gkv.net.
32. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (Zielpopulation lt. FI)	kontinuierlich	kontinuierlich	365
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, die nicht auf die Therapie mit Sativex® ansprechen (potentielle ohne Zielpopulation lt. FI)	kontinuierlich	Kontinuierlich	28
Fortführung der Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer und schwerer Spastik aufgrund von MS	kontinuierlich	kontinuierlich	365

Tabelle 3-6: Angaben zur fortgeführten Vortherapie

Arzneimittel	Anwendungsgebiet	Anteil in Prozent
Orales Baclofen (z.B. Baclofen AWD [®])	Spastizität der Skelettmuskulatur, die u.a. auf MS beruhen	60
Baclofen zur intrathekalen Applikation (z.B. Baclofen SUN [®])	Spastizität der Skelettmuskulatur, die u.a. auf MS beruhen	1
Tizanidin (z.B. Tizanidin TEVA [®])	Neurogene Muskelspasmen und Spastizität als Folge von MS	19
Dantrolen (z.B. Dantamacin [®])	Spastisches Syndrom mit krankhaft gesteigerter Muskelspannung unterschiedlicher Ätiologie	1
Tolperison (z.B. Tolperison-HCl STADA [®])	Spastizität der Skelettmuskulatur	31
Tetrazepam (z.B. Tetrazepam STADA [®])	Spastische Syndrome mit krankhaft gesteigerter Muskelspannung	3

Das Anwendungsgebiet der einzelnen Arzneimittel ergibt sich aus den jeweiligen Fachinformationen (1-8). Die prozentualen Anteile an der optimierten Standardtherapie ergibt sich aus der Mobility Improvement Study I (MOVEI) des pharmazeutischen Herstellers (9). In dieser Studie erhielten die 301 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik insgesamt 347 Arzneimittel. Aus diesem Grund wurde die Vortherapie auf 115 % hochgerechnet, denn in dieser Studie kamen Medikamente zum Einsatz, die in Deutschland nicht für die Indikation der Spastik bei MS zugelassen sind. Die Summe der angegebenen Therapien übersteigt den Wert von 100 %, da teilweise mehrere Arzneimittel kombiniert eingenommen wurden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

THC/CBD (Sativex[®]) wird als Zusatztherapie zur symptomatischen Linderung der Spastik bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) eingesetzt, die nicht ausreichend auf andere Arzneimittel gegen Spastik angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. Die einzige für diese Therapielinie ebenfalls explizit indizierte alternative Behandlung ist die mit intrathekalem Baclofen (ITB). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie des spastischen Syndroms empfiehlt als 1st-line Therapie Baclofen oder Tizanidin. Des Weiteren werden als weitere Behandlungsoptionen Benzodiazepine, Tolperison und Dantrolen genannt (10). Für diese Wirkstoffe werden im Folgenden die Kosten anteilig zur Add-on Therapie mit Sativex[®] dargestellt. Grundlage hierfür sind auch die Angaben aus Tabelle 3-6.

Für jeden der genannten Wirkstoffe wurde das Präparat mit dem günstigsten Preis für die gemäß der Fachinformation pro Gabe relevanten Packung ausgewählt. Für Baclofen werden

zudem die Kosten für orales Baclofen (1) sowie für Baclofen Lösung zur Injektion (3) angegeben, da letzteres Präparat zur Gabe als ITB-Therapie dient.

Reimporte fanden keine Berücksichtigung. Die Kostenangaben beziehen sich zudem nur auf die Behandlung Erwachsener.

Behandlungsmodus THC/CBD:

THC/CBD (Sativex[®]) liegt in Form eines Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle vor und wird als Sprühflasche vertrieben. Ein Hub gibt 100 Mikroliter ab (Spray). Jeder 100-Mikroliter-Hub enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. Die 10 ml Sprühflasche enthält bis zu 90 dosierte Hübe für einen Patienten. Gemäß der Fachinformation zu Sativex[®] werden pro Tag 8 bis 12 Hübe empfohlen. Bei einer Tagesdosis von 8 Hüben pro Tag reicht eine 10 ml Sprühflasche entsprechend für 11,25 Tage (11). Die Fachinformation empfiehlt eine kontinuierliche Behandlung mit THC/CBD (11).

Zur Berechnung der Arzneimitteltherapiekosten wird für das vorliegende Dossier die Dosierung von 8 Hüben/Tag angenommen, die der DDD von 21,6 mg THC entspricht (12). Daraus ergibt sich für CBD eine DDD von 20 mg.

Behandlungsmodus orales Baclofen:

Gemäß der Fachinformation zu Baclofen AWD[®] (1) sollte die orale Baclofen-Therapie immer mit einer niedrigen Dosierung einschleichend begonnen werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln. Allgemein gilt als Dosierungsempfehlung für Erwachsene, dass einleitend 3-mal täglich 5 mg Baclofen gegeben werden. Steigerungen der Einzeldosis um 5 mg sollen frühestens jeden 3. Tag erfolgen, bis zum Erreichen der optimalen Tagesdosis. Diese liegt gewöhnlich bei 30 – 75 mg/Tag und wird auf 3 – 4 Einzelgaben verteilt. Die Tageshöchstdosis beträgt 75 mg; nur in seltenen Fällen – in der Regel unter stationären Bedingungen – sind Tagesdosen von 90 – 120 mg erforderlich. Die Behandlung mit Baclofen ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Zur Berechnung der Arzneimitteltherapiekosten wird für das vorliegende Dossier eine Dosierung von 50 mg/Tag (11) angenommen (entspricht DDD), verteilt auf 3 Einzelgaben. Als relevante Packungen wurden identifiziert:

- Baclofen AWD[®] 10 mg Tabletten, 100 Stück;
- Baclofen AWD[®] 25 mg Tabletten, 100 Stück.

Behandlungsmodus intrathekale Baclofen Therapie:

Bei einer ITB wird Baclofen SUN[®], das als Lösung vorliegt, verabreicht. Die Verabreichung erfolgt über eine implantierte Medikamentenpumpe. Um die Verträglichkeit und die Ansprechdosis von Baclofen SUN[®] festzulegen, erhält gemäß der Fachinformation jeder

Patient vor der Dauerbehandlung (mittels Medikamentenpumpe) während der anfänglichen Testphase über einen intrathekalen Katheter oder eine Lumbalpunktion eine Bolusinjektion von Baclofen SUN[®] 0,05 mg/1 ml Injektionslösung. Hierauf folgt eine sehr vorsichtige, individuelle Dosisanpassung. Eine Langzeitbehandlung wird dann durch die implantierbare Pumpe zur kontinuierlichen Abgabe von Baclofen-Lösung in die Zerebrospinal-Flüssigkeit durch den Einsatz von Baclofen SUN[®] 10 mg/20 ml oder Baclofen SUN[®] 10 mg/5 ml Infusionslösung erreicht (2, 3).

Wenn die Wirksamkeit von Baclofen in der Testphase bestätigt worden ist, beginnt die intrathekale Infusion unter Benutzung einer implantierbaren Infusionspumpe. Die Erhaltungsdosis für die Langzeitbehandlung von Patienten mit *spinaler Spastizität*, bei denen eine kontinuierliche intrathekale Infusion von Baclofen SUN[®] eingesetzt wird, beträgt in der Regel 300 bis 800 Mikrogramm Baclofen täglich. Die niedrigsten und höchsten dokumentierten Tagesdosen, die einzelnen Patienten während der Dosiseinstellung verabreicht wurden, lagen bei 12 Mikrogramm bzw. 2003 Mikrogramm. Während der ersten Monate der Behandlung muss die Dosierung besonders häufig überprüft und angepasst werden. Bei Patienten mit *zerebraler Spastizität* lagen die Erhaltungsdosen, die während einer kontinuierlichen intrathekalen Infusion mit Baclofen SUN[®] berichtet wurden, zwischen 22 und 1400 Mikrogramm Baclofen täglich, mit durchschnittlichen Tagesdosen von 276 Mikrogramm nach einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr und 307 Mikrogramm nach 2 Jahren. Für die weiteren Berechnungen wurde die DDD von 0,55 mg zugrunde gelegt (11).

Bei der Bestimmung der Kosten der ITB-Therapie ergibt sich folgende Besonderheit: Gemäß der Fachinformation zu Baclofen SUN[®] müssen die Test-, Implantations- und Dosisanpassungsphasen der intrathekalen Behandlung stationär unter engmaschiger Überwachung durch entsprechend qualifizierte Ärzte in Zentren mit spezieller Erfahrung durchgeführt werden. Nach dem Nachfüllen der Pumpe muss der Patient für 24 Stunden überwacht werden. Daher wird angenommen, dass die Implantation und die initiale Dosiseinstellungen der Baclofen Pumpe ausschließlich stationär erfolgen und damit die Kosten des Arzneimittels und des Medizinischen Devices (Arzneimittelpumpe/Katheter) von der entsprechenden DRG (Diagnosis Related Groups) inklusive dem Zusatzentgelt abgedeckt sind. Für das Wiederbefüllen in der Dauertherapie wird angenommen, dass dies regelmäßig ambulant erfolgt und die Kosten der Arzneimittel sowie ärztlichen Leistungen ambulant abgerechnet werden.

Behandlungsmodus Tizanidin:

Der Fachinformation zufolge ist die Wirkung von Tizanidin TEVA[®] (5) auf die Spastik innerhalb 2 – 3 Stunden nach der Einnahme der Tablette am größten und es hat eine relativ kurze Wirkungsdauer. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Einnahme sollten daher individuell angepasst werden. Der optimale therapeutische Effekt wird in der Regel mit einer Tagesdosis zwischen 12 und 24 mg erreicht, die in 3 oder 4 gleich großen Dosen eingenommen wird. Einzeldosen sollten 12 mg nicht überschreiten. Die Gesamttagesdosis sollte 36 mg nicht überschreiten.

Zur Berechnung der Arzneimitteltherapiekosten wird für das vorliegende Dossier eine Dosierung von 12 mg /Tag (11) angenommen (entspricht DDD), verteilt auf 3 Einzelgaben. Als relevante Packungen wurden identifiziert:

- Tizanidin TEVA[®] 4 mg Tabletten (3 mal täglich), 100 Stück;

Behandlungsmodus Dantrolen:

Gemäß der Fachinformation zu Dantamacin[®] (7) erfolgt eine langsame individuelle DosisEinstellung. Erwachsene beginnen zweimal täglich mit 25 mg. Die Dosis steigert sich wöchentlich auf viermal täglich 25 mg, dreimal täglich 50 mg oder viermal täglich 50 mg. In Ausnahmefällen ist eine vorübergehende stufenweise Steigerung auf bis zu 400 mg täglich möglich. Allerdings sollten Dosen über 200 mg pro Tag nicht länger als zwei Monate eingenommen werden.

Die DDD beträgt 0,1 g oral (13).

Als relevante Packungen für Dantamacin[®] wurde identifiziert:

- 25 mg Hartkapseln, 50 Stück.
- 25 mg Hartkapseln, 100 Stück
- 50 mg Hartkapseln, 50 Stück
- 100 mg Hartkapseln, 100 Stück

Behandlungsmodus Tolperison:

Die Tagesdosis beträgt 150-450 mg peroral, aufgeteilt in 3 Einzeldosen, abhängig vom individuellen Bedarf des Patienten und der Verträglichkeit für den Patienten. Diese Dosierung kann ohne Dosisreduktion auch zur Langzeittherapie angewendet werden (6).

Zur Berechnung der Arzneimitteltherapiekosten wird für das vorliegende Dossier eine Dosierung von 200 mg/Tag angenommen, was der DDD entspricht (11). Als relevante Packungen für Tolperison-HCl Stada[®] wurden identifiziert:

- 50 mg Filmtabletten, 48 Stück
- 50 mg Filmtabletten, 96 Stück
- 150 mg Filmtabletten, 20 Stück
- 150 mg Filmtabletten, 50 Stück
- 150 mg Filmtabletten, 100 Stück

Behandlungsmodus Tetrazepam:

Gemäß der Fachinformation zu Tetrazepam STADA[®] (8) erfolgt die orale Dosierung einschleichend, um die optimale Dosis individuell ermitteln zu können. Die Hauptdosis kann je nach tageszeitlicher Abhängigkeit der Beschwerden morgens, mittags oder abends verabreicht werden.

Für Erwachsene liegt die Anfangsdosis bei 1 Tablette Tetrazepam STADA[®] 50 mg (entsprechend 50 mg Tetrazepam) pro Tag. Wenn bei dieser Dosierung die gewünschten Wirkungen nicht erzielt werden können, kann die Dosis täglich um 1/2 Tablette Tetrazepam STADA[®] 50 mg (entsprechend 25 mg Tetrazepam) bis zur gewünschten Therapiewirkung gesteigert werden. Die mittleren Tagesdosierungen liegen zwischen 1 und 4 Tabletten Tetrazepam STADA[®] 50 mg (entsprechend 50 – 200 mg Tetrazepam). In Einzelfällen können bei schweren spastischen Syndromen bis zu 8 Tabletten Tetrazepam STADA[®] 50 mg (entsprechend 400 mg Tetrazepam) pro Tag verabreicht werden.

Die Behandlung mit Tetrazepam sollte so kurz wie möglich sein. Dauerbehandlungen sollten nur bei spastischen Syndromen durchgeführt werden, wobei durch engmaschige ärztliche Kontrollen das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden muss.

Zur Berechnung der Arzneimitteltherapiekosten wird für das vorliegende Dossier die DDD von 125 mg zugrunde gelegt. Als relevante Packungen wurden identifiziert:

- Tetrazepam STADA[®] 50 mg Tabletten, 100 Stück.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-5). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (Zielpopulation lt. FI)	365
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, die nicht auf die Therapie mit Sativex® ansprechen (potentielle ohne Zielpopulation lt. FI)	28
Fortführung der Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	365

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
THC/CBD (Sativex®)	365 DDD [DDD als Spray: 21,6 mg THC/20 mg CBD]
Fortführung der Vortherapie:	Ergibt sich anteilig aus folgenden Komponenten
Baclofen (Baclofen AWD®)	365 DDD [DDD orale Darreichungsform: 50 mg]
Baclofen (Baclofen SUN®)	365 DDD [DDD parenterale Gabe: 0,55 mg]
Tizanidin (Tizanidin TEVA®)	365 DDD [DDD orale Darreichungsform: 12 mg]
Dantrolen (Dantamacin®)	365 DDD [DDD orale Darreichungsform: 125 mg]
Tolperison (Tolperison-HCl STADA®)	365 DDD [DDD orale Darreichungsform: 0,2 g]
Tetrazepam (Tetrazepam STADA®)	365 DDD [DDD orale Darreichungsform 125 mg]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Quelle der DDD-Angaben für die benannte Vergleichstherapie ist die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für 2011 (13). Die DDD für THC/CBD (Sativex®) wurde der vorläufigen Beschlussfassung der ATC/DDD-Gruppe entnommen (12).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen

zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
THC/CBD(Sativex [®])	607,66 € (10 ml Sprühflasche, 3 Stück)	531,37 € (10 ml Sprühflasche, 3 Stück)
Fortführung der Vortherapie	Anteilig der folgenden Arzneimittel	Anteilig der folgenden Arzneimittel
Baclofen (Baclofen AWD [®])	16,64 € (10 mg Tabletten, 100 Stück)	14,59 € (10 mg Tabletten, 100 Stück)
Baclofen (Baclofen AWD [®])	24,94 € (25 mg Tabletten, 100 Stück)	22,89 € (25 mg Tabletten, 100 Stück)
Baclofen Infusionslösung (Baclofen SUN [®])	396,28 € (10 mg/5 ml, 10 mg/20 ml Infusionslösung, 5 Ampullen)	376,23 € (10 mg/5 ml, 10 mg/20 ml Infusionslösung, 5 Ampullen)
Tizanidin (Tizanidin TEVA [®])	20,08 € (4 mg Tabletten, 100 Stück)	18,03 € (4 mg Tabletten, 100 Stück)
Tizanidin (Tizanidin TEVA [®])	28,35 € (6 mg Tabletten, 100 Stück)	26,30 € (6 mg Tabletten, 100 Stück)
Dantrolen (Dantamacrin [®])	93,68 € (50 mg Tabletten, 100 Stück)	69,22 € (50 mg Tabletten, 100 Stück)
Tolperison (Tolperison-HCl STADA [®])	32,18 € (50 mg Tabletten, 96 Stück)	29,08 € (50 mg Tabletten, 96 Stück)
Tetrazepam (Tetrazepam STADA [®])	20,49 € (50 mg Tabletten, 100 Stück)	18,44 € (50 mg Tabletten, 100 Stück)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisangaben wurden der aktuellen LAUER-Steuer entnommen (Stand: 15.11.2011).

Die Berechnung der Gesamttherapiekosten durch die Arzneimittel erfolgt auf Basis folgender GKV-relevanter Preise je mg (je ml für THC/CBD) und den Angaben aus Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9. Für Baclofen AWD[®] wurde die Packung mit 100 Tabletten à 25 mg und für Tizanidin[®] die Packung mit 100 Tabletten à 6 mg zugrunde gelegt.

Tabelle 3-10: Ermittlung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Arzneimittel	GKV-relevanter Preis je DDD	GKV-relevanter Preis pro 365 DDD	Anteil in Prozent	GKV-relevanter anteiliger Preis pro 365 DDD
Orales Baclofen (z.B. Baclofen AWD [®])	0,4578	167,097	60	100,26
Baclofen zur intrathekalen Applikation (z.B. Baclofen SUN [®])	4,1385	1.510,55	1	15,11
Tizanidin (z.B. Tizanidin TEVA [®])	0,526	191,99	19	36,47
Dantrolen (z.B. Dantamacrin [®])	1,7305	631,633	1	6,32
Tolperison (z.B. Tolperison-HCl STADA [®])	1,212	442,38	31	137,14
Tetrazepam (z.B. Tetrazepam STADA [®])	0,461	168,265	3	5,05
Gesamtkosten der Fortführung der Vortherapie			115	300,35

Wie aus Tabelle 3-10 ersichtlich, betragen die Gesamtkosten der Fortführung der Vortherapie, also der zweckmäßigen Vergleichstherapie, € 300,35.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS)	Fortführung der Vortherapie	365	365
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund MS, die nicht auf die Therapie mit Sativex® ansprechen	Fortführung der Vortherapie	28	28
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS)	Ärztliche Kontrolle nach 4-wöchigem Therapieversuch	1	1
Fortführung der Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	Baclofen (Baclofen SUN®) Wiederbefüllen der ITB-Pumpe	Annahme: alle 6 Wochen	9
Fortführung der Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	Baclofen (Baclofen SUN®) Austausch der ITB-Pumpe	1 mal alle 7 Jahre	0,143
* einmaliger 4-wöchiger Therapieversuch für Patienten, die letztlich nicht auf die Zusatztherapie mit Sativex® ansprechen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Add-on Therapie mit Sativex® fallen folgende Kosten an: die Kosten für die Fortführung der Vortherapie und die Kosten für die ärztliche Kontrolle nach dem vierwöchigen Therapieversuch, die allerdings im Regelleistungsvolumen enthalten sind. Weitere zusätzliche Leistungen für die GKV fallen nicht an, da MS-Patienten regelmäßig beim Arzt vorstellig werden und im Rahmen dieser Kontrollen die Einnahme von Sativex® beobachtet wird.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen bei der ITB-Therapie an: Gemäß der Fachinformation sind während der gesamten Behandlung im Behandlungszentrum durchgeführte regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Verträglichkeit von Baclofen SUN® und Hinweisen einer Infektion in mindestens monatlichen Abständen notwendig. Hinsichtlich

weiterer notwendiger GKV-Leistungen sind gemäß den Fachinformationen zu den genannten Präparaten nur bei einer Therapie mit Baclofen verpflichtend Kontrollmaßnahmen durchzuführen: Zu Beginn der Therapie sind häufige Kontrollen notwendig, um mögliche Nebenwirkungen wie allgemeine Muskelschwäche und unter Umständen abrupten Tonusverlust (Sturzgefahr!), Müdigkeit oder Verwirrheitszustände rasch zu erkennen und eine Dosisanpassung vornehmen zu können. Zudem muss die Funktionsfähigkeit des Infusionssystems regelmäßig überprüft werden. Weiterhin wird im vorliegenden Dossier angenommen, dass ausschließlich steuerbare Pumpen (anstatt Gasdruck-getriebenen Konstantflusssystemen) verwendet werden. Diese müssen nach ca. 7-8 Jahren als Ganzes ausgetauscht werden (14).

Um die Kosten der ITB-Therapie zu berechnen, wurde folgende Annahme getroffen:

- Eine ambulante Kontrolle zur Dosisanpassung und/oder Nachfüllen des Behälters erfolgt alle 6 Wochen.

Alle Leistungen im Zusammenhang mit der ITB-Therapie (programmierbare Pumpen) werden je Krankenhausaufenthalt über die DRG B17C (OR-Prozeduren bei anderen Zuständen, die zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen, mit komplexem Eingriff oder komplizierender Konstellation) abgerechnet. Die DRG B17C kommt beim Wechsel der Pumpe zur Anwendung. Es wird angenommen, dass bei jedem Wechsel der Pumpe zusätzlich das Zusatzentgelt ZE09 für das medizinische Device einer programmierbaren Medikationspumpe erneut anfällt. Für das regelmäßige Nachfüllen der Medikamentenpumpe mit Baclofen werden bei jedem Nachfüllen neben den Medikamentenkosten die EBM Ziffern 01321 und 30740 ansetzbar.

Für Patienten, die mit Tizanidin behandelt werden und unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Koronarinsuffizienz oder Leber- bzw. Nierenerkrankungen leiden, sind zusätzlich regelmäßig klinische Laboruntersuchungen und Elektrokardiogramm-Untersuchung notwendig. Eine Literaturrecherche hat für diese Morbiditäten keine verwertbaren Prävalenzzahlen bei MS-Patienten ergeben. Es wird davon ausgegangen, dass diese Kosten durch die jeweiligen Grunderkrankungen entstehen und daher nicht den Kosten der Therapie mit Tizanidin angerechnet werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Fortführung der Vortherapie	300,35
Arztkosten nach 4wöchigem Sativex®-Therapieversuch (EBM-Ziffer 01321)	0
Austausch der ITB-Pumpe (DRG B17C)	2.842,30
Zusatzentgelt (ZE09) für vollimplantierte Medikamentenpumpe mit programmierbarem variablen Tagesprofil	10.523,09
Wiederbefüllen der Medikamentenpumpe (EBM Ziffer 01321: Grundpauschale für Ärzte, Institute und Krankenhäuser, die zur Erbringung von Leistungen innerhalb mindestens eines der nicht in der Gebührenordnungsposition 01320 aufgeführten Fachgebiete ermächtigt sind)	15,75
Wiederbefüllen der Medikamentenpumpe (EBM Ziffer 30740: Überprüfung (z. B. anatomische Lage, Wundverhältnisse) eines zur Langzeitanalgesie angelegten Plexus-, Peridural- oder Spinalkatheters und/oder eines programmierbaren Stimulationsgerätes im Rahmen der Langzeitanalgesie))	11,03
Wiederbefüllen der Medikamentenpumpe: Spezialnachfüllset für implantierbare Infusionspumpen (Verschiedene Anbieter, z.B.: Salewski Medizintechnik Lippstadt: minimaler circa Preis in Abhängigkeit von der Art und Abgabemenge)	51,80

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die GKV relevanten Kosten einer Fortführung der Vortherapie betragen 300,35 €. Es fallen weiterhin Arztkosten i.H.v. € 15,75 für die Kontrolle nach dem 4-wöchigen Therapieversuch mit Sativex® an, die allerdings im Regelleistungsvolumen enthalten sind und nicht noch einmal separat abgerechnet werden.

Stationäre Leistungen im Zusammenhang mit der ITB-Therapie werden annahmegemäß je Krankenhausaufenthalt über die DRG B17C (Eingriffe an periph. Nerven, Hirnnerven u. and. Teilen d. Nervensyst. oh. äuß. schw. CC, oh. kompliz. Diag. od. Ingr. bei zerebr. Lähmung, Muskeldystr. od. Neuropathie oh. äuß. schw. od. schw. CC, Alter > 18 J., oh. kompl. Ingr., m. mäßig kompl. Ingr.) abgerechnet (15). Diese hat eine Bewertungsrelation von 0,959. Bei einem Basisfallwert von aktuell durchschnittlich 2.963,82 € (16) ergibt sich für die DRG B17C (15)) eine Erstattung der Gesetzlichen Krankenversicherung in Höhe von 2.842,30 €. Es wird davon ausgegangen, dass in den DRG die jeweiligen Medikationskosten enthalten sind.

Zusätzlich zu der jeweiligen DRG kann bei der Implantation oder dem Wechsel einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe mit programmierbarem variablem Tagesprofil zur intrathekalen Infusion das Zusatzentgelt ZE09 in Höhe von 10.523,09 € abgerechnet werden. Bei Einsatz (Implantation oder Wechsel) einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe mit

konstanter Flussrate zur intrathekalen Infusion kann ein Zusatzentgelt ZE56 in Höhe von 3.966,36 € abgerechnet werden. Im Dossier wird davon ausgegangen, dass vorwiegend programmierbare Pumpen verwendet werden, so dass in diesem Fall das Zusatzentgelt ZE56 nicht anfällt.

Es wird davon ausgegangen, dass das routinemäßige Nachfüllen der Pumpe ambulant erfolgt. Dafür fallen weitere Kosten je Nachfüllen gemäß EBM Ziffer 01321 von 15,75 € je Quartal und gemäß EBM Ziffer 30740 von 11,03 € (16) an, zuzüglich der Kosten für das Spezialnachfüllset von 51,80 € (17) und der Medikationskosten für die Baclofen Infusionslösung von 1.480,40 € (Tabelle 3-9) bei einem angenommenen Gesamfüllvolumen der Medikationspumpe von 20 ml pro Füllung, entsprechend 72 Tagesdosen basierend auf der theoretischen DDD von 550 µg pro Füllung. Dabei wird das Device über eine Portnadel durch die Bauchdecke neu befüllt und ein Reservevolumen von ca. 20 % eingerechnet. Im Durchschnitt wird die Pumpe alle 6 Wochen neu befüllt.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-4 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (Zielpopulation lt. FI)	Fortführung der Vortherapie	300,35	3.110.124
THC/CBD (Sativex®) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, die nicht auf die Therapie mit Sativex® ansprechen (potentielle ohne Zielpopulation lt. FI)	Fortführung der Vortherapie	23,04	263.693
Fortführung der Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	Baclofen (ITB)Austausch der ITB-Pumpe	1.911,25	416.653
Fortführung der Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	Ambulantes Nachfüllen der ITB-Pumpe (exklusive Medikamentenkosten) (mehrmals im Jahr zur Dauertherapie)	628,47 (Nachfüllen 9 mal im Jahr, 4 Grundpauschalen Arzt)	137.006

Zur Berechnung der Zusatzkosten für die Fortführung der Vortherapie wurde eine Zielpopulation eine GKV-Gesamtpopulation in der Indikation von 21.800 Patienten angenommen. Für die ITB-Therapie, die nur bei schwerer Spastik zugelassen ist, wurde eine Population von 218 Patienten (1 % der GKV-Gesamtpopulation) angenommen, basierend auf den Daten der MOVE I-Studie. Die Jahreszusatzkosten ergeben sich aus der Addition der zusätzlichen GKV-Leistungen Austausch der ITB-Pumpe und ZE09 für vollimplantierte Medikamentenpumpen, unter der Berücksichtigung, dass der Austausch nur aller sieben Jahre erfolgt.

Für die Behandlung mit Sativex® fallen zusätzlich die gesamten Kosten für die Fortführung der Vortherapie an (Tabelle 3-10).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-4) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a für die Zielpopulation (Patientengruppe)
THC/CBD (Sativex [®]) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (Zielpopulation lt. FI).	6.072,42	62.879.909
THC/CBD (Sativex [®]) zur bestehenden Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, die nicht auf die Therapie mit Sativex [®] ansprechen (potentielle Zielpopulation ohne Zielpopulation lt. FI).	766,59	8.773.623
Fortführung der Vortherapie	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS.	325,75	7.101.350
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurde eine Zielpopulation von 21.800 Patienten angenommen (siehe Tabelle 3-3). Bei der Behandlung mit Sativex[®] ist anzumerken, dass alle 21.800 Patienten für die 4-wöchige Behandlung in Frage kommen (potentielle Zielpopulation). Allerdings würden voraussichtlich nur 47,5%, also 10.355 Patienten (Zielpopulation lt. FI), auf die Behandlung ansprechen (18). Aus diesem Grund beziehen sich die Jahrestherapiekosten der GKV für die Dauertherapie auf eine Patientengruppe von 10.355 Patienten. Demzufolge nehmen 11.445 Patienten nur an der

initialen 4-wöchigen Therapie unter Fortführung der optimierten Vortherapie teil. Es ist weiterhin anzumerken, dass für die 4-wöchige initiale Therapie in den Folgejahren nur Kosten für die neu hinzukommenden Patienten anfallen und bei einer Inzidenz von ca. 1,3 pro 100.000 Einwohner (etwa 863 Neuerkrankten) geringer bei ca. € 400.000 liegen wird.

Die Kosten der Fortführung der Vortherapie ergibt sich aus den anteiligen Kosten der jeweiligen Medikation und den zusätzlich notwendig GKV-Leistungen für diese Therapie (Tabelle 3-13)

Die Berechnung für die Patienten, die auf Sativex[®] ansprechen, ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch von Sativex[®] (365 DDD; 15,7443 €/DDD) wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben plus den Kosten für die Fortführung der Vortherapie (Tabelle 3-10). Die GKV-Jahrestherapiekosten für die Patienten, die nicht auf Sativex[®] ansprechen, berechnet sich wie folgt: Addition der Kosten für eine Add-on Behandlung mit Sativex[®] für 28 Tage plus den Kosten für die Fortführung der Vortherapie für 365 Tage.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Sativex[®] ist ein Versorgungsanteil von 70 % innerhalb der zugelassenen Indikation und der nächsten fünf Jahre zu erwarten, d.h. innerhalb der geschätzten 10.355 Patienten mit Zusatznutzen.

Basierend auf den Ergebnissen aus den vier Sativex[®] RCT zeigt sich eine sehr ähnliche Abbruchrate der Sativex[®] Behandlung von circa 10 % innerhalb weniger Monate Therapiedauer (GWMS0106: N = 12 (9,7 %), GWCL0403: N = 17 (10 %), GWSP0604: N = 15 (12 %) und GWSP0702 N = 3 (17%)). In der Verlaufstherapie unter Alltagsbedingungen kann von einer mindestens ähnlichen Therapieabbruchrate ausgegangen werden. Dies würde maximal 9.319 Patienten unter Dauertherapie mit Sativex[®] bedeuten, wobei eine

absolute Therapiepersistenz einer langfristigen Behandlung im Behandlungsalltag eher nicht zu erwarten ist.

Sativex[®] ist kontraindiziert bei Patienten mit Schizophrenie. Die Lebenszeitprävalenz von Schizophrenie liegt abhängig von der Enge oder Weite der Definition der Krankheitsdiagnose, aber auch von der Lebenserwartung der Bevölkerung weltweit zwischen 0,5 bis 1,6 %. Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr auf. Männer erkranken etwa 3–4 Jahre früher als Frauen, aber das Lebenszeitrisiko zwischen den Geschlechtern ist insgesamt gleich (19). Unterstellt man die maximale Häufigkeit von Schizophrenie von 1,6 %, bedeutet dies, dass Sativex[®] bei circa 200 Patienten der Zielpopulation kontraindiziert sein dürfte. Daraus ergibt sich eine geschätzte GKV-Zielpopulation von 9.120 Patienten.

Durch die Zulassung von Fampridin zum 01.09.2011 (Indikation: Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patienten mit einem EDSS von 4-7) wird wahrscheinlich ein kleiner Teil der Patienten mit Fampridin behandelt werden.

Die tatsächliche Zahl an GKV-Patienten unter Dauertherapie mit Sativex[®] wird im Versorgungsalltag vermutlich niedriger sein als die hier geschätzten 9.120 Patienten und bei etwa 7.000 Patienten liegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten für die Dauertherapie der GKV-Zielpopulation würden sich um ca. 30 % verringern. Die Kosten für den 4-wöchigen Therapieversuch der Non-Responder in der GKV-Gesamtpopulation verringern sich ab dem zweiten Jahr, da sie dann nur noch von der Inzidenzrate abhängen bzw. von den Patienten, die noch keinen Therapieversuch im ersten Jahr durchgeführt haben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu den Angaben zu den Arzneimitteln wurde gezielt in den zugehörigen Fachinformationstexten recherchiert. Die Kosten wurden mittels der LAUER-Tabelle sowie dem Fallpauschalenkatalog (15) und den Angaben zum aktuellen durchschnittlichen Basisfallwert (KBV 2010) gewonnen. Zur Bestimmung der Rabatte wurden zudem die Gesetzestexte des SGB V sowie der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) herangezogen. Die Angaben zu den DDD basieren auf der amtlichen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen (13). Es wurde eine Literaturrecherche bezüglich der möglichen zusätzlichen Kosten bei der Behandlung mit Tizanidin durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. AWD pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation Baclofen AWD[®]. Stand: März 2011.
2. SUN Pharmaceuticals Germany: Fachinformation Baclofen SUN[®] 10 mg/ 5 ml, 10 mg/20 ml Infusionslösung. Stand: Juli 2010.
3. SUN Pharmaceuticals Germany: Fachinformation Baclofen SUN[®] 0,05 mg/ 1 ml Infusionslösung. Stand: Juli 2010.
4. Allergan: Fachinformation Botox[®] Allergan Einheiten Stand: August 2011.
5. TEVA Generics GmbH: Fachinformation Tizanidin TEVA[®]. Stand: November 2007.
6. STADApHarm: Fachinformation Tolpersion-HCl-STADA[®] Filmtabletten. Stand: Mai 2009.
7. SpePharm Holding BV: Fachinformation Dantamocrin[®] (Dantrolen). Stand: Januar 2009.
8. STADApHarm: Fachinformation Tetrazepam STADA[®] Stand: Oktober 2007.
9. IMS consulting group: Mobility Improvement (MOVE) I study: Burden of disease and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany - Statistical Report. 2011.
10. DGN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
11. Almirall Hermal GmbH: Fachinformation Sativex[®] Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Stand: Juni 2011.
12. WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V: Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. 2011.
13. DIMDI. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. 2011.
14. Beer S, Beer K, Binggeli R, Blanco J, Chofflon M, Despland PA, et al. Intrathekale Baclofen (ITB)-Therapie der schweren Spastik bei Multipler Sklerose: Übersicht und praktische Empfehlungen. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie. 2005;156(7):10.
15. InEK. G.DRG-Version 2011, Fallpauschalen-Katalog. 2010.

16. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). In: Bundesvereinigung K, editor. Berlin 2010.
17. ADVamed. ADVamed Apotheke. 2011 [06.12. 2011]; Available from: http://www.advamed.de/product/spezial-auffuellset-as-04-f-implant-inf-pumpen.172838.html?meshop_sid=05fpq8hf35nq54146ec90mm6j2?p=262144.
18. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011;18(9):1122-31. Epub 2011/03/03.
19. Godemann F, Blittersdorf K, Poschenrieder M, Klimitz H, Hauth I, Gutzmann H. [Guideline compliance in the treatment of schizophrenic patients. Introduction of a computer-assisted treatment pathway]. *Der Nervenarzt*. 2010;81(5):584-93. Epub 2009/12/22. Leitlinienkonformität in der Behandlung schizophrener Patienten. Einführung eines IT-gestützten Behandlungspfades.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung mit Sativex[®] 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[®] 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[®] sollte nach vier Wochen Behandlung überprüft werden (1). Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während dieses Anfangstherapieversuchs 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[®] 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[®] zu den Mahlzeiten angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist erforderlich, wenn bei der Behandlung mit Sativex[®] 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[®] bereits anwenden, sollte bei der begleitenden Verwendung von Sativex[®] mit solchen Wirkstoffen vorsichtig umgegangen werden, da es zur Reduktion des Muskeltonus und der Muskelkraft kommen kann, was ein größeres Risiko von Stürzen zur Folge hat. Bei Sativex[®] kann es

außerdem zu Wechselwirkungen mit Alkohol kommen, wodurch die Koordination, Konzentration und die Fähigkeit zur schnellen Reaktion beeinträchtigt wird (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine Anforderungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des zu bewertenden Arzneimittels vor.

Der European Public Assessment Reports (EPAR) für Sativex[®] wird derzeit, basierend auf der neuen Zulassungssituation aktualisiert. Diese aktualisierte Version des EPAR zu Sativex[®] ist zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht verfügbar gewesen. Aus diesem Grund wird der alte EPAR eingereicht (2). Dieser steht auch seitens der Zulassungsbehörde nur als geschütztes Dokument zur Verfügung. Aus diesem Grund ist es auch uns nicht möglich, eine elektronisch entnehmbare Version zur Verfügung zu stellen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR für Sativex[®] wird derzeit, basierend auf der neuen Zulassungssituation aktualisiert. Diese aktualisierte Version des EPAR zu Sativex[®] ist zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht verfügbar gewesen. Nachfolgende Angaben zu den vorgesehenen Aktionen zur Risikovermeidung sind dem Risk-Management Plan zu Sativex[®] entnommen (3).

- 1.) Mögliche Leber- oder Nierenschädigung: Entsprechende Warnhinweise sind in der Produktinformation aufgeführt. Für Patienten mit Leber- oder Nierenschädigung ist die regelmäßige ärztliche Überwachung empfohlen.
- 2.) Mögliche Einflüsse auf die Fähigkeit ein Fahrzeug oder Maschinen zu führen: Entsprechende Warnhinweise sind in der Produktinformation aufgeführt.
- 3.) Mögliche Erhöhung des Sturzrisikos: Entsprechende Warnhinweise sind in der Produktinformation aufgeführt.
- 4.) Limitierte Erfahrung in der Anwendung bei älteren Patienten: Entsprechende Warnhinweise sind in der Produktinformation aufgeführt.
- 5.) Limitierte Erfahrung in der Anwendung bei Patienten mit anderer ethnischer Zugehörigkeit als kaukasisch: Bei der Erfassung von unerwünschten Ereignissen wird die Information zur ethnischen Zugehörigkeit erfasst und im Zuge der routinemäßigen Safety Evaluierung (Periodic Safety Update Reports, jährliches Safety Reporting) mit evaluiert.
- 6.) Limitierte Erfahrung in der Anwendung während der Schwangerschaft: Die Anwendung von Sativex[®] ist kontraindiziert während der Schwangerschaft und Stillzeit.
- 7.) Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen: Detaillierte Angaben zu potentiellen Wechselwirkungen sind in der Produktinformation aufgeführt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vor einer dauerhaften Behandlung mit Sativex[®] muss das positive Ansprechen auf die Therapie in einem 4-wöchigen Therapieversuch mit Sativex[®] festgestellt werden (1).

Für die Verordnung von Sativex[®] ist ein Betäubungsmittelrezept notwendig.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Sativex[®] ist als Dauertherapie nur für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen anzuwenden.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es erfolgte eine gezielte Überprüfung der Fachinformationen sowie der regulatorischen Zulassungsdokumente zu Sativex[®].

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Almirall Hermal GmbH: Fachinformation Sativex[®] Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Stand: Juni 2011.
2. Public Assessment Report: Sativex Oromucosal Spray UK/H/2462/001/DC. 2010.
3. GW Pharmaceuticals: Risk Management Plan for Sativex[®] Version 1.0. 2010.