

IQWiG-Berichte – Nr. 124

**Extrakt aus Cannabis Sativa –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-01
Version: 1.0
Stand: 29.03.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Extrakt aus Cannabis Sativa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.01.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Frank A. Hoffmann, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH, Halle

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Ulrich Grouven
- Stefan K. Lhachimi
- Regine Potthast
- Frank Gerd Sandmann
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Cannabinoide, multiple Sklerose, Nutzenbewertung

Keywords: cannabinoids, multiple sclerosis, benefit assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	7
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	8
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	9
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	13
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	13
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	14
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.3.2 Studienpool	16
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	17
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	24
2.7.2.4.3 Ergebnisse	24
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	25
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	25

2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	25
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	25
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	25
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	26
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	26
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	26
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	27
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	27
3	Kosten der Therapie.....	28
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	28
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	28
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	28
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	28
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	31
3.2.1	Behandlungsdauer	31
3.2.2	Verbrauch	32
3.2.3	Kosten.....	32
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	33
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	33
3.2.6	Versorgungsanteile	34
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	34
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	35
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	35
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	35

5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	37
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	37
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	37
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41
6	Literatur	42
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	3
Tabelle 2: Gegenüberstellung der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und der Definitionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU	6
Tabelle 3: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien	18
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien...	21
Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	38
Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	39

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vereinfachtes Design einer Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von THC/CBD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU	23
Abbildung 2: Vereinfachtes Design einer Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von THC/CBD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CBD	Cannabidiol
DDD	Defined Daily Doses
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EQ 5D-Fragebogen 3 level version
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MOVE 1	Mobility Improvement Study I
MS	Multiple Sklerose
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomised controlled trial</i>)
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
SGB	Sozialgesetzbuch
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
v/v	Volumen pro Volumen (<i>volume / volume</i>)
w/v	Masse pro Volumen (<i>weight / volume</i>)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 02.01.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Extrakts aus Cannabis Sativa, der die Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) enthält, gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 02.01.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die vorliegende Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen

Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 02.01.2012 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Extrakts aus Cannabis Sativa, der die Wirkstoffkombination THC/CBD enthält, gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 02.01.2012 übermittelt.

Im Folgenden wird auf Extrakt aus Cannabis Sativa mit „THC/CBD“ Bezug genommen.

Fragestellung

Die vorliegende Nutzenbewertung von THC/CBD wurde für das zugelassene Anwendungsgebiet durchgeführt: Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. Die Gabe von THC/CBD ist laut Fachinformation als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten antispastischen Medikation vorgesehen [3].

Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese ist die optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist demnach die Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie (wie vom G-BA festgelegt) bei Patienten mit Spastik bei MS (wie in der Zulassung beschrieben).

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Er benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie zunächst die Fortführung der individuellen Vormedikation. In der Begründung seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie erweitert der pU seine Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Annahme, dass bei länger vorbehandelten Patienten von einer optimierten Therapie ausgegangen werden könne. Er benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen antispastischen Therapie. Die Vortherapie ergibt sich laut pU aus der Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die Indikation von THC/CBD zugelassen sind.

Mit beiden Definitionen weicht der pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Diese Abweichungen sind jedoch nicht ausreichend begründet.

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu der oben genannten Fragestellung durchgeführt, da er eine andere Vergleichstherapie gewählt hat.

Eine zusätzliche Überprüfung der vorgelegten Studien ergab, dass in keiner der Studien eine Optimierung der antispastischen Vormedikation geplant war. Die Studien waren deshalb nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie (wie vom G-BA festgelegt) zu machen. Dementsprechend hat der pU keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien vorgelegt. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs THC/CBD wie folgt bewertet:

- Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von THC/CBD.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen lautet das Ergebnis:

- Es gibt keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von THC/CBD wurde für die folgende Indikation durchgeführt: Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. Die Gabe von THC/CBD ist gemäß Fachinformation [3] als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten antispastischen Medikation vorgesehen.

Der pU benennt die Fortführung der individuellen Vortherapie der Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dementsprechend formuliert der pU in seinem Dossier als Fragestellung für die Bewertung den Vergleich einer Zusatzbehandlung mit THC/CBD mit der Fortführung der bisherigen pharmakologischen antispastischen Therapie. Ergänzend postuliert der pU in der Begründung für seine zweckmäßige Vergleichstherapie, dass bei länger vorbehandelten Patienten von einer optimierten Therapie ausgegangen werden könne, und beschreibt in der Folge die zweckmäßige Vergleichstherapie als Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen antispastischen Therapie.

Mit beiden Definitionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und mit der Fragestellung weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, der eine optimierte Standardtherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat. Tabelle 2 zeigt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und die Definitionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU.

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und der Definitionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
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 Dosierungen. Es sollen mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.	<p>Definition 1: Fortführung der individuellen antispastischen Vormedikation der Patienten</p> <p>Definition 2: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher entsprechend angepasst und definiert als die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen antispastischen Therapie. Die Vortherapie ergibt sich aus der Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die vorliegende Indikation zugelassen sind.</p>
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist aus Sicht des Instituts nicht ausreichend begründet. Eine detaillierte Erläuterung hierzu ist

Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen. Der vorliegende Bericht zur Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD basiert daher auf der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist demnach die Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie (wie vom G-BA festgelegt) bei Patienten mit Spastik bei MS (wie in der Zulassung beschrieben).

Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien erfolgen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 und Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.1 und 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 01.11.2011 abgeschlossene Studien des pU zu THC/CBD (Studienliste des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu THC/CBD (letzte Suche 03.11.2011 in bibliografischen Datenbanken bzw. 04.10.2011 in Studienregistern, Recherchen des pU)
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu THC/CBD in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 13.01.2012. Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurden keine Studien zusätzlich zu den im Dossier des pU dargestellten Studien identifiziert.

Die identifizierten Studien entsprachen dem Studienpool des pU.

Diese Studien wurden daraufhin geprüft, ob sie geeignet sind, Aussagen zum Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie (wie vom G-BA festgelegt) zu machen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Da in den Studien durchgängig keine Optimierung der antispastischen Medikation geplant war, konnten sie nicht zum Vergleich von THC/CBD mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen werden. Im identifizierten Studienpool lag damit keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 und 4.2.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu der Fragestellung auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt, weil er eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt hat. Im Studienpool des pU befand sich keine Studie, die geeignet

war, THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der anhand der Studien, die er zum Vergleich von THC/CBD und der von ihm gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, insgesamt einen Zusatznutzen von THC/CBD ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Die Bewertung des Instituts weicht von der Bewertung des pU ab, der gegenüber der von ihm gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen von THC/CBD feststellt.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4) des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seine Bewertung keine relevante Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von THC/CBD zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich im Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt im Dossier, dass THC/CBD als Zusatzbehandlung zu einer anderen antispastischen Arzneimitteltherapie zugelassen ist und deshalb bei der Behandlung mit THC/CBD die individuelle Vormedikation fortzuführen sei. Daraus leitet der pU zunächst ab, dass die Fortführung der individuellen antispastischen Vormedikation der Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie sei (Abschnitt 3.1.1 in Modul 3 des Dossiers).

Anschließend nimmt der pU Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

„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 Dosierungen. 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.“

Der pU führt aus, dass nach dem Beratungsgespräch beim G-BA eine Änderung der Fachinformation erfolgte, die aus seiner Sicht zu einer Anpassung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie führen müsse.

Das Anwendungsgebiet der Fachinformation, Stand Juni 2011 [3], lautet wie folgt:

*„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.“* [Hervorhebung durch den pU]

Aus Sicht des pU ergibt sich aus diesem Zulassungstext, dass THC/CBD für Patienten mit mindestens einer Vortherapie zugelassen sei. Darüber hinaus leitet der pU aus diesem Zulassungstext ab, dass damit die Grundlage für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entfalle, die als Ausdruck einer optimierten Standardtherapie mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche verlangt.

Zusätzlich äußert der pU die Ansicht, dass bei länger vorbehandelten Patienten davon auszugehen sei, dass die Therapie an die spezifischen Anforderungen dieser Patienten angepasst sei, d. h. optimiert worden sei.

Auf Basis dieser Überlegungen nimmt der pU eine Anpassung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und definiert die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt (Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 des Dossiers):

„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.“

Das Institut folgt der Argumentation des pU und der abweichenden Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU nicht. Die Argumente des pU werden im Folgenden erörtert.

1) Fortführung der individuellen Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD

Dem Argument des pU, dass die Fortführung der individuellen antispastischen Vormedikation der Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie sei, folgt das Institut nicht. Der pU leitet die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Zulassungsstatus ab, gemäß dem THC/CBD als Zusatzbehandlung zu einer anderen antispastischen Arzneimitteltherapie zugelassen ist und deshalb bei der Behandlung mit THC/CBD die individuelle Vormedikation fortzuführen sei.

Es ist unstrittig, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sein muss. Dies heißt jedoch nicht, dass sich die zweckmäßige Vergleichstherapie allein aus dem Zulassungsstatus des zu bewertenden Medikaments ableiten kann. Die Tatsache, dass THC/CBD als Zusatzbehandlung zugelassen ist, rechtfertigt nicht per se die Festlegung der fortgeführten Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es ist richtig, dass THC/CBD als Zusatzbehandlung zu einer bestehenden Therapie zugelassen ist. Das Ziel dieser Zusatzbehandlung ist es, die Symptome bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS zu verbessern, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Insofern stellt die zusätzliche Gabe von THC/CBD für diese Patienten eine Optimierung der bisherigen Therapie dar. Diese Optimierung durch THC/CBD soll anderen verfügbaren Optimierungsmöglichkeiten gegenübergestellt werden. Gemäß der Festlegung des G-BA umfasst die Optimierung eine Therapie mit Baclofen, Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind. Eine Optimierung kann dabei z. B. durch die Änderung der Dosis, der Art und/oder der Anzahl der eingesetzten Medikamente erfolgen. Studien, die auf Grundlage einer unverändert fortgeführten Vortherapie die Gabe von THC/CBD mit einer Placebogabe vergleichen, sind demzufolge nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von THC/CBD zu treffen. Darüber hinaus ist

zu beachten, dass THC/CBD als Option für Patienten zugelassen ist, die nicht angemessen eingestellt sind. Bei Einschluss dieses Patientenkollektivs in eine Studie ist es angebracht, eine Optimierung der Therapie in beiden Behandlungsgruppen zuzulassen, entweder durch die Gabe von THC/CBD oder durch die Optimierung der antispastischen Therapie ohne den Einsatz von THC/CBD.

Schließlich sei noch erwähnt, dass die Bedeutung und der Bezug der Aussage „Die Vortherapie ergibt sich aus der Summe der prozentualen Anteile aller bei den Patienten eingesetzten Arzneimittel, die für die vorliegende Indikation zugelassen sind“ unklar sind.

2) Annahme, dass länger vorbehandelte Patienten eine optimierte Therapie erhalten

Der pU argumentiert, dass bei länger vorbehandelten Patienten davon auszugehen sei, dass die Therapie an die spezifischen Anforderungen dieser Patienten angepasst, d. h. optimiert worden sei. Aufgrund dieser Annahme spezifiziert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie und definiert diese als die Fortführung der bisherigen optimierten pharmakologischen antispastischen Therapie.

Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Es ist zwar richtig, dass Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer möglicherweise eine höhere Anzahl an Optimierungsversuchen erfahren haben als Patienten im Anfangsstadium der Behandlung; allein aufgrund der Dauer der Behandlung kann aber nicht per se darauf geschlossen werden, dass der Patient unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Therapieoptimierungen an seine spezifischen Anforderungen angepasst und somit optimiert ist. Der pU liefert keine Belege, die seine Argumentation stützen.

Legt man die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU zugrunde, müssten Studien durchgeführt werden, in denen für die eingeschlossenen Patienten (mit bestehender Spastik) nachweislich keine weiteren Optimierungsmöglichkeiten der Therapie (außer THC/CBD) bestehen. Diese Situation ist in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Bandbreite an Optimierungsmöglichkeiten unrealistisch. So stehen neben Baclofen und Tizanidin, die speziell zur Behandlung der Spastik aufgrund von MS zugelassen sind, weitere Wirkstoffe zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zur Verfügung. Zudem kann die Optimierung der Therapie nicht allein durch die Art des eingesetzten Arzneimittels erfolgen, sondern z. B. auch durch Dosiserhöhungen oder die Kombination verschiedener Arzneimittel erreicht werden.

In den vom pU eingeschlossenen Studien waren die Patienten angehalten, die bisher erhaltene Vortherapie im Verlauf der Studie unverändert fortzuführen. Dieses Vorgehen wurde in den Studien nicht primär gewählt, weil keine weiteren Optimierungen möglich waren. Die Mehrzahl der Studienprotokolle beschreibt vielmehr explizit, dass die Vortherapie unverändert weiterzuführen sei, weil der Einfluss einer Therapieänderung auf die Endpunkte gering gehalten werden sollte.

In den Studien war trotz der oben beschriebenen Einschränkung eine Anpassung der antispastischen Begleittherapie in Absprache mit dem behandelnden Arzt möglich. Die Änderungen sollten jedoch ausschließlich auf Fälle beschränkt werden, in denen die medizinische Situation solch eine Änderung unumgänglich machte. Alle Änderungen der antispastischen Begleitmedikation waren zu dokumentieren. Den Anforderungen der Studienprotokolle entsprechend wurde die antispastische Begleitmedikation nur für wenige Patienten geändert.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass der pU bei der Formulierung seiner Fragestellung von der von ihm selbst festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht, indem er nicht die Fortführung der optimierten, sondern der individuellen Vormedikation als Einschlusskriterium anlegt.

Insgesamt folgt das Institut der Festlegung des pU nicht, die Fortführung der (optimierten) Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.

3) Ableitung der Zahl der notwendigen Vorbehandlungen aus der Zulassung von THC/CBD

Dem Argument des pU, dass aufgrund des geänderten Zulassungstexts die Grundlage für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entfalle, folgt das Institut nicht.

Der pU führt seine Argumentation auf die Formulierung in der aktuellen Fachinformation [3] zurück, gemäß der THC/CBD für „Patienten [...], die nicht angemessen auf **eine andere** anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben“ [Hervorhebung durch den pU] zugelassen sei. Daraus leitet der pU ab, dass THC/CBD für Patienten mit mindestens einer Vortherapie zugelassen sei. Dementsprechend entfalle die Grundlage für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, die als Ausdruck einer optimierten Standardtherapie mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche verlange.

Im Zulassungstext wird nicht die Behandlung mit einem einzigen anderen antispastischen Arzneimittel als Vortherapie gefordert, sondern explizit der Begriff „Arzneimitteltherapie“ verwendet. Aus Sicht des Instituts lässt dieser Begriff darauf schließen, dass die Vortherapie nicht als Anwendung eines einzelnen Arzneimittels, sondern im Sinne der Durchführung eines Therapieregimes mit mehreren Arzneimitteln zu sehen ist. Diese Auffassung wird durch die weiteren Angaben in der Fachinformation bestätigt. So ist THC/CBD gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation „nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die mangelhaft auf andere Anti-Spastik-Medikamente angesprochen haben“.

Für die Behandlung der Spastik aufgrund von MS stehen derzeit mehrere Optionen zur Verfügung, für die Evidenz vorliegt. In Anbetracht dessen ist die Festlegung des G-BA, dass mindestens 2 vorangegangene Therapieversuche mit optimiert eingesetzten oralen Spasmolytika erfolgt sein müssen, sinnvoll. Auch die Festlegung, dass bei den Therapieversuchen mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin optimiert

eingesetzt worden sein muss, ist unter dem Aspekt, dass diese beiden Arzneimittel speziell zur Behandlung der Spastik bei MS zugelassen sind, zweckmäßig.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von THC/CBD gegenüber der Fortführung der bisherigen pharmakologischen antispastischen Therapie in der Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS zu bewerten, 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.

Es ist zu konstatieren, dass der pU innerhalb seiner Fragestellung von seiner in Modul 3 des Dossiers selbst festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht, die die Fortführung der bisherigen **optimierten** pharmakologischen antispastischen Therapie vorsieht. Die Bewertung sollte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Der pU führt die Nutzenbewertung mit Blick auf die aus seiner Sicht relevante Fragestellung durch, ohne die eigentlich relevante Fragestellung (Vergleich von THC/CBD mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) zu adressieren. In seinen Einschlusskriterien für Studien formuliert der pU noch einmal explizit, dass er entsprechend seiner Fragestellung Studien einschließen möchte, die als Vergleich zu THC/CBD die Fortführung der bisherigen Therapie plus Placebo untersuchen.

Darüber hinaus weichen einige der Einschlusskriterien des pU maßgeblich von den Bedingungen der Anwendung laut Fachinformation ab, da

- eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs nicht gefordert wird,
- die Dosis von THC/CBD nicht auf die in der Fachinformation festgelegte Maximaldosis von 12 Sprühstößen pro Tag beschränkt wird und auch nicht anderweitig spezifiziert wird, dass die Anwendung von THC/CBD in den Studien zulassungskonform zu erfolgen hatte.

Eine weitere Bewertung der Einschlusskriterien wurde nicht durchgeführt.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens:

- Aus der Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus resultierenden Fragestellung des pU ergibt sich, dass das gesamte Modul 4, das auf den in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers formulierten Fragestellungen aufbaut, für die Nutzenbewertung nicht zu verwerfen ist.
- Wegen der Komplexität der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wurden die vorliegenden Studien dennoch daraufhin überprüft, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA eingesetzt wurde.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Der pU hat nicht nach der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert bzw. selektiert und keine relevanten Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von THC/CBD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen. Daher hat das Institut die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht bewertet.

Eine unmittelbare Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich nicht, da sich die Angaben des pU auf seine Fragestellung beziehen, bei der er von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu THC/CBD war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

- Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für die Datenbank EMBASE führte zu erheblichen Abweichungen gegenüber der Recherche des pU. So ergab beispielsweise die Suche des pU mit der Suchzeile „multiple sclerosis“ 1319 Treffer (Zeile 12), während eine Überprüfung durch das Institut 64 508 Treffer ergab. Diese Abweichung war auch durch die unterschiedlichen Suchzeitpunkte und Suchoberflächen (pU: Elsevier und Institut: Ovid) nicht zu erklären.
- Zudem ist unklar, ob die Suchen in Embase und der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Beispielsweise werden beim Suchbegriff „cannabinoids“ andere Wortendungen (wie z. B. „cannabinoid“) nicht erfasst. In den Datenbanken der Cochrane Library wird zudem für den Indikationsblock ausschließlich das Schlagwort „multiple sclerosis“ verwendet. Eine ausreichende Sensitivität kann i. d. R. nur die Kombination von Freitextbegriffen und Schlagwörtern gewährleisten [4].
- Außerdem wurden die Studienfilter nicht adäquat verwendet. Zum einen sind die verwendeten Studienfilter in den Suchstrategien für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE fehlerhaft übertragen worden. Zum anderen wurden in der Cochrane Library Suchbegriffe aufgeführt, die als Studienfilter zu interpretieren sind. Diese Einschränkung ist nicht sinnvoll, da die Besonderheiten der Datenbanken der Cochrane Library genau darin bestehen, dass bereits eine Qualitätsbewertung hinsichtlich bestimmter Studientypen (z. B. systematischer Übersichten oder kontrollierter klinischer Studien) stattgefunden hat.

Studienregister

Die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregister ergaben sich folgende Mängel:

- Die Suche im ICTRP Search Portal beinhaltet Trunkierungen in der Wortmitte und am Wortanfang, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten in diesem Studienregister unterstützt werden. Bei Begriffen, die in dieser Weise trunkiert wurden (z. B. „GW*1000*“), ergibt die Suche keine Treffer.
- Für das EU Clinical Trial Register ergab eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen Abweichungen (Angabe im Dossier: 92 Treffer; Überprüfung

durch das Institut 44 Treffer), die auch nicht durch die unterschiedlichen Suchzeitpunkte zu erklären sind.

Eine Überprüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org durch das Institut war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist.

Aufgrund der oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern hat das Institut die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools überprüft. Diese Überprüfung beinhaltete eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal sowie auf den Webseiten von GW Pharmaceuticals und Almirall Hermal. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boole'sche Suche sowie „related citations“-Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Bei der Überprüfung wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu THC/CBD identifiziert. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat die Möglichkeit, weitere Untersuchungen einzureichen. Im vorliegenden Dossier hat der pU mittels der in Anhang 4-A (bibliografische Literaturrecherche) und Anhang 4-B (Suche in Studienregistern) beschriebenen Suche nach weiteren Studien mit THC/CBD gesucht. Der pU benennt in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4) des Dossiers aber nicht die Fragestellung bzw. Einschlusskriterien, nach denen die Studien für die weiteren Untersuchungen selektiert wurden.

Als Konsequenz aus den unvollständigen Angaben wurde auf die Kommentierung der Informationsbeschaffung des pU bei den weiteren Untersuchungen verzichtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.3.4, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU schließt für die Nutzenbewertung 5 Studien ein, von denen 4 Studien vom pU gesponsert sind (darunter 3 Zulassungsstudien) und 1 Studie von Dritten durchgeführt wurde (ARA2009 [5]). Keine dieser 5 Studien war darauf ausgerichtet, die Zusatzbehandlung mit THC/CBD mit einer alternativen Optimierung der Standardtherapie (vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie) zu vergleichen. Die detaillierte Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.2.4.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens ist keine der vom pU eingeschlossenen Studien relevant.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der 5 eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Studien zu THC/CBD, die der pU in seinem Dossier vorlegt, wurden daraufhin überprüft, ob sie geeignet sind, Aussagen zum Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu machen. Diese Überprüfung wurde vorgenommen, obwohl der pU mit seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Festlegung des G-BA abgewichen ist. Das ist darin begründet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ein komplexes Therapieregime darstellt und abschließend geklärt werden sollte, ob ggf. Teile der Studien für die vom G-BA vorgegebene Fragestellung geeignet sind.

Im Folgenden werden das Studiendesign und die eingeschlossene Patientenpopulation der vom pU eingeschlossenen Studien tabellarisch dargestellt.

Neben den 5 im Dossier eingeschlossenen Studien führt der pU in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) ergänzend eine weitere randomisierte Studie an (GWSP0702). Diese Studie schließt der pU jedoch nicht in die Nutzenbewertung ein, weil unklar ist, ob die eingeschlossenen Patienten das Kriterium einer mittelschweren bis schweren Spastik erfüllen. Die Eigenschaften dieser Studie werden daher im Folgenden nicht dargestellt und nicht kommentiert.

Tabelle 3 und Tabelle 4 stellen die Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien dar.

Tabelle 3: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GWMS0001	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert	Erwachsene Patienten mit MS und vorausgesetztem Schweregrad in einer oder mehreren der folgenden Kategorien: Schmerz, Spastizität, Muskelspasmen, Blasenproblemen oder Tremor ^c	THC/CBD oder THC/CBD ^b Add-on (N = 80) Placebo (N = 80)	Screening: 1 bis 2 Wochen 6-wöchige aktive Behandlungsphase (placebokontrolliert) 4-wöchige Open Label-Phase Danach Möglichkeit der Teilnahme an einer Langzeitstudie	Vereinigtes Königreich 05/2001 bis 07/2002	Primär: Veränderung der Spastizität mithilfe der visuellen Analogskala oder modifizierten Ashworth-Skala; Sekundär: Schlafqualität, Alltagsfunktion (Barthel-Index), 10-Meter-Gehtest, Auftreten von Nebenwirkungen
GWMS0106	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert	Erwachsene Patienten mit Spastik bedingt durch MS in 2 Muskelgruppen und nicht zufriedenstellend eingestellter Spastik	THC/CBD Add-on (N = 124) Placebo Add-on (N = 65)	Screening: 2 Wochen 6-wöchige aktive Behandlungsphase Nachbeobachtung: 7 bis 10 Tage	Vereinigtes Königreich und Rumänien 06/2002 bis 03/2004	Primär: Veränderung des Schweregrads der Spastik beurteilt auf Numerischer 11-Punkte-Skala; Sekundär: Globale Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten, Auftreten von Nebenwirkungen
GWCL0403	Multizentrisch, multinational, randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert	Erwachsene Patienten mit Spastik bedingt durch MS und nicht zufriedenstellend eingestellter Spastik	THC/CBD Add-on (N = 167) Placebo Add-on (N = 170)	Screening: 1 Woche 14-wöchige aktive Behandlungsphase Nachbeobachtung: 28 Tage	14 Zentren im Vereinigten Königreich und 8 Zentren in Tschechien. 03/2005 bis 12/2005	Primär: Veränderung des Schweregrads der Spastik beurteilt auf numerischer 11-Punkte-Skala; Sekundär: globale Gesamteinschätzung der Veränderungen durch die Bezugspersonen, Gesundheitszustand (EQ-5D), Lebensqualität (MSQOL-54), Schlafqualität, Alltagsfunktionen (Barthel-Index), 10-Meter-Gehtest, Auftreten von Nebenwirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GWSP0604	Multi-zentrische, multinationale Studie in 2 Phasen Phase A ^d : einfach verblindet Phase B: doppelblind, randomisiert, placebo-kontrolliert	Erwachsene; MS mit nicht vollständig eingestellter Spastik unter antispastischer Medikation oder Therapieversuch. Einarmig THC/CBD über 4 Wochen, Responder (47 %, N = 241) randomisiert für THC/CBD oder Placebo über 12 Wochen. Die laufende Spastik-Medikation der Studienteilnehmer wurde fortgesetzt	Phase A (nicht randomisiert): THC/CBD (N = 572) Phase B: (randomisiert) THC/CBD Add-on (N = 241) Placebo Add-on (N = 117)	Phase A: Run-in: 4-wöchige aktive Behandlungsphase (alle) Phase B: 12-wöchige randomisierte Behandlungsphase (nur Responder aus Phase A) Follow-up 14 Tage nach Studienende	52 Studienzentren (18 Zentren im Vereinigten Königreich, 11 Zentren in Spanien, 10 Zentren in Polen, 8 Zentren in Tschechien 5 Zentren in Italien) 01/2008 bis 01/2009	Primär: Veränderung des Schweregrads der Spastik beurteilt auf numerischer 11-Punkte-Skala; Sekundär: Häufigkeit der Spastiken, globale Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten, Gesamteinschätzung der Veränderungen durch die Bezugspersonen, globale Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Prüfarzt, Gesundheitszustand (EQ-5D), Lebensqualität (SF-36), Schlafqualität, Alltagsfunktionen (Barthel-Index), Modified Ashworth-Skala, 10-Meter-Gehtest, Auftreten von Nebenwirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ARA2009	Mono- zentrisch, placebo- kontrolliert, parallel, randomisiert, cross-over	Erwachsene Patienten mit Spastik bedingt durch MS in 2 Muskelgruppen und unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung	N = 17 THC/CBD Add-on (N = 17) Placebo Add-on (N = 17)	8 Wochen 3-wöchige Behandlungsphase, dann 2-wöchige Washout-Periode, dann 3-wöchige Behandlungsphase (Cross-over- Behandlung)	Keine Angaben zu Zentren 2004	Primär: pathophysiologische Symptome, kognitive Performance; Lebensqualität und körperliche und psychische Verfassung, Auftreten von Nebenwirkungen
<p>a: Die extrahierten Endpunkte beinhalten die Angaben aus Modul 4 des Dossiers, Tabellen 4-6, 4-7 und 4-86 ohne Berücksichtigung der Relevanz für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>b: Diese Formulierung enthielt kein Pfefferminzöl.</p> <p>c: Laut Einschlusskriterien mussten die Patienten ein stabiles Behandlungsregime der antispastischen Medikation über mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn haben und gleichzeitig Symptome eines bestimmten Schweregrades aufweisen.</p> <p>d: Phase A war ein 4-wöchiger Anfangstherapieversuch, der gemäß Fachinformation eine Zulassungsvoraussetzung ist [3].</p> <p>CBD: Cannabidiol, EQ-5D: EQ 5D-Fragebogen 3 level version, MS: multiple Sklerose, MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument, N: Anzahl Patienten pro Behandlungsarm / Behandlungsperiode, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire, THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol.</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien

Studie	THC/CBD	Placebo	Vor- und Weiterbehandlung in beiden Armen
GWMS0001	THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzöl 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 8 Sprühstöße über 3 Stunden, maximal 48 Sprühstöße über 24 Stunden	Placebo Pfefferminzöl 0,05 %, gelbes Chinolin 0,005 % (w/v), Sunset Yellow 0,0025 % (w/v) Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 8 Sprühstöße über 3 Stunden, maximal 48 Sprühstöße über 24 Stunden	Die medikamentöse Vorbehandlung der Spastik wurde im Studienzeitraum fortgesetzt ^a (Add-on-Gabe der Studienmedikation)
GWMS0106	THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 8 Sprühstöße über 3 Stunden, maximal 48 Sprühstöße über 24 Stunden	Placebo Pfefferminzöl, 0,05 % (v/v), gelbes Chinolin 0,005 % (w/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 8 Sprühstöße über 3 Stunden, maximal 48 Sprühstöße über 24 Stunden	Die medikamentöse Vorbehandlung der Spastik wurde im Studienzeitraum fortgesetzt ^a (Add-on-Gabe der Studienmedikation)
GWCL0403	THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 8 Sprühstöße über 3 Stunden, maximal 24 Sprühstöße über 24 Stunden	Placebo Pfefferminzöl, 0,05 % (v/v), gelbes Chinolin 0,005 % (w/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 8 Sprühstöße über 3 Stunden, maximal 24 Sprühstöße über 24 Stunden	Die medikamentöse Vorbehandlung der Spastik wurde im Studienzeitraum fortgesetzt ^a (Add-on-Gabe der Studienmedikation).

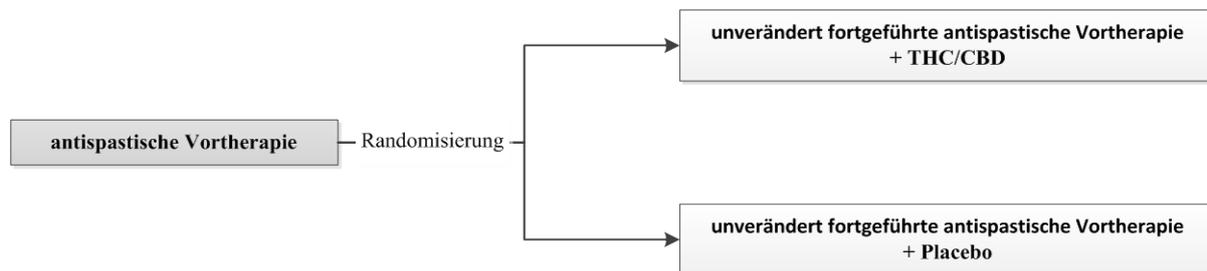
(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	THC/CBD	Placebo	Vor- und Weiterbehandlung in beiden Armen
GWSP0604	Run-in-Phase: THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; 12 Sprühstöße je 24 Stunden	Run-in-Phase: THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; 12 Sprühstöße je 24 Stunden	Die medikamentöse Vorbehandlung der Spastik wurde im Studienzeitraum fortgesetzt ^a (Add-on-Gabe der Studienmedikation).
	Randomisierte Weiterbehandlung: THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 12 Sprühstöße je 24 Stunden	Randomisierte Weiterbehandlung: Placebo Pfefferminzöl, 0,05 % (v/v), gelbes Chinolin 0,005 % (w/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 12 Sprühstöße je 24 Stunden	
ARA2009	THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzölgeschmack 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 8 Sprühstöße über 3 Stunden, maximal 48 Sprühstöße über 24 Stunden	Placebo Pfefferminzöl, 0,05 % (v/v), gelbes Chinolin 0,005 % (w/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß gibt 0,1 ml ab; maximal 8 Sprühstöße über 3 Stunden, maximal 48 Sprühstöße über 24 Stunden	Die medikamentöse Vorbehandlung der Spastik wurde im Studienzeitraum fortgesetzt ^a (Add-on-Gabe der Studienmedikation).
a: „fortgesetzt“ bedeutet, dass eine Veränderung bzw. Optimierung der vorangegangenen antispastischen Therapie in beiden Behandlungsarmen nicht vorgesehen war. CBD: Cannabidiol, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol, v/v: Volumen pro Volumen, w/v: Masse pro Volumen.			

In allen Studien waren die Patienten angehalten, die vorangegangene antispastische Therapie unverändert fortzuführen und die Dosierungen während der Studie stabil zu halten. Die Mehrzahl der Studienprotokolle begründet dieses Vorgehen damit, dass der Einfluss einer Therapieänderung auf die Endpunkte gering gehalten werden sollte. Sämtliche Abweichungen der fortgeführten Therapie mussten dokumentiert werden. Neben dieser fortgeführten Therapie erhielten die Patienten der Testgruppe zusätzlich THC/CBD, die Patienten der Kontrollgruppe ein Placebo. Keine der Studien war somit darauf ausgerichtet, den

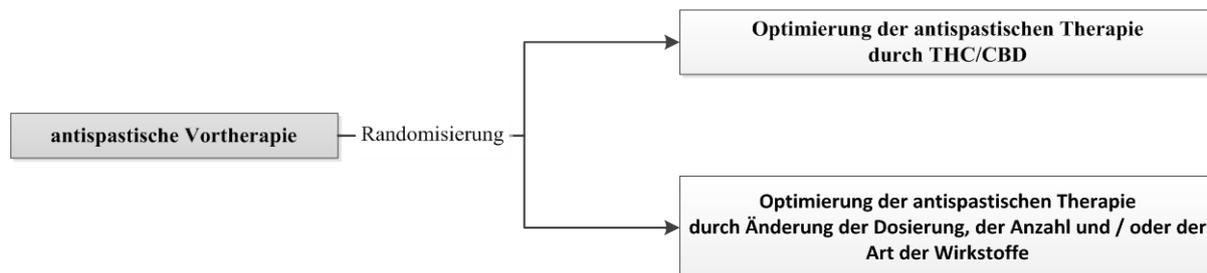
Zusatznutzen von THC/CBD gegenüber einer anderen Optimierungsoption zu untersuchen. Abbildung 1 skizziert die Therapieoptionen in den Studien im Dossier des pU.



CBD: Cannabidiol, pU: pharmazeutischer Unternehmer, THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol

Abbildung 1: Vereinfachtes Design einer Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von THC/CBD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU

Zur Untersuchung des Zusatznutzens von THC/CBD im Vergleich zur optimierten Standardtherapie (wie vom G-BA festgelegt) müsste ein Studiendesign gewählt werden, bei dem die unzureichende antispastische Arzneimitteltherapie entweder durch THC/CBD (Testgruppe) oder alternative Optimierungsmöglichkeiten (Kontrollgruppe) optimiert wird. Ein solches Design ist in Abbildung 2 illustriert.



CBD: Cannabidiol, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol

Abbildung 2: Vereinfachtes Design einer Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von THC/CBD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Keine der im Dossier des pU vorgelegten Studien wurde mit dem in Abbildung 2 beschriebenen Design durchgeführt.

Darüber hinaus sind die Studien teilweise aufgrund folgender Aspekte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant:

Die Dosis der Intervention und der Kontrolle war lediglich in 1 Studie (Studie GWSP0604) auf die gemäß der Fachinformation vorgeschriebene Maximaldosis von 12 Sprühstößen pro Tag beschränkt. Der Anteil der Patienten, die die Maximaldosis von 12 Sprühstößen pro Tag überschritten, übertraf 50 % in der Studie GWMS0001 und jeweils 25 % in den Studien

GWMS0106 und GWCL0403. Für die Studie ARA2009 ist unklar, wie viele Patienten die Maximaldosis von 12 Sprühstößen überschritten.

Gemäß den vorliegenden Unterlagen erhielten nicht alle Patienten in den vom pU eingeschlossenen Studien THC/CBD als Zusatztherapie zu weiteren antispastischen Medikamenten. THC/CBD wurde als Monotherapie eingesetzt bei mindestens 63 % der Patienten in der Studie GWMS0001, 25 % der Patienten in der Studie GWMS0106 und 41 % in der Studie ARA2009. Für die Studie GWSP0604 bleibt unklar, wie viele Patienten THC/CBD im Verlauf der Studie als Monotherapie erhielten.

Lediglich in einer Studie (Studie GWSP0604) wurde der laut Fachinformation notwendige Anfangstherapieversuch durchgeführt (Tabelle 3).

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens ist keine der vom pU eingeschlossenen Studien relevant.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.12, Anhang 4-F, 4-G) des Dossiers.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt, da im Dossier keine relevanten Studien mit THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Eine Bewertung der Ergebnisse entfällt, da im Dossier keine relevanten Studien mit THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Die in Modul 4 des Dossiers getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es ergibt folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Anhand der vorgelegten Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von THC/CBD.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von THC/CBD im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die Angaben des pU zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen – befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

In Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers sollen über die bereits im Dossiers dargestellten Studien(typen) hinausgehende Untersuchungen genannt werden, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden. Der pU führt in diesem Abschnitt die randomisierte placebokontrollierte Studie GWSP0702 an.

Als Grund für die Darstellung der Studie bei den weiteren Untersuchungen nennt der pU, dass diese Studie von den Zulassungsbehörden als Ersatz einer Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit verlangt wurde und somit zu berücksichtigen sei. Der pU selbst schließt die Studie aus der Nutzenbewertung aus. Als Grund für den Ausschluss gibt der pU an, dass unklar ist, ob die eingeschlossenen Patienten das Kriterium „mittelschwere bis schwere Spastik“ erfüllen. Dieser Einschätzung folgt das Institut und schließt die Studie ebenfalls von der Nutzenbewertung aus.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Es liegen keine Ergebnisse aus den weiteren Untersuchungen vor, anhand derer sich der Zusatznutzen von THC/CBD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmen ließe.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit THC/CBD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung ein. Die im Dossier getroffenen Aussagen zur Aussagekraft der Nachweise beziehen sich ausschließlich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.1).

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit THC/CBD zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung ein. Die im Dossier getroffenen Aussagen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen) sowie zu den Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, beziehen sich ausschließlich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Die Angaben des pU zur Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß sowie die Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von THC/CBD eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Untersuchungen eingereicht werden, sollen vom pU in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers Gründe genannt werden, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in

diesen Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (RCTs) durchzuführen.

Nicht randomisierte vergleichende Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von THC/CBD wurden vom pU nicht herangezogen.

Als eine weitere Untersuchung führt der pU in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 eine RCT an (Studie GWSP0702). Als Grund für die Darstellung dieser RCT bei den weiteren Untersuchungen nennt der pU, dass die Studie die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung zwar nicht vollständig erfülle, die Studie aber zu berücksichtigen sei, da es eine von den Zulassungsbehörden geforderte Studie sei, die die Langzeitwirksamkeit von THC/CBD überprüfe. Der pU selbst schließt diese Studie nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD ein.

Es ergeben sich keine Konsequenzen, da diese Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD nicht relevant ist (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Angaben des pU zur Verwendung von Surrogatendpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) des Dossiers.

Laut pU wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht. Da der pU keine relevanten Studien mit THC/CBD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung einschließt, wurde nicht überprüft, ob es sich bei den ausgewerteten Endpunkten um Surrogatendpunkte handelt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung wird vom pU nachvollziehbar beschrieben. Die vom pU vorgenommene Unterteilung in „potentielle Zielpopulation“ (Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch mit THC/CBD von einmalig 4 Wochen) und „Zielpopulation laut Fachinformation“ (Zielpopulation für die THC/CBD-Dauerbehandlung nach Ansprechen auf den einmaligen Anfangstherapieversuch von 4 Wochen) ist plausibel [3].

Im Folgenden wendet das Institut ebenfalls eine einheitliche Nomenklatur an. Dabei unterteilt sich die Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch (Patienten, die für den einmaligen Anfangstherapieversuch mit THC/CBD von 4 Wochen infrage kommen) in 2 Untergruppen: a) die THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs (d. h. die Zielpopulation für die THC/CBD-Dauerbehandlung), und b) die THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs (die entsprechenden Definitionen sind in Abschnitt 3.1.4).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs ist verständlich und nachvollziehbar.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU weist in seiner Hochrechnung zur Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch eine Anzahl von 21 800 MS-Patienten mit nicht beherrschten Symptomen bei mittelschwerer bis schwerer Spastik als Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus. Die Berechnungen des pU zur Prävalenz und Inzidenz weisen eine Reihe von Unklarheiten und Ungenauigkeiten auf, die vom Institut im Folgenden erörtert werden, insbesondere wird vom pU die Unsicherheit in den Datenangaben weder diskutiert noch berücksichtigt.

Der pU greift bei der Definition der Zielpopulation auf Grundlage der Gesamtbevölkerung in Deutschland auf Daten des Statistischen Bundesamtes zurück, die 2 Altersjahrgänge ausschließen (18- und 19-Jährige). MS ist jedoch eine Krankheit, die immer häufiger bereits bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird [6].

Die vom pU angegebene MS-Prävalenz von 149 pro 100 000 Einwohner bezieht sich auf eine Hochrechnung für Deutschland aus dem Jahr 2000 [7]. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie weist auf die Möglichkeit einer steigenden Inzidenzrate bei MS hin, basierend auf skandinavische Daten [8]. Eine höhere Prävalenz ist daher für das Jahr 2012 in Deutschland möglich.

Für die Einschränkung der Prävalenz auf MS-Patienten mit Spastik verweist der pU auf eine britische Patientenbefragung aus dem Jahr 2000 [9]. Laut dieser Erhebung liegt die Prävalenz der Spastik bei MS-Patienten zwischen 40 % bis 60 %. Der pU verwendet in seinen Berechnungen den oberen Schätzwert, d. h. 60 %. Da die Studie lediglich eine Antwortquote von 80 % aufwies, neben der in dem Report selbst angemerkt und vom pU wiederholten Wahrscheinlichkeit, dass die am stärksten betroffenen Patienten in dieser Studie womöglich nicht berücksichtigt wurden, könnte die Prävalenz der Spastik bei MS-Patienten im ungünstigsten Fall jedoch bei bis zu 80 % liegen; ein niedrigerer Wert nahe den 40 % wäre jedoch ebenfalls im Bereich der Möglichkeiten.

Die weitere Unterteilung von MS-Patienten in solche mit mittelschwerer bis schwerer Spastik erfolgt durch die Bildung eines Mittelwerts von 51 % auf Basis der in 2 internationalen Studien angegebenen Werte von 47 % und 54 % [10,11]. Der pU überträgt die internationalen Werte auf Deutschland, ohne damit verbundene implizite Einschränkungen zu diskutieren.

Die Annahme, dass 100 % der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik medikamentöse Therapieversuche unternommen haben, erscheint plausibel.

Der Schätzwert des pU zur Anzahl der MS-Patienten mit nicht beherrschten Symptomen bei mittelschwerer bis schwerer Spastik von 80 % kann trotz Quellenverweis auf [12] durch das Institut nicht schlüssig nachvollzogen werden.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU gibt an, keine Prognosen gefunden zu haben für die zukünftige Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von sowohl der Spastik aufgrund von MS als auch MS-Erkrankungen allgemein, und stellt daher eigene Berechnungen an. Die Berechnungen des pU zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Spastik aufgrund von MS innerhalb der nächsten 5 Jahre sind intransparent und nicht schlüssig nachvollziehbar. Des Weiteren scheint die Tabelle 3-2 in Modul 3 des Dossiers lediglich Bezug zu nehmen auf Spastik bei MS-Patienten im Allgemeinen ohne weitere Einschränkung auf MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik. Die Berechnung bezieht sich augenscheinlich weiterhin auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands und differenziert nicht nach der Zielpopulation der Dauerbehandlung. Zudem ist dem Institut die Herleitung der Inzidenzraten unklar. Die vom pU angegebene stabile Entwicklung der Inzidenz spiegelt nicht die Einschätzung der deutschen Leitlinie wider, welche von einer steigenden Tendenz für die jährliche Inzidenz der MS von 3,5 bis 5 pro 100 000 Einwohner ausgeht [8].

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch wird vom pU auf 21 800 geschätzt. Abschließend bleibt festzuhalten, dass der pU die krankheitsspezifischen Annahmen auf unterschiedliche Publikationen basiert [7,9-12], wobei insbesondere die geschätzten Anteile der MS-Patienten mit Spastik aus ausländischen Fachartikeln stammen [9-12]. Die vom pU durchgeführte Hochrechnung für Deutschland ist

daher nur eine grobe Punkt-Schätzung, da der pU in allen Angaben Unsicherheiten nicht ausreichend berücksichtigt und quantifiziert.

Unter Berücksichtigung der bereits erwähnten Bedenken zur Hochrechnung des pU schätzt das Institut mit der vom pU angegebenen Bevölkerungszahl und relevanten Bevölkerung für Deutschland eine Spanne von 13 400 bis 38 500 GKV-Patienten, die für den einmaligen Anfangstherapieversuch mit THC/CBD von 4 Wochen infrage kämen. Diese Spanne beruht auf den im Dossier verfügbaren Angaben zur Prävalenz der MS-Patienten mit Spastik, der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik und MS-Patienten mit nicht beherrschten Symptomen bei mittelschwerer bis schwerer Spastik, mit dem Zweck eine mögliche Größenordnung der Unsicherheit aufzuzeigen. Der Wert des pU von 21 800 Patienten liegt innerhalb dieser Spanne.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

THC/CBD wird angewendet bei MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, die nicht angemessen auf eine andere Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs von 4 Wochen aufzeigen. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während des Anfangstherapieversuchs beobachtet wird, sollte die Behandlung beendet werden [3].

Hieraus folgt, dass die Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch in 2 Subgruppen zu unterteilen ist:

- Patienten, die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines einmaligen Anfangstherapieversuchs mit THC/CBD von 4 Wochen aufzeigen (THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs). Die Gruppe der Responder des Anfangstherapieversuchs entspricht der Zielpopulation für die THC/CBD-Dauerbehandlung. Der pU beziffert die Gruppe der Responder des Anfangstherapieversuchs auf 10 355 GKV-Patienten.
- Patienten, die keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines einmaligen Anfangstherapieversuchs mit THC/CBD von 4 Wochen aufzeigen (THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs). Der pU beziffert die Gruppe der Non-Responder des Anfangstherapieversuchs auf 11 445 GKV-Patienten.

Wie oben bereits ausgeführt, gehören zur Zielpopulation für die Dauerbehandlung laut Fachinformation alle Patienten, die im Anfangstherapieversuch eine „klinisch erhebliche Verbesserung“ der mit der Spastik verbundenen Symptome aufzeigen [3]. Eine fach- und gebrauchsgetriebene Definition der klinisch erheblichen Verbesserung liegt jedoch nicht vor.

In klinischen Studien wurde die klinisch erhebliche Verbesserung als eine Verbesserung der Spastik um $\geq 20\%$ auf einer Bewertungsskala von 0 bis 10 definiert. Der pU verwendet diese Definition zur Bestimmung des Anteils an THC/CBD-Respondern des Anfangstherapieversuchs und kommt somit zu einem Anteil von 47,5 % [13]. Dies führt laut pU zu 10 355 Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen.

Das Institut teilt diese Einschätzung aus mehreren Gründen nicht. Laut Nutzenbewertung des Instituts ist kein Zusatznutzen von THC/CBD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt (siehe Abschnitt 2.5). Weiterhin kann nicht davon ausgegangen werden, dass die „klinisch erhebliche Verbesserung“ im Praxisalltag wie in den klinischen Studien definiert wird. Somit kann keine verlässliche prozentuale Einteilung nach THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs (die Zielpopulation für die Dauerbehandlung), und THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs (Patienten, für die eine Dauerbehandlung nicht infrage kommt) vorgenommen werden. Die gesamte vom Institut bezifferte Spanne von 13 400 bis 38 500 GKV-Patienten aus der Zielpopulation des Anfangstherapieversuchs wäre im Extremfall auch als THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs denkbar ebenso wie ein weit niedrigerer Anteil als die vom pU geschätzten 47,5 % [13]. Die Anteile der Non-Responder des Anfangstherapieversuchs würden sich analog hierzu verändern.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.7) des Dossiers.

Aus Sicht des Instituts sind die Darstellungen des pU zu den Kosten der Therapie mangelhaft und unvollständig, da nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt worden ist. Insbesondere blieb vom pU die Optimierung der antispastischen Standardtherapie unberücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.1).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer für THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs und der zweckmäßigen Vergleichstherapie setzt der pU beide mit 365 Tagen an. Für THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs hat der pU eine Behandlungsdauer von 4 Wochen (28 Tage) angegeben. Das Institut hat die vom pU angegebenen Daten zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer überprüft und als übereinstimmend mit den jeweiligen Fachinformationen befunden. Die aufgeführten Arzneimittel eignen sich allesamt zur Langzeit- oder Dauertherapie.

3.2.2 Verbrauch

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird vom pU als Defined Daily Doses (DDD) angegeben auf Grundlage der Angaben des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) für die Vergleichstherapien [14] sowie des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) für THC/CBD [15].

Für den Verbrauch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt es zu beachten, dass die DDD zur Bestimmung des regelhaften Verbrauchs bei einer optimierten Standardtherapie nur bedingt herangezogen werden kann. Denn bei einer Optimierung wird der regelhafte Verbrauch durch individuelle Dosisanpassung und / oder Kombination von Wirkstoffen an den jeweiligen Patienten angepasst. Jedoch kann aus Sicht des Instituts die DDD als Richtwert herangezogen werden.

Die Verbrauchsangabe von Dantrolen wurde vom pU irrtümlich mit 125 mg pro DDD angegeben anstelle von 0,1 g pro DDD [14]. Die übrigen Angaben erscheinen plausibel.

Pridinolmesilat wurde vom pU insgesamt nicht berücksichtigt. Es gibt für diesen Wirkstoff keine empfohlene DDD. Berücksichtigt man jedoch die Angaben der Fachinformation zu Pridinolmesilat, laut der Erwachsenen zur Dauerbehandlung 1 bis 2 Tabletten à 4 mg verabreicht werden sollen [16], ergibt sich eine Dosis von maximal 8 mg. D. h., für die Kalkulation des Verbrauchs von Pridinolmesilat hat das Institut eine tägliche Dosis von 8 mg angenommen.

3.2.3 Kosten

Die Kostenberechnung muss unterschieden werden nach Kosten der THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs und Kosten der THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs. Hierbei gilt es zu beachten, dass THC/CBD als Add-on-Therapie verwendet wird. Vom pU werden jedoch dieselben Daten aus der „Mobility Improvement Study I“ (MOVE I) des pU zugleich für THC/CBD und für die zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet [17]. Dies ist aus Sicht des Instituts aus 2 Gründen zu kritisieren: a) bei der Ermittlung der Kosten verwendet der pU gewichtete Mittel (s. u.); und b) bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt die Bestimmung der Kosten einer weitergehenden Optimierung.

Ad a): Der pU errechnet einen gewichteten Gesamtpreis für die zweckmäßige Vergleichstherapie, indem er die von ihm betrachteten Wirkstoffe mit Verbrauchsanteilen mittelt (vgl. Tabelle 3-10 in Modul 3 des Dossiers). Die verwendeten Gewichte stammen aus der klinischen MOVE-I-Studie und konstruieren somit einen synthetischen Patienten, der in der Praxis nicht existiert. Aufgrund dieser inhärenten Problematik muss die vom pU gewählte Methode kritisch gesehen werden.

Damit erscheint dem Institut lediglich der GKV-relevante Preis pro 365 DDD als Richtgröße für die zweckmäßige Vergleichstherapie und die THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs sinnvoll. Für THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs ist ein Preis für 28 Tage zu beachten.

Bei der Kostenberechnung entnimmt der pU die Preise der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.11.2011. Für die orale Baclofen-Therapie und Tizanidin wurden vom pU 2 verschiedene Wirkstärken identifiziert und die preisgünstigere der beiden für die Berechnung berücksichtigt. Für Dantrolen ergibt sich aufgrund des irrtümlich angenommenen höheren Verbrauchs pro DDD ein niedriger GKV-relevanter Preis von 505,31 € pro 365 DDD statt 631,63 € Augenscheinlich errechnete für Tolperison der pU irrtümlich Kosten in Höhe von 442,38 € pro 365 DDD statt 441,99 € pro 365 DDD.

Für Pridinolmesilat vermarktet als Myoson direct liegt der Apothekenabgabepreis bei 113,66 € pro Packung (100 Tabletten à 4 mg) (Lauer-Taxe mit Stand vom 15.11.2011). Nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte bleibt ein Kostenpreis von 98,70 € pro Packung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt in Modul 3 des Dossiers, Tabelle 3-11 als zusätzlich notwendige GKV-Leistung für THC/CBD die Fortführung der Vortherapie an. Dies ist aus Sicht des Instituts missverständlich, da die Dossiervorlage an dieser Stelle lediglich vorsieht, Kosten für zusätzliche Leistungen anzugeben, die entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation entstehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Berechnungen des pU zu den Jahrestherapiekosten sind aufgrund der angeführten Bedenken bei der Verwendung von anteilmäßigen Angaben als unvollständig anzusehen.

Im Folgenden macht das Institut Angaben zu den Jahrestherapiekosten, welche als orientierende Richtwerte dienen können. Angemerkt sei hierbei, dass sich die Angaben auf die Gabe von 365 DDD im Jahr beziehen und jedes Arzneimittel einzeln aufgeführt wird. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie sind in der klinischen Anwendung jedoch unterschiedliche Dosierungen und / oder Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich.

Für die Behandlung der THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs, die als Zielpopulation für die Dauerbehandlung infrage kommen, errechnet das Institut Jahrestherapiekosten in Höhe von 5914,93 bis 7257,23 € je nachdem ob kombiniert mit der preisgünstigsten oder teuersten Standardtherapie (d. h. Tetrazepam oder Baclofen zur intrathekalen Anwendung). Die Angabe des pU liegt bei 6072,42 €

Für die Behandlung der THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs errechnet das Institut Jahrestherapiekosten in Höhe von 699,64 bis 2041,93 € je nachdem ob kombiniert

mit der preisgünstigsten oder teuersten Standardtherapie (d. h. Tetrazepam oder Baclofen zur intrathekalen Anwendung). Der pU bezifferte diese Kosten mit 766,59 € Angemerkt sei, dass hierbei eine Fortführung der Standardtherapie ohne weitere Optimierung für das restliche Jahr angenommen wird.

Für die Therapieformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie errechnet das Institut Jahrestherapiekosten in Höhe von 167,10 € (Baclofen), 4050,28 € (Baclofen intrathekal), 191,99 € (Tizanidin), 505,31 € (Dantrolen), 442,26 € (Tolperison), 168,27 € (Tetrazepam) und 720,51 € (Pridinolmesilat). Die vom pU errechneten Gesamtkosten der Fortführung der Vortherapie aus anteilmäßigen Gewichten lagen bei 300,35 €. Die Berechnung des pU von Dantrolen und Tolperison war hierbei fehlerhaft aufgrund eines irrtümlich höher angenommenen Verbrauchs (Dantrolen) und Kalkulationsfehlers (Tolperison).

3.2.6 Versorgungsanteile

Die Angaben des pU zu den Versorgungsanteilen decken die Anforderungen des Instituts zu Therapieabbrüchen, Kontraindikation und Versorgungskontext nur teilweise ab. Ein Bezug auf die gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt. Die Einschätzung von 70 % tatsächlichem Versorgungsanteil an der Zielpopulation kann somit sowohl eine Über- als auch Unterschätzung darstellen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den genannten Kritikpunkten ergeben sich folgende Konsequenzen: Es ist deutlich, dass die Prävalenzdaten mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind, die vom pU nicht näher quantifiziert wurde. Die Zielpopulation kann daher durchaus sowohl niedriger als auch deutlich höher als vom pU angegeben ausfallen. Dies gilt sowohl für die Patienten, die für einen einmaligen Anfangstherapieversuch mit THC/CBD von einmalig 4 Wochen infrage kommen (Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch), als auch die Zielpopulation für die THC/CBD-Dauerbehandlung nach Ansprechen auf den einmaligen Anfangstherapieversuch von 4 Wochen (THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs). Die vom Institut geschätzte Spanne von 13 400 bis 38 500 GKV-Patienten in der Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch kann hierbei als grobe Orientierung dienen.

Der pU verwendet des Weiteren nicht die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie, da eine Optimierung der Standardtherapie unberücksichtigt blieb. Somit sind die Angaben des pU unvollständig.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel sind hinreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind adäquat dargestellt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

In Modul 3, Abschnitt 3.4 des Dossiers soll der pU Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Annex IV des European Public Assessment Reports (EPAR) sowie dem Risk-Management-Plan ergeben. Die Angaben des pU sind insbesondere im Abgleich mit den Inhalten aus der Fachinformation [3] und des Risk-Management-Plans nicht umfassend. Z. B. fehlen in Modul 3, Abschnitt 3.4 des Dossiers die folgenden Angaben:

- Patienten, bei denen Desorientierung (oder Verwirrung), Halluzinationen, Wahnvorstellungen, vorübergehende psychotische Reaktionen oder Suizidgedanken auftreten, müssen die Anwendung von THC/CBD sofort beenden und überwacht werden, bis ihre Symptome vollständig abgeklungen sind.
- Die Gabe von THC/CBD für Patienten unter 18 Jahren ist nicht empfohlen.
- Bei einer Langzeitanwendung soll eine regelmäßige Untersuchung der Mundschleimhaut durchgeführt werden.

Hinsichtlich der eingereichten Dokumente sei Folgendes angemerkt:

Der pU gibt in Modul 3 (Abschnitt 3.4.2) des Dossiers an, dass der EPAR zum Zeitpunkt der Dossiererstellung basierend auf der neuen Zulassungssituation aktualisiert werde, weshalb er die alte Version des EPAR vorgelegt habe. Das Dokument, auf das sich der pU beruft, ist allerdings nicht der EPAR, sondern der Public Assessment Report der britischen Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass sich die Angaben des pU in Abschnitt 3.4.2 auf den zitierten MHRA-Report beziehen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

„THC/CBD 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.“

Laut Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist „THC/CBD ... als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten anti-spastischen Medikation vorgesehen“.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU bezieht sich im Dossier nicht auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Dementsprechend wurde vom pU keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt. Für THC/CBD ergaben sich demzufolge auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von THC/CBD wie folgt bewertet:

- Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des Anfangstherapieversuchs (d. h. Patienten, die für den THC/CBD-Anfangstherapieversuch von einmalig 4 Wochen infrage kommen) wird vom pU auf 21 800 geschätzt. Die Berechnungen des pU zur Prävalenz und Inzidenz weisen eine Reihe von Unklarheiten auf. Das Institut schätzt mit der vom pU angegebenen Bevölkerungszahl und relevanten Bevölkerung für Deutschland eine mögliche Spanne von 13 400 bis 38 500 GKV-Patienten in der Zielpopulation des THC/CBD-Anfangstherapieversuchs.

Für die Zielpopulation der THC/CBD-Dauerbehandlung kann auf Grundlage des Dossiers keine verlässliche prozentuale Einteilung nach THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs (die Zielpopulation für die Dauerbehandlung), und THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs (Patienten, für die eine Dauerbehandlung nicht infrage kommt) erfolgen. Die gesamte vom Institut bezifferte Spanne von 13 400 bis 38 500 GKV-Patienten wäre im Maximalfall als THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs denkbar; ebenso wie ein weit niedrigerer Anteil als die vom pU geschätzten 47,5 %. Die Anteile der THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs verändern sich analog hierzu.

Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
THC/CBD-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch	21 800 [†]	Alle MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik die nicht angemessen auf eine andere antispastische Therapie angesprochen haben (Patienten, die für einen einmaligen Anfangstherapieversuch mit THC/CBD infrage kommen). Unter Einbeziehung mehrerer unsicherer Faktoren schätzt das Institut die Zielpopulation auf 13 400 bis 38 500 [‡] GKV-Patienten.
	Davon:		
	THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs; Zielpopulation der Dauertherapie	10 355 [†]	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS (THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs von 4 Wochen; Zielpopulation der Dauerbehandlung). Aufgrund keiner fach- und gebrauchsgestützten Definition der „klinisch erheblichen Verbesserung“ kann kein prozentualer Anteil für die THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs mit hoher Sicherheit angegeben werden. Der Wert des pU von 47,5 % kann somit lediglich eine grobe Schätzung darstellen. Die Spanne könnte ebenso bei den vollen 13 400 bis 38 500 [‡] GKV-Patienten des Anfangstherapieversuchs liegen, aber auch deutlich niedriger.
	THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs	11 445 [†]	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS (THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs von 4 Wochen). Aufgrund keiner fach- und gebrauchsgestützten Definition der „klinisch erheblichen Verbesserung“ kann kein prozentualer Anteil mit hoher Sicherheit angegeben werden. Der vom pU angegebene Wert von 52,5 % ist analog zu den THC/CBD-Respondern des Anfangstherapieversuchs als fraglich anzusehen. Auch für die THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs könnte die Spanne der GKV-Patienten bei 13 400 bis 38 500 [‡] liegen, oder aber deutlich niedriger.
CBD: Cannabidiol, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, MS: multiple Sklerose, pU: pharmazeutischer Unternehmer, THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol †: Angaben des pU; ‡: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 des Dokuments			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Berechnungen des pU zu den Jahrestherapiekosten sind aufgrund der angeführten Bedenken gegen die Verwendung von anteilmäßigen Angaben und des Fehlens des Optimierungsschritts in der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen.

Im Folgenden macht das Institut Angaben zu den Jahrestherapiekosten, welche als orientierende Richtwerte dienen können. Angemerkt sei hierbei, dass sich die Angaben auf die Gabe von 365 DDD im Jahr beziehen und jedes Arzneimittel einzeln aufgeführt wird. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie sind in der klinischen Anwendung jedoch unterschiedliche Dosierungen und / oder Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich.

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
THC/CBD (inkl. nicht optimierter Standardtherapie)	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS (THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs; Zielpopulation der Dauerbehandlung)	6072,42 [†]	Die Jahrestherapiekosten für THC/CBD allein belaufen sich auf 5746,67 €. Je nachdem mit welcher Therapie kombiniert, ergibt sich eine jährliche Spanne der Therapiekosten von 5914,93 [‡] bis 7257,23 € [‡] (mit Tetrazepam oder Baclofen intrathekal).
THC/CBD (inkl. nicht optimierter Standardtherapie)	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS (THC/CBD-Non-Responder des Anfangstherapieversuchs)	766,59 [†]	Die Jahrestherapiekosten für THC/CBD allein belaufen sich auf 531,37 € (Verwurf berücksichtigt). Je nachdem mit welcher Therapie kombiniert, ergibt sich eine jährliche Spanne der Therapiekosten von 699,64 [‡] bis 2041,93 € [‡] (mit Tetrazepam oder Baclofen intrathekal in Dauerbehandlung). Eine weitere Optimierung der Standardtherapie ist nicht eingerechnet.
Orales Baclofen	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	167,10 [†]	Angabe entspricht fach- und gebrauchsgetriebener Verwendung. Optimierungsschritte, die die Kosten beeinflussen könnten, blieben unberücksichtigt.
Baclofen zur intrathekalen Applikation	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	4050,28 [†]	Angabe entspricht fach- und gebrauchsgetriebener Verwendung. Optimierungsschritte, die die Kosten beeinflussen könnten, blieben unberücksichtigt.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Tizanidin	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	191,99 [†]	Angabe entspricht fach- und gebrauchsgetriebener Verwendung. Optimierungsschritte, die die Kosten beeinflussen könnten, blieben unberücksichtigt.
Dantrolen	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	631,63 [†]	Aufgrund der irrtümlich mit 125 mg statt 100 mg angegebenen DDD ergibt sich eine niedrigere Berechnung von tatsächlich nur 505,31 € nach fach- und gebrauchsgetriebener Verwendung. Optimierungsschritte, die die Kosten beeinflussen könnten, blieben unberücksichtigt.
Tolperison	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	442,38 [†]	Die Korrektur eines Rechenfehlers des pU ergibt Kosten in Höhe von 442,26 € nach fach- und gebrauchsgetriebener Verwendung. Optimierungsschritte, die die Kosten beeinflussen könnten, blieben unberücksichtigt.
Tetrazepam	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	168,27 [†]	Angabe entspricht fach- und gebrauchsgetriebener Verwendung. Optimierungsschritte, die die Kosten beeinflussen könnten, blieben unberücksichtigt.
Botulinum-Toxin (eingeschränkt)	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	keine Angaben	Botulinum-Toxin findet keine Berücksichtigung seitens des pU. Eine Begründung ist nicht gegeben. Das Institut beachtet Botulinum-Toxin jedoch ebenfalls nicht aufgrund der eingeschränkten Verwendung bei Harninkontinenz in MS.
Pridinolmesilat	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS	720,51 [†]	Vom pU nicht aufgeführt in seine Berechnungen. Aufgrund nicht offiziell festgelegter DDD kann der Verbrauch nur als Annäherung aus der Fachinformation bestimmt werden. Optimierungsschritte, die die Kosten beeinflussen könnten, blieben unberücksichtigt.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, DDD: Defined Daily Doses, MS: multiple Sklerose, pU: pharmazeutischer Unternehmer.
[†]: Angaben des pU; ‡: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 des Dossiers

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„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. 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.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Almirall. Sativex Spray zur Anwendung in der Mundhöhle: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 19.03.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 95-150.
5. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. Clin Neuropharmacol 2009; 32(1): 41-47.
6. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. Lancet Neurol 2007; 6(10): 887-902.
7. Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. Nervenarzt 2000; 71(4): 288-294.
8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose [online]. 16.10.2010 [Zugriff: 22.03.2012]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050_S1_Multiple_Sklerose_Diagnostik_und_Therapie_10-2008_10-2013.pdf.
9. 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.
10. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? QJM 2004; 97(10): 671-676.
11. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in multiple sclerosis. Neurorehabil Neural Repair 2003; 17(1): 66-70.
12. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Mult Scler 2004; 10(5): 589-595.

13. 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), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1122-1131.
14. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011 [online]. 17.12.2010 [Zugriff: 20.03.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/vorgaenger/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf>.
15. Fricke U, Zawinell A, Zeidan R. 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; Stand 23. September 2011. Bonn: Wissenschaftliches Institut der AOK; 2011.
16. Strathmann. Myoson direct: Fachinformation [online]. 04.2008 [Zugriff: 19.03.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. 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; part 3; version 2.0 [unveröffentlicht].

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an die Angaben zum Interessenkonflikt der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Hoffmann, Frank A.	Ja	Ja / Nein	Ja / Nein	Ja / Nein	Nein	Nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Pitschnau-Michel, Dorothea; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.	Nein	Nein / Nein	Nein / Nein	Nein / Nein	Ja	Nein

Fragen im Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen

Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.