

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Extrakt aus Cannabis sativa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.04.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens eines Extrakts aus Cannabis sativa als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und 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 4-wöchigen Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Der Extrakt aus Cannabis sativa enthält die Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Im Folgenden wird für Extrakt aus Cannabis sativa die Bezeichnung THC/CBD verwendet.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung von THC/CBD.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von THC/CBD

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und 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 4-wöchigen Anfangstherapieversuchs aufzeigen	Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens 2 vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens 1 Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Er folgt der Festlegung hinsichtlich der optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Er schließt sich jedoch der Vorgabe des G-BA, dass mindestens 2 vorangegangene Therapien erfolgt sein müssen, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens 1 Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt worden sind, nicht an. Der pU gibt an, für

seine Bewertung Studien, in denen Patientinnen und Patienten lediglich 1 Vortherapie erhalten hatten, nicht grundsätzlich ausschließen zu wollen. Dies führt allerdings nicht zum Ausschluss von Studien, die das Kriterium des G-BA erfüllen, sondern im Gegenteil potenziell zum Einschluss zu vieler Studien.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 12 Wochen herangezogen.

## **Ergebnisse**

In die Nutzenbewertung von THC/CBD als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS werden die Studien SAVANT und GWSP0604 eingeschlossen.

### ***Studiendesign***

#### ***Studie SAVANT***

In die Studie SAVANT wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, definiert als ein Wert auf einer numerischen 11-Punkte-Skala (NRS) von  $\geq 4$ , eingeschlossen. Die Symptome der Spastik sowie die MS-Erkrankung sollten seit mindestens 12 Monaten bestehen. Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 2 vorherige orale Therapieversuche (davon mindestens 1 mit Baclofen oder Tizanidin) durchgeführt haben und derzeit eine seit mindestens 3 Monaten stabile optimierte antispastische Therapie mit Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen erhalten, welche trotz Optimierung keine ausreichende Symptomlinderung bewirkt.

Die Studie SAVANT wurde in 3 Phasen durchgeführt. In der einfach verblindeten, 1-armigen Phase A erhielten alle Patientinnen und Patienten THC/CBD über 4 Wochen als Add-on zu einer optimierten antispastischen Standardtherapie. Die Phase A ist der laut Fachinformation geforderte Anfangstherapieversuch zur Selektion der Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit THC/CBD ansprechen. Ein Ansprechen war definiert als eine Verbesserung der Spastik auf der NRS um mindestens 20 %. Nur die Patientinnen und Patienten, bei denen die Therapie angesprochen hatte, verblieben in der Studie und gingen in die folgende Wash-out-Phase ein.

In der Wash-out-Phase (1 bis 4 Wochen) wurde THC/CBD abgesetzt, die optimierte antispastische Standardtherapie jedoch weitergeführt. Nur Patientinnen und Patienten, deren Verbesserung im Anfangstherapieversuch sich in der Wash-out-Phase innerhalb von maximal 4 Wochen wieder um mindestens 80 % auf der NRS verschlechterte, sind in die anschließende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studienphase B eingegangen. Diese stellt die für die Nutzenbewertung relevante Studienphase dar.

Auf Basis des 80 %-Kriteriums wurden 16,4 % der Patientinnen und Patienten, bei denen in Phase A die Therapie mit THC/CBD angesprochen hatte, aus der Studie ausgeschlossen, da es bei ihnen zu keiner ausreichenden Verschlechterung im Wash-out kam. Die in Phase B randomisierten Patientinnen und Patienten stellen somit eine selektierte Teilpopulation der eigentlichen Zielpopulation der Patientinnen und Patienten, bei denen die Therapie im Anfangstherapieversuch angesprochen hatte, dar. Es bleibt unklar, wie sich die Größe des in der Studie SAVANT beobachteten Effekts verändern würde, wären auch diese Patientinnen und Patienten randomisiert worden. Es wurden gezielt Patientinnen und Patienten ausgewählt, die das größte Verbesserungspotenzial für eine Therapie mit THC/CBD aufwiesen. Dies stellt einen wesentlichen Unterschied zum Studiendesign der Studie GWSP0604 (im Folgenden beschrieben) dar und stellt die Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag infrage. Sich daraus ergebende Konsequenzen sind unter dem Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ beschrieben.

Es wurden 106 Patientinnen und Patienten randomisiert und einer Behandlung mit THC/CBD als Add-on zur optimierten Standardtherapie (N = 53) oder einer optimierten Standardtherapie (N = 53) zugeteilt. Die Verblindung erfolgte durch die Add-on-Gabe von Placebo im Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Vorgaben der Fachinformation behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Die optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen konnte gemäß der jeweiligen Zulassung bei Bedarf angepasst werden. Eine Anpassung der antispastischen Standardtherapie während der Phase B fand im Placeboarm bei 7,5 % und im THC/CBD-Arm bei 5,7 % der Patientinnen und Patienten statt.

Der primäre Endpunkt in der Studie SAVANT ist die Verbesserung der Spastik, gemessen auf der NRS. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

#### *Studie GWSP0604*

In die Studie GWSP0604 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, definiert als ein Wert auf der NRS von  $\geq 4$ , eingeschlossen. Die Symptome der Spastik sollten seit mindestens 3 Monaten, die MS-Erkrankung seit mindestens 6 Monaten bestehen. Die Patientinnen und Patienten sollten entweder unter der aktuellen antispastischen Medikation unzureichend eingestellt sein oder einen vorherigen Therapieversuch nicht toleriert und abgebrochen haben.

Die Studie GWSP0604 wurde in 2 Phasen durchgeführt. Phase A stellt, genau wie in der oben beschriebenen Studie SAVANT, den 4-wöchigen Anfangstherapieversuch gemäß Fachinformation dar, um die Patientinnen und Patienten zu identifizieren, bei denen die Therapie mit THC/CBD ansprach. Ein Ansprechen war ebenfalls definiert als eine Verbesserung der

Spastik auf der NRS um mindestens 20 %. Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase B stellt ebenfalls die für die Nutzenbewertung relevante Phase dar.

Es wurden 241 Patientinnen und Patienten randomisiert und einer Behandlung mit THC/CBD als Add-on zur optimierten Standardtherapie (N = 124) oder einer optimierten Standardtherapie (N = 117) zugeteilt. Die Verblindung erfolgte durch die Add-on-Gabe von Placebo im Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Vorgaben der Fachinformation behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Im Gegensatz zur Studie SAVANT, sollte in der Studie GWSP0604 die optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen möglichst stabil bleiben und nur angepasst werden, wenn es die medizinische Situation erforderte. Eine Anpassung der antispastischen Standardtherapie fand während der Phase B im Placeboarm bei 2,6 % und im THC/CBD-Arm bei 2,4 % der Patientinnen und Patienten statt.

#### Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Für die Beantwortung der Fragestellung ist lediglich eine Teilpopulation der Studie GWSP0604 relevant, nämlich Patientinnen und Patienten aus der randomisierten ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen.

Die für die Bewertung herangezogene relevante Teilpopulation entspricht 24,3 % der Gesamtpopulation und umfasst n = 28 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und n = 29 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

#### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

##### *Anzahl der Vortherapien*

THC/CBD ist für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS zugelassen, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Der Begriff Arzneimitteltherapie impliziert dem G-BA nach, dass die Vortherapie nicht als Anwendung eines einzelnen Arzneimittels, sondern im Sinne der Durchführung eines Therapieregimes mit mehreren Arzneimitteln zu sehen ist. In dieser Interpretation begründet sich die Forderung des G-BA nach mindestens 2 Vortherapieversuchen, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens 1 Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.

Aus den Angaben des pU ist für beide Studien nicht klar ersichtlich, ob die derzeitige optimierte antispastische Standardtherapie zu Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten dem 2. Vortherapieversuch entspricht oder ob diese eine 3. Anpassung darstellt. Zur Behandlung der Spastik bei MS sind neben THC/CBD Baclofen, Tizanidin und Dantrolen zugelassen. Dantrolen hat jedoch aufgrund hoher Lebertoxizität eine stark eingeschränkte praktische Bedeutung. Gabapentin kann gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie

außerhalb der Zulassung bei Versagen aller zugelassenen Therapien eingesetzt werden und stellt demnach in der vorliegenden Situation keine weitere therapeutische Option zur Optimierung dar. Gemäß Therapieempfehlungen soll die Therapie der Spastik aufgrund von MS mit einer Monotherapie von Baclofen oder Tizanidin begonnen werden, bei Nichtansprechen können Kombinationstherapien erfolgen. Unter der Annahme, dass dies erfolgt ist, und aufgrund der begrenzten therapeutischen Optionen für eine Therapieoptimierung wird davon ausgegangen, dass die oben beschriebene Unsicherheit bezüglich der Anzahl der Vortherapieversuche nicht im Widerspruch zu einer vor Studienbeginn stattgefundenen Therapieoptimierung steht.

#### *Optimierung der Vortherapien*

In der Studie SAVANT sollten die Patientinnen und Patienten laut Einschlusskriterien eine optimierte Standardtherapie vor Studienbeginn erhalten haben. Optimierung war dabei definiert als wirksamste und am besten tolerierte Dosis gemäß der jeweiligen Zulassung. Für die Therapie zu Studieneintritt sollte diese Optimierung sowohl von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt als auch von den Patientinnen und Patienten bestätigt werden. Solche Vorgaben gab es in der Studie GWSP0604 nicht. Um zu zeigen, dass die Patientinnen und Patienten der Studie GWSP0604 dennoch bereits vor Studienbeginn eine optimierte antispastische Standardtherapie erhielten, präsentiert der pU Auswertungen zur Optimierung der antispastischen Standardtherapie innerhalb von 36 Monaten vor Studienbeginn. Trotz dieser Analysen ist nicht vollständig nachvollziehbar, ob alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn eine optimierte Vortherapie erhalten haben.

#### *Optimierung der Therapie im Vergleichsarm der Studien*

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt eine optimierte Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen dar. Dies bedeutet, dass die Option einer weiteren Optimierung der antispastischen Standardtherapie auch während der Studie bestehen sollte. In der Studie SAVANT war eine Anpassung der optimierten antispastischen Standardtherapie während der Studie in beiden Behandlungsarmen explizit erlaubt. Trotzdem erfolgte eine weitere Optimierung nur bei 7,5 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm und bei 5,7 % im THC/CBD-Arm.

In der Studie GWSP0604 war eine Anpassung der antispastischen Standardtherapie während der Studie nur vorgesehen, wenn es die medizinische Situation erforderte. Eine Anpassung der antispastischen Standardtherapie erfolgte in der Gesamtpopulation im Placeboarm bei 2,6 % und im THC/CBD-Arm bei 2,4 % der Patientinnen und Patienten. Für die relevante Teilpopulation erfolgte eine Anpassung in vergleichbarem Umfang. Da aufgrund des geringen Anteils an Anpassungen in der Studie SAVANT davon ausgegangen werden kann, dass eine weitere Therapieoptimierung mit den verfügbaren therapeutischen Optionen nicht regelhaft möglich war, kann auch die Studie GWSP0604 trotz der restriktiven Anpassungsmöglichkeiten in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, wie oben beschrieben, zu Studienbeginn eine optimierte

Therapie erhielten und eine weitere Optimierung während der Studie nur in sehr begrenztem Umfang möglich war. Trotzdem bleibt letztlich unklar, ob bei liberalerer Möglichkeit zur Optimierung, eine solche in größerem Umfang stattgefunden hätte.

### ***Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse inhaltlich nicht sinnvoll***

Die Wash-out-Phase, die nur in der Studie SAVANT durchgeführt wurde, stellt einen wesentlichen Unterschied im Design der beiden Studien dar. Aufgrund der Selektion von Patientinnen und Patienten, deren Verbesserung im Anfangstherapieversuch sich in der Wash-out-Phase innerhalb von maximal 4 Wochen wieder um mindestens 80 % auf der NRS verschlechterte, bilden die randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie SAVANT – im Gegensatz zu den randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie GWSP0604 – nur eine Teilpopulation der eigentlichen Zielpopulation der Patientinnen und Patienten ab, bei denen die Therapie mit THC/CBD angesprochen hat. Es bleibt unklar, wie sich die Größe des in der Studie SAVANT beobachteten Effekts verändern würde, wären auch die Patientinnen und Patienten randomisiert worden, bei denen sich die Symptomatik nicht ausreichend wieder verschlechterte. Das Absetzen von THC/CBD in der Wash-out-Phase und die zusätzliche Einführung des 80 %-Kriteriums führen potenziell zu einer Effektivitätsmaximierung. So wird eine Teilpopulation ausgewählt, die den potenziell größtmöglichen Behandlungseffekt von THC/CBD zeigt.

Aufgrund dieser Unterschiede zwischen den Studien ist inhaltlich von einer Heterogenität der Ergebnisse auszugehen. Daher ist die Berechnung eines gepoolten Schätzers in einer Metaanalyse nicht sinnvoll. Stattdessen wird eine qualitative Zusammenfassung der Studien vorgenommen. Dabei wird geprüft, ob in den Studien gleichgerichtete Effekte vorliegen.

### ***Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Für alle eingeschlossenen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Für das spezifische unerwünschte Ereignis (UE) Schwindel liegen keine verwertbaren Daten vor.

In den Studien SAVANT und GWSP0604 gibt es verschiedene Unsicherheiten hinsichtlich der Optimierung der Vortherapien, der Therapieoptimierung während der Studie sowie die Selektion der Patientinnen und Patienten nach der Wash-out-Phase in der Studie SAVANT. Diese Unsicherheiten führen dazu, dass bei der qualitativen Zusammenfassung der Studien SAVANT und GWSP0604 insgesamt maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können. Endpunktspezifisch kann diese Bewertung abweichen.

Für Endpunkte, die nur in der Studie SAVANT erhoben wurden, kann aufgrund der beschriebenen Unsicherheit bezüglich der Effektgröße maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## ***Mortalität***

### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität sind in der Studie SAVANT keine Ereignisse aufgetreten.

In der Studie GWSP0604 sind 2 Ereignisse im THC/CBD-Arm aufgetreten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## ***Morbidität***

### *Spastik*

In der Studie SAVANT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von THC/CBD.

In der Studie GWSP0604 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von THC/CBD. Das Ausmaß für diesen Endpunkt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ist dabei in der Studie GWSP0604 jedoch nicht mehr als geringfügig.

Da sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt zeigt, wird in der qualitativen Zusammenfassung der Studien zwar von gleichgerichteten Effekten ausgegangen, die Aussagesicherheit wird aber aufgrund des nur geringfügigen Effekts in der Studie GWSP0604 herabgestuft. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie.

### *Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)*

Für den Endpunkt Schlafunterbrechung durch Spastik erhoben über eine NRS zeigt sich in der Studie SAVANT ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von THC/CBD. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Darüber hinaus zeigt sich in der Studie SAVANT für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht, die aber keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt hat.

In der Studie GWSP0604 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor.

Insgesamt zeigen sich in den Studien keine gleichgerichteten Ergebnisse. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

*Schmerz durch Spastik (NRS)*

Der Endpunkt Schmerz durch Spastik wurde nur in der Studie SAVANT erhoben.

In der Studie SAVANT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von THC/CBD. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Darüber hinaus zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht.

Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

*Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)*

Weder in der Studie SAVANT noch in der Studie GWSP0604 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

*Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest)*

In der Studie SAVANT zeigt sich weder für die Responderanalyse noch für die Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie GWSP0604 zeigt sich für die Mittelwertdifferenz ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

*Gesundheitszustand**Erhoben über den Subject Global Impression of Change (SGIC)*

In der Studie SAVANT zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie GSWP0604 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von THC/CBD.

Insgesamt zeigen sich in den Studien keine gleichgerichteten Ergebnisse. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.



Erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand gemessen über die VAS des EQ-5D wurde in der Studie SAVANT nicht erhoben. In der Studie GWSP0604 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*36-Item Short Form Health Survey (SF-36)*

Für die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ergibt sich weder in der Studie SAVANT noch in der Studie GWSP0604 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subskala körperlicher Schmerz zeigt sich in der Studie SAVANT ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von THC/CBD. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

In der Studie GWSP0604 zeigt sich auch für die Subskala körperlicher Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich daher für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

**Nebenwirkungen**

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

In der Studie SAVANT und in der Studie GWSP0604 zeigt sich für SUEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich weder in der Studie SAVANT noch in der Studie GWSP0604 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Spezifische UEs*

##### Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen sind in der Studie SAVANT keine Ereignisse aufgetreten. In der Studie GWSP0604 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### Schwindel

Für den Endpunkt Schwindel liegen für beide Studien keine verwertbaren Daten vor, da keine geeignete Operationalisierung verfügbar ist.

Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

In der Gesamtschau ergeben sich 2 positive Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, 1 davon in der Subgruppe der Frauen, und keine negativen Effekte für THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten antispastischen Standardtherapie.

Zusammenfassend ergibt sich daraus für Patientinnen und 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, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von THC/CBD als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie gegenüber einer optimierten Standardtherapie. Das Ausmaß ist dabei maximal beträchtlich.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von THC/CBD.

Tabelle 3: THC/CBD – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
erwachsene Patientinnen und 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 4-wöchigen Anfangstherapieversuchs aufzeigen	Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens 2 vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens 1 Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.