

IQWiG-Berichte – Nr. 651

Extrakt aus Cannabis sativa (Spastik aufgrund von multipler Sklerose) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A18-27
Version: 1.0
Stand: 26.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Extrakt aus Cannabis sativa (Spastik aufgrund von multipler Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.04.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-27

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

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Achim Berthele, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar der TU München, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Katharina Overlack
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter Cannabinoide, Multiple Sklerose, Nutzenbewertung, NCT00681538

Keywords: Cannabinoids, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment, NCT00681538

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	15
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	16
2.3.1 Eingeschlossene Studien	16
2.3.2 Studiencharakteristika	16
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	29
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	29
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	31
2.4.3 Ergebnisse	32
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	44
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	47
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	47
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	54
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	56
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	58
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	58
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	58
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	58
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	59
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	62
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	62
2.7.2.3.2 Studienpool	63
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	63
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	65
2.7.2.4.3	Ergebnisse	66
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	75
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	76
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	76
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	76
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	76
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	77
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	77
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	77
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	78
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	78
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	78
3	Kosten der Therapie	79
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	79
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	79
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	79
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	79
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	83
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	83
3.2.1	Behandlungsdauer	84
3.2.2	Verbrauch	84
3.2.3	Kosten.....	84
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	84
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	85
3.2.6	Versorgungsanteile	85

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	85
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	86
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	86
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	86
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	87
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	88
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
5	Literatur	91
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	95
	A.1 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie SAVANT.....	95
	A.2 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie GWSP0604.....	98
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von THC/CBD	4
Tabelle 3: THC/CBD – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von THC/CBD	15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	27
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	28
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	30
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	31
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	34
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	36
Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	45
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	49
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von THC/CBD im Vergleich zur optimierten Standardtherapie	55
Tabelle 17: THC/CBD – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 18: THC/CBD – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	86
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	88
Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie SAVANT).....	95

Tabelle 22: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie SAVANT).....	96
Tabelle 23: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie SAVANT)	97
Tabelle 24: Häufige UEs (mindestens 2 Patientinnen und Patienten in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie GWSP0604).....	98
Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie GWSP0604).....	99
Tabelle 26: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie GWSP0604)	100

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BDI-II	Beck Depression Inventory II
CBD	Cannabidiol
CGIC	Carer Global Impression of Change
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLMM	Generalized linear mixed Model (generalisiertes gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
MAS	Modified Ashworth Scale
MCS	Mental Component Score (mentaler Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MI	Motricity Index
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MS	multiple Sklerose
NRS	Numerical Rating Scale (numerische 11-Punkte-Skala)
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Score (körperlicher Summenscore)
PGIC	Physician Global Impression of Change
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SF-36	36-Item Short Form Health Survey

Abkürzung	Bedeutung
SGIC	Subject Global Impression of Change
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Extrakt aus Cannabis sativa, der die Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) enthält, gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.04.2018 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 02.01.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.06.2012 eine Befristung des Beschlusses bis zum 21.06.2015 aus. Wegen der Generierung neuer Evidenz wurde die Frist insgesamt 3-mal verlängert, letztendlich bis zum 01.05.2018. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Extrakt aus Cannabis sativa erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Extrakt aus Cannabis sativa im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ 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: ▪ 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: ▪ 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	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 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 ^a
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 ≥ 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 ≥ 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 Effektmaximierung. 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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.

2.2 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 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung von THC/CBD.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von THC/CBD

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Mindeststudiendauer festlegt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu THC/CBD (Stand zum 01.03.2018)
- bibliografische Recherche zu THC/CBD (letzte Suche am 06.02.2018)
- Suche in Studienregistern zu THC/CBD (letzte Suche am 06.02.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu THC/CBD (letzte Suche am 14.05.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von THC/CBD als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
H15/02 (SAVANT ^b)	nein	ja	nein
GWSP0604	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. CBD: Cannabidiol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; vs.: versus			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SAVANT	Studie in 3 Phasen: ▪ Phase A ^b : einfach verblindet, 1-armig ▪ Wash-out ^c ▪ Phase B: RCT, doppelblind, parallel	▪ Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS (Score von ≥ 4 auf NRS) ▪ Symptome seit mind. 12 Monaten ▪ MS seit mind. 12 Monaten ▪ mind. 2 vorherige orale Therapieversuche (davon mind. 1 mit Baclofen oder Tizanidin) ▪ zu Studieneinschluss seit 3 Monaten stabile, optimierte antispastische Therapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen und trotz Optimierung keine ausreichende Symptomlinderung	▪ Phase A (nicht randomisiert): THC/CBD Add-on (N = 190)^d ▪ Wash-out (N = 134)^d ▪ Phase B (randomisiert): ▫ THC/CBD Add-on (N = 53) ▫ Placebo Add-on (N = 53)	▪ Screening: 7–14 Tage ▪ Phase A: 4-wöchiger Anfangstherapieversuch (alle) ▪ Wash-out: 1–4 Wochen (nur Patientinnen und Patienten mit Ansprechen^e aus Phase A) ▪ Phase B: 12-wöchige randomisierte Behandlungsphase (nur Patientinnen und Patienten mit ausreichender Verschlechterung^f im Wash-out) ▪ Beobachtung: UEs und SUEs bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	15 Zentren in Österreich und Tschechien 04/2016–05/2017	primär: Veränderung des Grads der Spastik beurteilt auf einer numerischen 11-Punkte-Skala (NRS) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GWSP0604	Studie in 2 Phasen: ▪ Phase A ^b : einfach verblindet, 1-armig ▪ Phase B: RCT, doppelblind, parallel	▪ Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS (Score von ≥ 4 auf NRS) ▪ Symptome seit mind. 3 Monaten ▪ MS seit mind. 6 Monaten ▪ unzureichend eingestellt unter antispastischer Medikation zu Studieneinschluss oder vorherigem Therapieversuch	▪ Phase A (nicht randomisiert): THC/CBD Add-on (N = 572)^d ▪ Phase B (randomisiert): ▫ THC/CBD Add-on (N = 124) ▫ Placebo Add-on (N = 117) davon relevante Teilpopulation^f: ▪ THC/CBD Add-on (n = 28) ▪ Placebo Add-on (n = 29)	▪ Screening: 1 Woche ▪ Phase A: 4-wöchiger Anfangstherapieversuch (alle) ▪ Phase B: 12-wöchige randomisierte Behandlungsphase (nur Patientinnen und Patienten mit Ansprechen^e aus Phase A) ▪ Beobachtung: UEs 14 Tage, behandlungsbedingte SUEs 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	52 Zentren in Italien, Polen, Spanien, Tschechien und Vereinigtes Königreich 01/2008–01/2009	primär: Veränderung des Grads der Spastik beurteilt auf einer numerischen 11-Punkte-Skala (NRS) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Phase A war ein 4-wöchiger Anfangstherapieversuch, der gemäß Fachinformation durchgeführt werden muss [3]. c: Während der Wash-out-Phase wurde THC/CBD abgesetzt, aber die antispastische Standardtherapie fortgeführt. d: Die Phase wird im Folgenden in den Ergebnistabellen nicht mehr dargestellt. e: Definiert als Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 20 % des Grades der Spastik auf der NRS. f: Definiert als eine Verschlechterung der in der Phase A erzielten Verbesserung des Grades der Spastik auf der NRS um mindestens 80 %. g: Patientinnen und Patienten aus der randomisierten ITT-Population mit mindestens 2 dokumentierten Vortherapien mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen. Alle Folgetabellen enthalten nur noch die Angaben für die relevante Teilpopulation. CBD: Cannabidiol; ITT: Intention to treat; MS: multiple Sklerose; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
SAVANT	Anfangstherapieversuch (Phase A):	
	- THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzöl 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß (0,1 ml) enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. 1 bis 12 Sprühstöße/Tag (maximal 12 Sprühstöße/Tag) - Zu Beginn erfolgte eine Auftitration^a über 2 Wochen bis zum Erreichen der patientenindividuell optimalen Dosis.	
	+	
	- optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen gemäß Zulassung - sollte während des Anfangstherapieversuchs und der Wash-out-Phase möglichst stabil bleiben und nur wenn medizinisch indiziert angepasst werden	
	Wash-out:	
	Absetzen von THC/CBD und Weiterführen der optimierten medikamentösen antispastischen Standardtherapie	
	Randomisierte Phase (Phase B):	
	- THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzöl 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß (0,1 ml) enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. 1 bis 12 Sprühstöße/Tag (maximal 12 Sprühstöße/Tag) - Zu Beginn erfolgte eine Auftitration^a über 2 Wochen bis zum Erreichen der patientenindividuell optimalen Dosis. Dosisanpassungen waren im Studienverlauf möglich.	- Placebo Pfefferminzöl 0,05 % (v/v) mit Farbstoffen als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle 1 bis 12 Sprühstöße/Tag (maximal 12 Sprühstöße/Tag) - Zu Beginn erfolgte eine Auftitration^a über 2 Wochen bis zum Erreichen der patientenindividuell optimalen Dosis. Dosisanpassungen waren im Studienverlauf möglich.
	+	
	- optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen gemäß Zulassung - konnte gemäß der jeweiligen Zulassung bei Bedarf angepasst werden	
Vor- und Begleitbehandlung		
Vorbehandlung:		
- mindestens 2 vorherige antispastische Therapieversuche (davon mindestens 1 mit Baclofen oder Tizanidin) - optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen gemäß Zulassung, stabile Dosierung seit mindestens 3 Monaten vor Studieneinschluss		
Erlaubte Begleitbehandlung:		
- zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung der MS, sofern diese einschließlich 3 Monate vor Studieneinschluss unverändert war und blieb - Begleitmedikation mit antispastischem Effekt (z. B. Gabapentin, trizyklische Antidepressiva, Benzodiazepine) in unveränderter Dosierung und Kombination während der Studie - unterstützende Therapie im Ermessen des Arztes - CYP3A4-Substrate nur in stabiler Dosierung - Hypnotika, Sedativa und Wirkstoffe mit potenziell sedierendem Effekt mit Vorsicht		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ Cannabis oder andere Cannabinoid-basierte Medikamente einschließlich innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Botulinumtoxin-Injektionen zur Behandlung der Spastik ▪ illegale Drogen	
GWSP0604	Anfangstherapieversuch (Phase A): ▪ THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzöl 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß (0,1 ml) enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. ▫ 1 bis 12 Sprühstöße/Tag (maximal 12 Sprühstöße/Tag) ▫ Zu Beginn erfolgte eine Auftitration^b über 2 Wochen bis zum Erreichen der patientenindividuell optimalen Dosis. + ▪ optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen gemäß Zulassung ▫ sollte möglichst stabil bleiben und nur wenn medizinisch indiziert angepasst werden	
	Randomisierte Phase (Phase B): ▪ THC (27 mg/ml) / CBD (25 mg/ml) mit Pfefferminzöl 0,05 % (v/v) als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Jeder Sprühstoß (0,1 ml) enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. ▫ 1 bis 12 Sprühstöße/Tag (maximal 12 Sprühstöße/Tag) + ▪ optimierte medikamentöse antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen gemäß Zulassung ▫ sollte möglichst stabil bleiben und nur wenn medizinisch indiziert angepasst werden.	
	Vor- und Begleitbehandlung:	
	Vorbehandlung: ▪ relevante Teilpopulation: mindestens 2 vorherige antispastische Therapieversuche mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen	
	Erlaubte Begleitbehandlung: ▪ krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung der MS, sofern diese einschließlich 3 Monate vor Studieneinschluss unverändert war und blieb ▪ Begleitmedikation mit antispastischem Effekt in unveränderter Dosierung innerhalb 4 Wochen (6 Monate bei Interferontherapie) vor Studienbeginn und während der Studie ▪ unterstützende Therapie im Ermessen des Arztes	
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ Cannabis, andere Cannabinoid-basierte Medikamente oder Rimonabant einschließlich innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Botulinumtoxin-Injektionen zur Behandlung der Spastik einschließlich innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

a: Die Auftitration erfolgte gemäß Fachinformation [3] bis zum Erreichen der Verbesserung der Symptome durch die Spastik oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Erreichen der maximal erlaubten Tagesdosis von 12 Sprühstößen. b: Die Auftitration erfolgte gemäß Fachinformation [3]. Die optimale Dosis sollte im weiteren Studienverlauf beibehalten werden, Anpassungen von 1–2 Sprühstößen pro Tag waren möglich. Bei Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen konnten Dosisanpassungen erfolgen. CBD: Cannabidiol; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; MS: multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; vs.: versus; v/v: Volumen pro Volumen
--

Beschreibung des Studiendesigns

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 ≥ 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 von 2016 bis 2017 vorwiegend in Tschechien 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. Zu Beginn erfolgte eine Auftitration von THC/CBD gemäß Fachinformation [3]. 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. Die Studienphase B stellt die für die Nutzenbewertung relevante Studienphase dar, die THC/CBD als Add-on zur optimierten Standardtherapie mit einer optimierten Standardtherapie vergleicht. Nur für diese Patientinnen und Patienten hat der von der Fachinformation geforderte erfolgreiche Anfangstherapieversuch mit THC/CBD stattgefunden. Die Angaben in allen folgenden Tabellen beziehen sich daher auf die Studienphase B.

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 des in Tabelle 7 beschriebenen Schemas behandelt. Zu Beginn der Phase B erfolgte eine Auftitration von THC/CBD. Dies entsprach den Vorgaben der Fachinformation [3]. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. In dieser Zeit konnte die Dosierung von THC/CBD individuell angepasst werden. 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 ≥ 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 von 2008 bis 2009 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 [3]. Ein Ansprechen war ebenfalls definiert als eine Verbesserung der Spastik auf der NRS um mindestens 20 %.

In der Studie GWSP0604 wurde, im Gegensatz zur Studie SAVANT, keine Wash-out-Phase durchgeführt und die randomisierte Studienphase B schloss sich direkt an die Phase A an. Durch dieses Design ist in der Studie GWSP0604 somit die vollständige Zielpopulation von THC/CBD abgebildet.

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase B stellt ebenfalls die für die Nutzenbewertung relevante Phase dar, die THC/CBD als Add-on zur optimierten Standardtherapie mit einer optimierten Standardtherapie (siehe Abschnitt „Optimierung der Therapie im Vergleichsarm der Studie“) vergleicht. Nur für diese Patientinnen und Patienten hat der von der Fachinformation geforderte erfolgreiche Anfangstherapieversuch mit THC/CBD stattgefunden. Die Angaben in allen folgenden Tabellen beziehen sich daher auf die Studienphase B.

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 des in Tabelle 7 beschriebenen Schemas behandelt. Dies entsprach den Vorgaben der Fachinformation [3]. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. In dieser Zeit konnte die Dosierung von THC/CBD nach Erreichen der optimalen Dosis im Rahmen von 1 bis 2 Sprühstößen pro Tag angepasst werden. 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. Der pU legt im Modul 4 A Analysen für die relevante Teilpopulation vor, zieht jedoch selbst die Gesamtpopulation zur Bewertung heran. Im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapieversuchen (davon mindestens 1 mit Baclofen oder Tizanidin) beschrieben. Dies ist nur durch die vorgelegte Teilpopulation umgesetzt. Alle folgenden Angaben beziehen sich daher nur noch auf die relevante Teilpopulation.

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 als Add-on-Behandlung zur antispastischen Standardtherapie 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 Studienbeginn der eingeschlossenen 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 [4-6]. Dantrolen hat jedoch aufgrund hoher Lebertoxizität gerade bei Patientinnen und Patienten mit MS und eines engen therapeutischen Fensters eine stark eingeschränkte praktische Bedeutung [6,7]. Gabapentin kann gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie außerhalb der Zulassung bei Versagen aller zugelassenen Therapien eingesetzt werden [8] und stellt demnach in der vorliegenden Situation keine weitere therapeutische Option zur Optimierung dar. Die begrenzten therapeutischen Behandlungsoptionen werden auch von der deutschen Leitlinie zur Therapie und Diagnose der MS beschrieben, diese ist jedoch nicht mehr gültig und zurzeit in Überarbeitung [7]. Gemäß Therapieempfehlungen, die sich auf die deutsche und spanische Leitlinie beziehen, soll die Therapie der Spastik aufgrund von MS mit einer Monotherapie von Baclofen oder Tizanidin begonnen werden, bei Nichtansprechen können Kombinationstherapien erfolgen [9,10]. 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 in Modul 4 A Auswertungen zur Optimierung der antispastischen Standardtherapie innerhalb von 36 Monaten vor Studienbeginn. Er definiert Optimierung als Änderung der Dosis der antispastischen Medikation und / oder Änderung der Medikation (Austausch und / oder Zusatz) sowie die anschließende Beibehaltung einer stabilen antispastischen Medikation für mindestens 6 Monate. Trotz dieser Analysen ist nicht vollständig nachvollziehbar, ob alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn eine optimierte Vorthherapie erhalten haben. Diese Unsicherheiten werden bei der Ableitung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

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 wie zuvor beschrieben 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 Effektmaximierung. 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 und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend vom Vorgehen des pU, nicht durchgeführt. Es wird stattdessen eine qualitative Zusammenfassung der Studien vorgenommen. Dabei wird geprüft, ob in den Studien gleichgerichtete Effekte vorliegen [11].

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Charakteristika Kategorie	SAVANT		GWSP0604	
	THC/CBD + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	THC/CBD + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a = 53	N ^a = 53	N ^a = 28	N ^a = 29
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (10)	50 (11)	51 (11)	47 (10)
Geschlecht [w / m], %	68 / 32	66 / 34	54 / 46	48 / 52
EDSS zu Studienbeginn, MW (SD)	5,7 (1,2)	5,9 (1,2)	6,9 (1,1)	6,5 (1,2)
Dauer der MS- Erkrankung [Jahre], MW (SD)	13,2 (7,9)	14,3 (8,1)	16,0 (10,3)	11,7 (5,7)
Dauer der Spastik aufgrund von MS [Jahre], MW (SD)	7,6 (5,1)	8,3 (5,5)	10,6 (7,2)	7,9 (5,6)
MS-Vorgeschichte, n (%)				
PPMS	7 (13,2)	7 (13,2)	k. A.	k. A.
SPMS	21 (39,6)	22 (41,5)	k. A.	k. A.
RRMS	25 (47,2)	24 (45,3)	k. A.	k. A.
PRMS	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
MS-Therapie zur Zeit der Studie, n (%)	53 (100)	53 (100)	k. A.	k. A.
Spastik auf der NRS ^b , MW (SD)	6,9 (1,3)	6,9 (1,3)	3,8 (1,7)	4,5 (1,7)
Therapieabbruch ^c , n (%)	3 (5,7 ^d)	7 (13,2 ^d)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten aus der für die Nutzenbewertung relevanten Studienphase B. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: Werte zu Beginn der für die Nutzenbewertung relevanten Studienphase B. Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns unterscheiden sich die Werte für die Spastik auf der NRS zwischen den Studien. c: Ein Therapieabbruch wurde in beiden Studien als ein Studienabbruch angesehen. Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrechen, sollten zu einer abschließenden Visite erscheinen. d: eigene Berechnung CBD: Cannabidiol; EDSS: Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; PPMS: primär progrediente MS; PRMS: progredient schubförmige MS; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende MS; SD: Standardabweichung; SPMS: sekundär progrediente MS; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; vs.: versus; w: weiblich				

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studien SAVANT und GWSP0604 hinreichend ausgewogen. In der Studie SAVANT zeigen sich ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie GWSP0604 liegen leichte Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen vor. Dies resultiert vermutlich aus der Tatsache,

dass es sich bei der dargestellten relevanten Teilpopulation um eine relativ kleine Stichprobe handelt.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 50 Jahre alt. Leichte Unterschiede zeigen sich beim Anteil der Patientinnen. Dieser macht in der Studie SAVANT etwa 2 Drittel der Studienpopulation aus, während in der Studie GWSP0604 nur circa die Hälfte der Studienpopulation weiblich ist. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten knapp 14 Jahre an MS erkrankt und litten seit mindestens etwa 8 Jahren an Spastik aufgrund von MS. Die Baselinewerte der Spastik auf der NRS zu Beginn der randomisierten Phase B unterscheiden sich zwischen den Studien aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns. In der Studie SAVANT ist dieser mit 6,9 deutlich höher als in der Studie GWSP0604 mit im Mittel 4,2.

Die Dauer der Vorbehandlung mit antispastischen Medikamenten war in den Einschlusskriterien der beiden Studien unterschiedlich definiert. In der Studie SAVANT sollte ein stabiles Behandlungsregime seit mindestens 3 Monaten bestehen, in der Studie GWSP0604 wurden keine Vorgaben dazu gemacht. Der pU legt jedoch weder Angaben zur Dauer der aktuellen antispastischen Behandlung zum Studienbeginn noch zur Dauer der gesamten antispastischen Vorbehandlung vor. Zudem liefert der pU keine Informationen zur exakten Anzahl der durchgeführten VortheraPIeversuche.

Informationen zum Therapieabbruch liegen nur für die Studie SAVANT vor. Es brachen mehr Patientinnen und Patienten im Placeboarm die Therapie ab (13,2 %) als im THC/CBD-Arm (5,7 %). Der Hauptgrund für einen Therapieabbruch war in beiden Armen der Rückzug der Einverständniserklärung.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SAVANT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWSP0604	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CBD: Cannabidiol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Spastik
 - Schlafunterbrechung durch Spastik (erhoben mittels NRS)
 - Schmerz durch Spastik (erhoben mittels NRS)
 - Aktivitäten des täglichen Lebens (erhoben mittels Barthel-Index)
 - Gehgeschwindigkeit (erhoben mittels 10-m-Gehtest)
 - Gesundheitszustand, gemessen über den Subject Global Impression of Change (SGIC)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - psychiatrische Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC])
 - Schwindel
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Spastik ^a	Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)	Schmerz durch Spastik (NRS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)	Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest)	Gesundheitszustand (SGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	Schwindel
SAVANT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	nein ^c
GWSP0604	ja	ja ^d	ja	nein ^b	ja	ja ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c

a: Betrachtet wird die primäre Operationalisierung NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 18 %). NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 30 %), Anzahl der Spasmen und Schwere der Spasmen werden ergänzend dargestellt.

b: Endpunkt nicht erhoben

c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung

d: Die Schwere der Spasmen wurde in der Studie GWSP0604 nicht erhoben.

e: Für die Operationalisierung Verbesserung $\geq 0,14$ m/s sind keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden.

CBD: Cannabidiol; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SGIC: Subject Global Impression of Change; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienbene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität	Spastik ^a	Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)	Schmerz durch Spastik (NRS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)	Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest)	Gesundheitszustand (SGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	Schwindel
SAVANT	N	N	N	N	N	N	N	N	– ^b	N	N	N	N	– ^c
GWSP0604	N	N	N ^d	N	– ^b	N	N ^e	N	N	N	N	N	N	– ^c

a: Betrachtet wird die primäre Operationalisierung NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 18 %). NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 30 %), Anzahl der Spasmen und Schwere der Spasmen werden ergänzend dargestellt.

b: Endpunkt nicht erhoben

c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung

d: Die Schwere der Spasmen wurde in der Studie GWSP0604 nicht erhoben.

e: Für die Operationalisierung Verbesserung $\geq 0,14$ m/s sind keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden.

CBD: Cannabidiol; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; N: niedrig; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SGIC: Subject Global Impression of Change; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Für das spezifische UE Schwindel liegen keine verwertbaren Daten vor.

Der pU stuft abweichend das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index) und Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest) aufgrund unklarer Validität oder Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet als hoch ein.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In den Studien SAVANT und GWSP0604 gibt es verschiedene Unsicherheiten. Diese werden im Folgenden erläutert.

Therapieoptimierung in der Studie GWSP0604

In der Studie GWSP0604 ist nicht vollständig nachvollziehbar, ob die antispastische Vorthherapie aller Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn optimiert war. Während der Studie war die Möglichkeit zur Therapieoptimierung eingeschränkt, da eine Optimierung nur stattfinden sollte, wenn es die medizinische Situation explizit erforderte. In der Studie SAVANT bestanden hinsichtlich der Therapieoptimierung während der Studie keine Einschränkungen. Eine solche fand jedoch nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten (bei 7,5 % im Placeboarm, bei 5,7 % im THC/CBD-Arm) statt (siehe dazu Abschnitt 2.3.2). Dies deutet darauf hin, dass aufgrund der begrenzten verfügbaren therapeutischen Optionen eine weitere Therapieoptimierung nicht regelhaft möglich war. Daher wird davon ausgegangen, dass in der Studie GWSP0604 die Möglichkeit einer weiteren Optimierung ebenfalls nicht regelhaft gegeben gewesen wäre. Trotzdem bleibt letztlich unklar, ob bei liberalerer Möglichkeit zur Optimierung, diese in größerem Umfang stattgefunden hätte und ob sich dies letztlich auf den beobachteten Effekt ausgewirkt hätte.

Selektion der Patientinnen und Patienten nach Wash-out-Phase in der Studie SAVANT

In der Studie SAVANT ist durch den Ausschluss der Patientinnen und Patienten ohne ausreichende Verschlechterung in der Wash-out-Phase eine Einschränkung der eigentlichen Zielpopulation der Patientinnen und Patienten, bei denen die Therapie im Anfangstherapieversuch angesprochen hatte, erfolgt, mit dem Ziel einen möglichst großen Behandlungseffekt nachzuweisen. Es bleibt unklar, wie sich die Größe des beobachteten Effekts ändern würde, wären alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation randomisiert worden.

Schlussfolgerungen

In beiden Studien ist die Aussagesicherheit aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert. Das führt 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.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von THC/CBD als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie mit einer optimierten Standardtherapie bei 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, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Auflistung häufiger UEs befindet sich für die Studie SAVANT in Anhang A.1, für die Studie GWSP0604 in Anhang A.2.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	THC/CBD + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität					
SAVANT	53	0 (0)	53	0 (0)	–
GWSP0604	28	2 (7,1)	29	0 (0)	5,17 [0,26; 103,18]; 0,155 ^a
Morbidität					
Spastik: NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 18 %)					
SAVANT	48	41 (85,4 ^b)	46	19 (41,3 ^b)	1,97 [1,36; 2,85]; < 0,001 ^c
GWSP0604	28	26 (92,9)	29	19 (65,5)	1,42 [1,07; 1,88]; 0,012 ^d
Spastik: NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 30 %) (ergänzend dargestellt)					
SAVANT	48	41 (85,4 ^b)	46	17 (37,0 ^b)	2,19 [1,46; 3,27]; < 0,001 ^c
GWSP0604	28	23 (82,1)	29	16 (55,2)	1,49 [1,03; 2,16]; 0,033 ^d
Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest) ^e (Verbesserung ≥ 0,14 m/s)					
SAVANT	42	10 (23,8 ^b)	37	4 (10,8 ^b)	2,15 [0,73; 6,30]; 0,164 ^c
GWSP0604	keine Daten für die relevante Teilpopulation				
Gesundheitszustand (SGIC) (Verbesserung ≥ wenig besser)					
SAVANT	51	23 (45,1 ^b)	46	14 (30,4 ^b)	1,46 [0,86; 2,50]; 0,162 ^c
GWSP0604	26	22 (84,6 ^b)	29	16 (55,2)	1,50 [1,03; 2,17]; 0,034 ^{c,f}
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
SAVANT	53	12 (22,6)	53	7 (13,2)	–
GWSP0604	28	18 (64,3)	29	16 (55,2)	–
SUEs					
SAVANT	53	1 (1,9)	53	1 (1,9)	1,00 [0,06; 15,57]; > 0,999 ^d
GWSP0604	28	3 (10,7)	29	1 (3,4)	3,11 [0,34; 28,12]; 0,308 ^d
Abbruch wegen UEs					
SAVANT	53	1 (1,9 ^b) ^g	53	0 (0)	3,00 [0,12; 72,02]; 0,405 ^a
GWSP0604	28	3 (10,7)	29	0 (0)	7,24 [0,39; 134,12]; 0,072 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	THC/CBD + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
Endpunkt Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
psychiatrische Erkrankungen					
SAVANT	53	0 (0)	53	0 (0)	–
GWSP0604	28	1 (3,6)	29	2 (6,9)	0,52 [0,05; 5,40]; 0,680 ^a
Schwindel					
SAVANT			keine verwertbaren Daten ^h		
GWSP0604			keine verwertbaren Daten ^h		
a: eigene Berechnung, RR, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12])					
b: eigene Berechnung					
c: eigene Berechnung: Ersetzung fehlender Werte in beiden Behandlungsgruppen gemäß Ereignisrate im Kontrollarm und Varianzkorrektur nach dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [13])					
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12])					
e: In die Auswertung gehen nur gehfähige Patientinnen und Patienten ein.					
f: LOCF als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (präspezifizierte Analyse) liefert: RR 1,55 [1,08; 2,23]; p = 0,017					
g: Diese Patientin hat ihre Einverständniserklärung zurückgezogen und als Begründung Vertigo angegeben.					
h: keine geeignete Operationalisierung vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)					
CBD: Cannabidiol; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;					
NRS: numerische 11-Punkte-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;					
SGIC: Subject Global Impression of Change; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	THC/CBD + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidity							
Spastik: Anzahl der Spasmen (ergänzend dargestellt) ^c							
SAVANT	48	29,53 (57,08)	-20,58 (5,69)	46	41,47 (130,74)	-17,75 (5,76)	-2,82 [-18,79; 13,14]; 0,728
GWSP0604	28	7,95 (0,02)	-0,53 (1,75)	29	8,57 (10,49)	0,55 (1,45)	-1,07 [-4,96; 2,81]; 0,582
Spastik: Schwere der Spasmen (ergänzend dargestellt) ^c							
SAVANT	42	2,14 (0,50)	-0,72 (0,07)	45	2,20 (0,43)	-0,38 (0,07)	-0,34 [-0,54; -0,14]; 0,001 Hedges' g ^d : -0,71 [-1,14; -0,27]
GWSP0604	Endpunkt nicht erhoben						
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) ^c							
SAVANT	48	5,54 (2,42)	-3,21 (0,28)	46	5,23 (2,49)	-1,78 (0,29)	-1,43 [-2,23; -0,63]; < 0,001 Hedges' g ^d : -0,72 [-1,13; -0,30]
GWSP0604	28	1,54 (1,52)	-0,09 (0,34)	29	2,44 (2,11)	0,56 (0,28)	-0,65 [-1,42; 0,11]; 0,093
Schmerz durch Spastik (NRS) ^c							
SAVANT	48	6,04 (2,28)	-3,21 (0,30)	46	6,13 (2,22)	-1,80 (0,30)	-1,41 [-2,26; -0,56]; 0,001 Hedges' g ^d : 0,67 [-1,08; -0,25]
GWSP0604	Endpunkt nicht erhoben						

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	THC/CBD + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index) ^c							
SAVANT	51	16,13 (4,31)	0,04 (0,13)	46	16,15 (4,37)	0,11 (0,14)	–0,07 [–0,46; 0,31]; 0,709
GWSP0604	25	59,81 (25,06)	0,42 (1,85)	29	65,69 (23,44)	–1,97 (1,46)	2,39 [–1,73; 6,49]; 0,249
Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest) ^c							
SAVANT	42	20,79 (13,48)	–2,79 (0,73)	37	21,08 (12,84)	–1,08 (0,79)	–1,70 [–3,84; 0,44]; 0,117
GWSP0604	11	29,54 (25,35)	–5,32 (3,26)	13	32,47 (31,72)	0,76 (2,52)	–6,08 [–13,57; 1,41]; 0,105
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e							
SAVANT	Endpunkt nicht erhoben						
GWSP0604	26	61,74 (15,25)	–6,72 (3,95)	29	57,04 (19,51)	–9,19 (3,28)	2,47 [–6,38; 11,32]; 0,577
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 ^e							
körperliche Funktionsfähigkeit							
SAVANT	51	27,64 (23,71)	4,08 (1,77)	46	24,91 (21,43)	3,65 (1,86)	0,43 [–4,67; 5,53]; 0,868
GWSP0604	26	13,04 (15,95)	0,75 (2,43)	29	14,44 (15,07)	–0,48 (2,00)	1,23 [–4,20; 6,65]; 0,651

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	THC/CBD + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
körperliche Rollenfunktion							
SAVANT	51	30,19 (19,75)	7,44 (2,24)	46	32,78 (20,02)	4,77 (2,36)	2,67 [−3,80; 9,13]; 0,415
GWSP0604	26	37,95 (25,74)	−2,53 (6,94)	29	42,67 (27,20)	−1,41 (5,68)	−1,12 [−16,6; 14,32]; 0,884
körperlicher Schmerz							
SAVANT	51	39,04 (23,20)	19,71 (2,71)	46	42,73 (22,90)	−10,41 (2,86)	9,30 [1,49; 17,12]; 0,020 Hedges' g ^d : 0,47 [0,07; 0,87]
GWSP0604	26	54,46 (24,90)	2,01 (4,81)	29	59,31 (27,73)	−7,92 (3,92)	9,93 [−0,78; 20,64]; 0,068
allgemeine Gesundheitswahrnehmung							
SAVANT	51	32,49 (18,05)	0,31 (2,03)	46	32,72 (20,29)	1,90 (2,14)	−1,59 [−7,44; 4,26]; 0,591
GWSP0604	25	47,11 (20,62)	1,26 (3,27)	29	36,61 (21,55)	−5,26 (2,82)	6,52 [−0,99; 14,02]; 0,087
Vitalität							
SAVANT	51	32,55 (18,56)	8,34 (2,24)	46	35,14 (19,62)	3,00 (2,36)	5,34 [−1,13; 11,80]; 0,104
GWSP0604	26	46,30 (21,46)	−2,15 (4,45)	27	42,86 (23,55)	−5,66 (3,73)	3,50 [−6,70; 13,70]; 0,492

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	THC/CBD + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
soziale Funktionsfähigkeit							
SAVANT	51	42,92 (22,54)	7,68 (2,30)	46	46,70 (27,97)	4,27 (2,42)	3,41 [−3,23; 10,04]; 0,311
GWSP0604	25	61,57 (30,99)	1,35 (7,37)	27	57,87 (29,45)	−0,56 (6,17)	1,91 [−15,00; 18,80]; 0,820
emotionale Rollenfunktion							
SAVANT	51	48,27 (29,57)	6,21 (2,47)	46	48,27 (25,50)	4,99 (2,60)	1,22 [−5,90; 8,35]; 0,734
GWSP0604	26	68,45 (26,09)	−7,18 (5,90)	29	72,02 (25,48)	−1,42 (4,85)	−5,76 [−18,95; 7,44]; 0,384
psychisches Wohlbefinden							
SAVANT	51	54,91 (20,49)	5,52 (1,73)	46	55,85 (19,92)	3,38 (1,82)	2,13 [−2,85; 7,12]; 0,398
GWSP0604	26	69,81 (17,51)	−4,29 (3,40)	27	66,96 (22,21)	−7,57 (2,85)	3,28 [−4,54; 11,09]; 0,402
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Auswertung der ITT-Population (SAVANT: MMRM, GWSP0604: ANCOVA) c: Eine negative Veränderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung (bei Anzahl der Spasmen, Schwere der Spasmen, Schlafunterbrechung durch Spastik, Schmerz durch Spastik und 10-m-Gehtest) d: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und 95 %-KI des verwendeten statistischen Modells e: Eine positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung (bei Barthel-Index, EQ-5D VAS und SF-36) ANCOVA: Kovarianzanalyse; CBD: Cannabidiol; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns kann ein gepoolter Effektschätzer nicht sinnvoll berechnet werden. Daher erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studien. Bei diesem Vorgehen erfolgt eine Ableitung beispielsweise eines Zusatznutzens nur, wenn in beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Basis der verfügbaren Daten ist – wie in Abschnitt 2.4.2 dargestellt – reduziert. Daher können insgesamt maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für Endpunkte, die nur in der Studie SAVANT erhoben wurden, können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Dieses Vorgehen weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU äußert sich nicht zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene, sondern gibt eine hohe, mittlere, oder niedrige Aussagesicherheit an. Spezifische UEs stellt der pU nur ergänzend dar. Er leitet in der Gesamtschau einen Beleg für einen Zusatznutzen ab, basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien SAVANT und GWSP0604, teilweise führt er Metaanalysen durch. Im Folgenden entfällt daher eine Beschreibung, inwieweit die Bewertung der einzelnen Endpunkte von der des pU abweicht.

Mortalität

Gesamt mortalität

Für den Endpunkt Gesamt mortalität 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

Für den Endpunkt Spastik werden die Responderanalysen herangezogen. Als maßgebliche Operationalisierung wird die Verbesserung des Grades der Spastik um mindestens 18 % auf der NRS betrachtet.

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 (siehe Abschnitt 2.4.4).

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)

Für den Endpunkt Schmerz durch Spastik erhoben über eine NRS werden die Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende betrachtet.

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)

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst über den Barthel-Index werden die Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende betrachtet. 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)

Für den Endpunkt Gehgeschwindigkeit erfasst über den 10-m-Gehtest werden die Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende betrachtet sowie die Responderanalyse mit einer MID einer Verbesserung um $\geq 0,14$ m/s, die nur in der Studie SAVANT durchgeführt wurde.

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 SGIC

Für den Gesundheitszustand erfasst über den SGIC wird die Responderanalyse mit der MID einer Verbesserung von mindestens wenig besser betrachtet.

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 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***SF-36***

Für den SF-36 werden jeweils die Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende der einzelnen Subskalen betrachtet. 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***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 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 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

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.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

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

Die Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter wurden vom pU nicht durchgeführt, da nur wenige Patientinnen und Patienten älter als 65 Jahre waren (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für das Merkmal Geschlecht legt der pU Subgruppenanalysen für die jeweilige Gesamtpopulation der Studien SAVANT und GWSP0604 vor. Für die relevante Teilpopulation der Studie GWSP0604 präsentiert er jedoch keine Subgruppenauswertungen.

Tabelle 14 zeigt die Subgruppenergebnisse von THC/CBD als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	THC/CBD + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)							
Geschlecht							
SAVANT							
Männer	17	k. A.	-2,66 (0,50)	18	k. A.	-2,04 (0,51)	-0,63 [-2,04; 0,79]; 0,381
Frauen	36	k. A.	-3,74 (0,34)	35	k. A.	-1,69 (0,35)	-1,78 [-2,75; -0,82]; < 0,001
						Interaktion:	Hedges' g ^c : -0,85 [-1,34; -0,36] 0,004
GWSP0604 ^d							
Männer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frauen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schmerz durch Spastik (NRS)							
Geschlecht							
SAVANT							
Männer	17	k. A.	-2,46 (0,53)	18	k. A.	-1,66 (0,54)	-0,81 [-2,31; 0,69]; 0,289
Frauen	36	k. A.	-3,58 (0,36)	35	k. A.	-1,91 (0,37)	-1,67 [-2,69; -0,64]; 0,002
						Interaktion:	Hedges' g ^c : -0,75 [-1,23; -0,27] 0,005
GWSP0604							
Endpunkt nicht erhoben							

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte zu Beginn der randomisierten Studienphase B können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: MMRM-Auswertung der ITT-Population
c: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und 95 %-KI des verwendeten statistischen Modells
d: Für die relevante Teilpopulation aus der Studie GWSP0604 wurde keine Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht durchgeführt.
CBD: Cannabidiol; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; vs.: versus

Morbidität

Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)

Für den Endpunkt Schlafunterbrechung durch Spastik zeigt sich in der Studie SAVANT eine Interaktion durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Für Frauen 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. Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Studie GWSP0604 liegen keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden zur Ableitung eines Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation dieser Studie herangezogen.

Insgesamt ergeben sich daraus weder für Männer noch für Frauen gleichgerichtete Effekte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht keine Subgruppenauswertungen zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Schmerz durch Spastik (NRS)

In der Studie SAVANT zeigt sich für den Endpunkt Schmerz durch Spastik eine Interaktion durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Für Frauen 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. Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie GWSP0604 wurde der Endpunkt Schmerz durch Spastik nicht erhoben.

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.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine Subgruppenauswertungen zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Spastik

Der Grad der Spastik wurde in beiden Studien über eine NRS von den Patientinnen und Patienten eingeschätzt. Ein Wert ≥ 4 auf der NRS war in den Studien als mittelschwere bis schwere Spastik definiert. In beiden Studien liegt der Median auf der NRS zu Studienbeginn (in der Studie GWSP0604) bzw. zu Beginn der randomisierten Studienphase (in der Studie SAVANT) bei 7,0. Der pU beschreibt jedoch selbst, dass es keine etablierte weitere Unterteilung der mittelschweren bis schweren Spastik in abgrenzbare Schweregrade auf der NRS gibt. Daher liegen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob ein Wert von 7,0 auf der NRS für den Grad der Spastik als schwerwiegend zu bezeichnen ist. In der Studie SAVANT sollten die Patientinnen und Patienten jedoch zusätzlich die Schwere der Spasmen über eine Zuordnung zu den Kategorien mild, mittelschwer und schwer einschätzen. Nur wenige Patientinnen und Patienten (21 % im Interventionsarm, 17 % im Vergleichsarm) schätzten ihre Spastik zu Studienbeginn als schwer ein. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten schätzte ihre Spastik als mild oder mittelschwer ein. In der vorliegenden Studiensituation wird

das Symptom Spastik daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU stuft das Symptom Spastik abweichend als schwerwiegendes / schweres Symptom / Folgekomplikation ein.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Schmerz durch Spastik

Der Endpunkt Schmerz durch Spastik wurde in der Studie SAVANT über eine NRS von den Patientinnen und Patienten eingeschätzt. Werte von 7 bis 10 auf der NRS für Schmerz werden als starke Schmerzen eingestuft [14]. Zu Beginn der Studie SAVANT hatte nur etwa 1 Viertel (25,5 %) der Patientinnen und Patienten einen Wert von ≥ 7 auf der NRS für Schmerz. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten hatte damit zu Studienbeginn keine starken Schmerzen. Daher wird der Endpunkt Schmerz durch Spastik in der vorliegenden Studiensituation der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU äußert sich im Dossier nicht dazu, welcher Endpunktkategorie er den Endpunkt Schmerz durch Spastik zuordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	SAVANT: 0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: 7,1 % vs. 0 % RR: 5,17 [0,26; 103,18]; p = 0,155	
Morbidität		
Spastik		
NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 18 %)	SAVANT: 81,3 % vs. 41,3 % ^c RR: 1,97 [1,36; 2,85] RR: 0,51 [0,35; 0,74] ^d ; p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
	GWSP0604: 92,9 % vs. 65,5 % RR: 1,42 [1,07; 1,88]; RR: 0,70 [0,53; 0,93] ^d ; p = 0,012	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)		geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Geschlecht		
Männer	SAVANT: –2,66 vs. –2,04 ^e MD: –0,63 [–2,04; 0,79]; p = 0,381	
Frauen	–3,74 vs. –1,69 ^e MD: –1,78 [–2,75; –0,82]; p < 0,001 Hedges’ g: –0,85 [–1,34; –0,36] ^f	
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS)	GWSP0604: –0,09 vs. 0,56 ^e MD: –0,65 [–1,42; 0,11]; p = 0,093	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schmerz durch Spastik (NRS) Geschlecht Männer	SAVANT: -2,46 vs. -1,66 ^e MD: -0,81 [-2,31; 0,69]; p = 0,289	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	-3,58 vs. -1,91 ^e MD: -1,67 [-2,69; -0,64]; p = 0,002 Hedges' g: -0,75 [-1,23; -0,27] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schmerz durch Spastik (NRS)	GWSP0604: Endpunkt nicht erhoben	
Barthel-Index	SAVANT: 0,04 vs. 0,11 ^e MD: -0,07 [-0,46; 0,31]; p = 0,709	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: 0,42 vs. -1,97 ^e MD: 2,39 [-1,73; 6,49]; p = 0,249	
Gehgeschwindigkeit (10-m- Gehtest) (Verbesserung $\geq$ 0,14 m/s)	SAVANT: 23,8 % vs. 10,8 % ^c RR: 2,15 [0,73; 6,30]; p = 0,164	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: keine Daten für die relevante Teilpopulation	
Gehgeschwindigkeit (10-m- Gehtest)	SAVANT: -2,79 vs. -1,08 ^e MD: -1,70 [-3,84; 0,44]; p = 0,117	
	GWSP0604: -5,32 vs. 0,76 ^e MD: -6,08 [-13,57; 1,41]; p = 0,105	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitszustand		
SGIC (Verbesserung ≥ wenig besser)	SAVANT: 44,5 % vs. 30,4 % ^c RR: 1,46 [0,86; 2,50]; p = 0,162	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: 82,5 % vs. 55,2 % ^c RR: 1,50 [1,03; 2,17]; p = 0,034	
EQ-5D VAS	SAVANT: Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: −6,72 vs. −9,19 ^e MD: 2,47 [−6,38;11,32]; p = 0,577	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
körperliche Funktionsfähigkeit	SAVANT: 4,08 vs. 3,65 ^e MD: 0,43 [−4,67; 5,53]; p = 0,868	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: 0,75 vs. −0,48 ^e MD: 1,23 [−4,20; 6,65]; p = 0,651	
körperliche Rollenfunktion	SAVANT: 7,44 vs. 4,77 ^e MD: 2,67 [−3,80; 9,13]; p = 0,415	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: −2,53 vs. −1,41 ^e MD: −1,12 [−16,6;14,32]; p = 0,884	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
körperlicher Schmerz	SAVANT: 19,71 vs. 10,41 ^e MD: 9,30 [1,49; 17,12]; p = 0,020 Hedges' g: 0,47 [0,07; 0,87] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: 2,01 vs. -7,92 ^e MD: 9,93 [-0,78; 20,64]; p = 0,068	
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	SAVANT: 0,31 vs. 1,90 ^e MD: -1,59 [-7,44; 4,26]; p = 0,591	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: 1,26 vs. -5,26 ^e MD: 6,52 [-0,99; 14,02]; p = 0,087	
Vitalität	SAVANT: 8,34 vs. 3,00 ^e MD: 5,34 [-1,13; 11,80]; p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: -2,15 vs. -5,66 ^e MD: 3,50 [-6,70; 13,70]; p = 0,492	
soziale Funktionsfähigkeit	SAVANT: 7,68 vs. 4,27 ^e MD: 3,41 [-3,23; 10,04]; p = 0,311	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: 1,35 vs. -0,56 ^e MD: 1,91 [-15,00; 18,80]; p = 0,820	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
emotionale Rollenfunktion	SAVANT: 6,21 vs. 4,99 ^e MD: 1,22 [-5,90; 8,35]; p = 0,734	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: -7,18 vs. -1,42 ^e MD: -5,76 [-18,95; 7,44]; p = 0,384	
psychisches Wohlbefinden	SAVANT: 5,52 vs. 3,38 ^e MD: 2,13 [-2,85; 7,12]; p = 0,398	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	GWSP0604: -4,29 vs. -7,57 ^e MD: 3,28 [-4,54; 11,09]; p = 0,402	
Nebenwirkungen		
SUEs	SAVANT: 1,9 % vs. 1,9 % RR: 1,00 [0,06; 15,57]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	GWSP0604: 10,7 % vs. 3,4 % RR: 3,11 [0,34; 28,12]; p = 0,308	
Abbruch wegen UEs	SAVANT: 1,9 % vs. 0 % RR: 3,00 [0,12; 72,02]; p = 0,405	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	GWSP0604: 10,7 % vs. 0 % RR: 7,24 [0,39; 134,12]; p = 0,072	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
psychiatrische Erkrankungen	SAVANT: 0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	GWSP0604: 3,6 % vs. 6,9 % RR: 0,52 [0,05; 5,40]; p = 0,680	
Schwindel	SAVANT: keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	GWSP0604: keine verwertbaren Daten	

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).

c: Anteile basieren auf Auswertung mit Ersetzung fehlender Werte und weichen daher von den in den Ergebnistabellen dargestellten beobachteten Anteilen ab.

d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

e: Änderung zu Studienende

f: Liegt das KI für das Hedges’ g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [–0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.

CBD: Cannabidiol; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SGIC: Subject Global Impression of Change; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von THC/CBD im Vergleich zur optimierten Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Spastik: NRS-Ansprechen (Verbesserung $\geq 18\%$): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich	–
Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Schmerz aufgrund von Spastik (NRS): □ Frauen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
CBD: Cannabidiol; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol	

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 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: THC/CBD – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

SAVANT

Almirall Hermal. Sativex as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics: the S A V A N T trial; study H15/02; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Almirall Hermal. Sativex as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics: the SAVANT trial; clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register 02.05.2018 [Zugriff: 28.05.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004451-40/results>.

Almirall Hermal. Sativex as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics: the SAVANT trial; study H15/02; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Almirall Hermal. Sativex as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics the S A V A N T trial [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 28.05.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004451-40.

Markova J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A et al. Sativex as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. Int J Neurosci 24.05.2018 [Epub ahead of print].

PCG Clinical Services. Sativex as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics: the SAVANT trial; study H15/02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Pharma Consulting Group. Sativex as add-on therapy vs. further optimized first-line antispastics: the S A V A N T trial; study H15/02; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

GWSP0604

GW Pharma. A two-phase phase 3 study of the safety and efficacy of Sativex, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis; phase A: single blind response assessment; phase B: double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.05.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005910-11.

GW Pharma. A two-phase, phase 3 study of the safety and efficacy of Sativex, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis; phase A: single-blind response assessment; phase B: double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study; study GWSP0604; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

GW Pharma. A two-phase, phase 3 study of the safety and efficacy of sativex, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis; phase A: single-blind response assessment; phase B: double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study; study GWSP0604; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2009.

GW Pharma. A two-phase, phase 3 study of the safety and efficacy of Sativex, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis; phase A: single-blind response assessment; phase B: double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study; study GWSP0604; study protocol [unveröffentlicht]. 2007.

GW Pharma. A two-phase, phase 3 study of the safety and efficacy of Sativex, in the symptomatic relief of spasticity in subjects with spasticity due to multiple sclerosis; phase A: single-blind response assessment; phase B: double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study; study GWSP0604; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

GW Pharmaceuticals. A study of the safety and effectiveness of Sativex, for the relief of symptoms of spasticity in subjects, from phase B, with multiple sclerosis (MS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.03.2015 [Zugriff: 28.05.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00681538>.

GW Pharmaceuticals. A study of the safety and effectiveness of Sativex, for the relief of symptoms of spasticity in subjects, from phase B, with multiple sclerosis (MS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.03.2015 [Zugriff: 28.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00681538>.

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.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt eine optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene 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. Der pU folgt damit der Festlegung des G-BA.

Zudem sollen laut G-BA mindestens 2 vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens 1 Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind. Der pU gibt davon abweichend an für seine Bewertung Studien, in denen die Patientinnen und Patienten lediglich 1 antispastische Vortherapie erhalten hatten, nicht grundsätzlich ausschließen zu wollen. Da dies nicht zum Ausschluss von Studien führt, die das Kriterium des G-BA erfüllen, und der pU eine solche Studie auch nicht in seine Bewertung einschließt, ist dieses Vorgehen ohne Konsequenz.

Nach Auffassung des pU stellt intrathekales Baclofen für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die an schwerer, chronischer Spastik leiden, eine nach den Kriterien geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der G-BA sieht hingegen intrathekales Baclofen als nächste Eskalationsstufe und damit nicht als Bestandteil der optimierten Standardtherapie an. Dem Vorgehen des pU wird in dieser Hinsicht nicht gefolgt. Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU intrathekales Baclofen im Folgenden für seine Studienselektion als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Der pU bearbeitet in Modul 4 A die Fragestellung nach dem medizinischen Zusatznutzen von THC/CBD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, bei denen eine andere antispastische Arzneimitteltherapie nicht angemessen angesprochen hat und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines 4-wöchigen Anfangstherapieversuchs

aufzeigen. Er gibt an, die Bewertung auf Basis von RCTs im direkten Vergleich zur durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen, durchzuführen.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Einschlusskriterien

Die vom pU im Modul 4 A angeführten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp und Studiendauer sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren. Der pU benennt keine Mindeststudiendauer. Da es sich bei der Spastik aufgrund von MS um eine chronische Erkrankung handelt, werden abweichend vom pU nur Studien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet. Das Vorgehen des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da keine relevante Studie aufgrund dieses Kriteriums ausgeschlossen wurde. Eine Kommentierung der vom pU gewählten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3.

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 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Darstellung von Design und Methodik zu den Studien SAVANT und GWSP0604 gemäß den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) vorzunehmen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Der pU nennt in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2 eine Reihe von Merkmalen zur Charakterisierung der Studienpopulationen aus den von ihm eingeschlossenen Studien SAVANT und GWSP0604. Diese Merkmale charakterisieren die Studienpopulationen weitgehend ausreichend. Dennoch wären Angaben zur Dauer der antispastischen Vortherapie sowie zur genauen Anzahl der Vortherapieversuche relevant. Überdies fehlen für die relevante Teilpopulation der Studie GWSP0604 Angaben zur MS-Vorgeschichte, zur MS-Therapie zur Zeit der Studie sowie zu den Therapieabbrüchen.

Endpunkte

Der pU beschreibt im Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet warum diese als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung dichotomer Endpunkte in den Studien GWSP0604 und SAVANT die Effektmaße relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD), in der Studie GWSP0604 zusätzlich das Odds Ratio (OR), basierend auf den Anteilen von Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Darüber hinaus stellt der pU als geplante Analyse in der Studie SAVANT Ergebnisse zum OR basierend auf generalisierten gemischten Modellen mit Messwiederholungen (GLMM) dar.

Für die Nutzenbewertung wird das RR als relevantes Effektmaß herangezogen [11]. Bei Vorliegen eines relevanten Anteils fehlender Werte wurden eigene Berechnungen des RR mit einer konservativen Ersetzungsstrategie durchgeführt, bei der fehlende Werte gemäß dem Anteil der Responder in der Kontrollgruppe ersetzt werden. Um der Unsicherheit der Ersetzung von fehlenden Werten bei der Schätzung der Varianz Rechnung zu tragen, wurde diese gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [13]) angepasst.

Zur Auswertung stetiger Variablen verwendet der pU multifaktorielle Kovarianzanalysemodelle (ANCOVA; in der Studie GWSP0604) bzw. gemischte Modelle mit Messwiederholungen (MMRM; in der Studie SAVANT). Zur Bewertung der klinischen Relevanz präsentiert der pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) unter Verwendung der

Irrelevanzschwelle $\pm 0,2$. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Die Methodik zur Berechnung von Hedges' g bleibt jedoch unklar. Es werden deshalb eigene Berechnungen durchgeführt. Dazu wird eine „gepoolte Standardabweichung“ unter Einbezug des 95 %-KI der Mittelwertdifferenz aus dem verwendeten statistischen Modell geschätzt, mit dem Ziel bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen Hedges' g und der Ausgangsanalyse zu wahren.

Metaanalysen

In Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.3 beschreibt der pU das Vorgehen bei der Durchführung von Metaanalysen. Aufgrund der vom pU selbst beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien GWSP0604 und SAVANT (siehe Abschnitt 2.3.2), ist die Berechnung eines gepoolten Schätzers jedoch nicht sinnvoll und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht durchgeführt. Es wird stattdessen eine qualitative Zusammenfassung der Studien vorgenommen. Dabei wird geprüft, ob in den Studien gleichgerichtete Effekte vorliegen. Die Methodik des pU wird daher nicht näher kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU beschreibt in der Studie SAVANT geplante und durchgeführte Sensitivitätsanalysen. Bei diesen wurden unterschiedliche Modelle, unterschiedliche zugrunde liegende Populationen und unterschiedliche Analysezeitpunkte verwendet. Die Sensitivitätsanalysen stellen die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung primär herangezogenen Analysen nicht infrage und werden nicht näher adressiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus.

Der pU berichtet Subgruppenergebnisse für die Studie SAVANT nur für den potenziellen Effektmodifikator Geschlecht, da zur Untersuchung weiterer relevanter Effektmodifikatoren keine bzw. keine ausreichenden Daten vorlägen. Diesem Vorgehen wird soweit gefolgt. Für die Studie GWSP0604 legt der pU keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien vor.

Gemäß den Angaben des pU wurden Subgruppenanalysen basierend auf den Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. In den Fällen, in denen sich die Berechnungen des pU auf das Effektmaß OR beziehen, wird zur Überprüfung der Ergebnisse ein Test auf aggregierter Ebene unter Verwendung des RR durchgeführt (Q-Test), wenn der entsprechende vom pU vorgelegte Interaktionstest signifikant ist bzw. die Signifikanzschwelle von 0,05 nicht wesentlich überschreitet und das RR in mindestens 1 der Subgruppen einen signifikanten Effekt zeigt. Dieses Vorgehen führte im Wesentlichen zu konsistenten

Ergebnissen. Lediglich für die Responderanalyse zum Endpunkt Verbesserung des Grades der Spastik um $\geq 18\%$ zeigte sich abweichend vom Ergebnis des pU keine signifikante Interaktion für das Geschlecht.

Der pU findet für die Studie SAVANT zwar statistisch signifikante Interaktionen für einige Endpunkte, leitet hieraus aber nichts ab. Er begründet dies damit, dass ausschließlich quantitative Interaktionen vorliegen und die Möglichkeit zufälliger Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Auch quantitative Interaktionen sind prinzipiell relevant und werden gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie bei erwachsenen 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, umfasst die RCTs SAVANT und GWSP0604. Die Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD als Add-on zur optimierten Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet und werden, dem pU folgend, trotz bestehender 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 in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.

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 eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Das Studiendesign der beiden eingeschlossenen Studien SAVANT und GWSP0604 ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben.

Es handelt sich um sogenannte „enriched design“-Studien, in denen in einem Anfangstherapieversuch die Patientinnen und Patienten identifiziert werden, bei denen die Therapie mit THC/CBD anspricht. Das Studiendesign unterscheidet sich jedoch in einem wesentlichen

Punkt zwischen den Studien. In der Studie SAVANT wurde nach dem Anfangstherapieversuch vor Beginn der randomisierten Phase eine Wash-out-Phase durchgeführt, in der die Patientinnen und Patienten THC/CBD wieder absetzen mussten. In der Studie GWSP0604 folgte nach dem Anfangstherapieversuch hingegen direkt die randomisierte Studienphase. Die Patientinnen und Patienten, bei denen initial die Therapie mit THC/CBD angesprochen hatte, erhielten somit eine durchgehende Therapie mit THC/CBD. Dies entspricht dem Versorgungsalltag, während ein zeitweises Absetzen von THC/CBD trotz Ansprechens auf die Therapie die Übertragbarkeit auf die Versorgungssituation infrage stellt. Der pU begründet die Einführung der Wash-out-Phase in der Studie SAVANT mit der Vermeidung von Carry-over-Effekten, die das Ergebnis abschwächen bzw. den Placeboeffekt erhöhen könnten.

Zusätzlich wurden in der Studie SAVANT nur Patientinnen und Patienten, deren Verbesserung im Anfangstherapieversuch sich in der Wash-out-Phase wieder um mindestens 80 % auf der NRS für den Grad der Spastik verschlechterte, in die sich anschließende randomisierte Studienphase aufgenommen. So wurde gezielt eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, bei denen die Therapie angesprochen hatte, ausgewählt, die das größte Verbesserungspotenzial für eine Therapie mit THC/CBD aufweist. Das Absetzen von THC/CBD in der Wash-out-Phase und die zusätzliche Einführung des 80 %-Kriteriums führen damit potenziell zu einer Effektmaximierung.

Population

In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, definiert über einen Wert von mindestens 4 auf der NRS für den Grad der Spastik, eingeschlossen.

In der Studie SAVANT haben laut Einschlusskriterien alle Patientinnen und Patienten mindestens 2 vorherige Therapieversuche erhalten (davon mindestens 1 mit Baclofen oder Tizanidin). Die Patientinnen und Patienten sollten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine seit 3 Monaten stabile, optimierte antispastische Standardtherapie mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen erhalten und trotz Optimierung keine ausreichende Symptomlinderung aufzeigen. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bilden die für die Beantwortung der Fragestellung relevante Population adäquat ab.

In der Studie GWSP0604 waren die Patientinnen und Patienten laut Einschlusskriterien entweder unter einer aktuellen antispastischen Medikation oder unter einem vorherigen gescheiterten Therapieversuch unzureichend eingestellt. Der pU zieht für seine Bewertung die gesamte Studienpopulation heran. Die vom pU im Modul 4 A präsentierten Analysen zur Anzahl der Vortherapien und zur Optimierung der antispastischen Standardtherapie zeigen jedoch, dass nur ein Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die vom G-BA geforderten 2 Vortherapieversuche (davon mindestens 1 mit Baclofen oder Tizanidin) erhalten hat. Der pU bezeichnet diese Teilpopulation als „PAT $\geq$ 2 VT“. Nur diese Teilpopulation bildet die für die Beantwortung der Fragestellung relevante Population adäquat ab.

Trotz der vorgelegten Analysen ist nicht vollständig nachvollziehbar, ob alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn eine optimierte Vortherapie erhalten haben. Diese Unsicherheiten stellen zwar nicht die Relevanz der Teilpopulation infrage, werden aber bei der Ableitung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung sind Studiendesign und -population der Studien SAVANT und GWSP0604 in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) warum die Ergebnisse der Studie SAVANT auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, macht jedoch keine Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie GWSP0604.

Der pU gibt an, dass die Studie SAVANT nur in Europa durchgeführt wurde und Patientinnen und Patienten kaukasischer Herkunft in die Studie eingeschlossen wurden. Die Patientenpopulation entspreche somit beschriebenen Regionen, die mit einer hohen Prävalenz von MS in Zusammenhang stehen. Dadurch seien die Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zudem stimmten das mittlere Alter der Studienpopulation von 50 Jahren nach einer Erkrankungsdauer von 14 Jahren sowie das Geschlechterverhältnis gut mit der deutschen Versorgungsrealität überein.

In Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.1 führt der pU jeweils bei der Beschreibung der Endpunkte hinsichtlich der Übertragbarkeit an, dass beide Studien ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt worden seien und dass THC/CBD (zugelassen seit 2011) sich in der praktischen Anwendung im deutschen Versorgungskontext bewährt habe.

Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Spastik, Schmerz durch Spastik (NRS), Gesundheitszustand erhoben über den SGIC, Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) sowie Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS), Aktivitäten des täglichen

Lebens (Barthel-Index) und Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest) wird entgegen der Bewertung des pU ebenfalls als niedrig eingestuft. Der pU führt als Grund für die Bewertung des Verzerrungspotenzials als hoch eine unklare Validität der Endpunkte an. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtmortalität ist patientenrelevant. Todesfälle wurden in beiden Studien als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, dokumentiert.

Morbidität

- Spastik:

Der pU legt in Modul 4 A mehrere Endpunkte sowie Operationalisierungen vor, die die Ausprägung des Symptoms Spastik beschreiben. Abweichend vom Vorgehen des pU, der diese als separate Endpunkte auswertet, werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung dem Endpunkt Spastik zugeordnet. Der maßgebliche Endpunkt zur Ableitung eines Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung ist dabei das Ansprechen erhoben über die NRS.

- NRS-Ansprechen: eingeschlossen

Der Grad der Spastik wurde von den Patientinnen und Patienten anhand einer 11-Punkte-Skala (Numerical Rating Scale [NRS]) täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens im elektronischen Patiententagebuch (in der Studie SAVANT) bzw. über ein Interactive Voice Response System (IVRS; in der Studie GWSP0604) erfasst. Die Patientinnen und Patienten wurden gefragt: „Bitte geben Sie auf einer Skala von 0 bis 10 den Schweregrad Ihrer Spastik innerhalb der letzten 24 Stunden an.“ (0 = keine Spastik, 10 = schlimmstmögliche Spastik). Eine Abnahme der Punktzahl auf der NRS bedeutet eine Verbesserung des Grades der Spastik. Die NRS wird als valides Instrument zur Beurteilung des Grades der Spastik eingestuft.

Der pU legt in Modul 4 A Responderanalysen mit verschiedenen vorwiegend a priori festgelegten Responsekriterien vor: Verbesserung um $\geq 18\%$ (a priori festgelegt in Studie SAVANT), Verbesserung um $\geq 30\%$ (a priori festgelegt in beiden Studien SAVANT und GWSP0604) und Verbesserung um $\geq 50\%$ (a priori festgelegt in Studie GWSP0604). Zudem präsentiert er Auswertungen von Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten

Studienphase zu Studienende. Der pU betrachtet diese Auswertungen jeweils als separate Endpunkte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Verbesserung der Spastik um mindestens 18 % als valides Kriterium für eine minimale klinisch relevante Verbesserung angesehen [15] und als maßgebliche Operationalisierung für die Bewertung herangezogen. Da auch eine Verbesserung der Spastik um mindestens 30 % als grundsätzlich valides Kriterium für eine deutliche klinische Verbesserung anzusehen ist [15], wird diese Responseschwelle ergänzend dargestellt. Für das Responsekriterium Verbesserung der Spastik um mindestens 50 % liegen hingegen keine Angaben zur Validität vor. Der pU beschreibt zudem selbst in Modul 4 A, dass es sich hierbei nicht um ein validiertes Responsekriterium handelt. Dieses wird daher nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Der pU zieht für seine Bewertung das OR als Effektmaß für die Responderanalysen heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch das RR als relevantes Effektmaß herangezogen. Die erhaltenen Ergebnisse sind zu den Ergebnissen des pU konsistent.

Zusätzlich zu den Responderanalysen zur Verbesserung zu Studienende (in Woche 12) stellt der pU im Modul 4 A nur für die Studie SAVANT auch Ergebnisse zur Verbesserung in Woche 4 und Woche 8 dar. Er zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Auswertungen nicht eingeschlossen, da für eine chronische Erkrankung wie Spastik aufgrund von MS die Mindeststudiendauer 12 Wochen betragen sollte.

▫ Anzahl der Spasmen pro Tag: ergänzend dargestellt

Die Anzahl der Spasmen pro Tag wurde von den Patientinnen und Patienten täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens im elektronischen Patiententagebuch (in der Studie SAVANT) bzw. über ein IVRS (in der Studie GWSP0604) dokumentiert. Die Patientinnen und Patienten wurden gefragt: „Wie viele Spasmen hatten Sie in den letzten 24 Stunden?“ Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten eine bestmögliche Schätzung anzugeben, wenn eine große Anzahl an Spasmen aufgetreten war bzw. die Zahl 0 anzugeben, wenn keine Spasmen aufgetreten waren.

Der pU präsentiert im Modul 4 A Auswertungen zu den Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende und zieht diese als separaten Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese ergänzend zum NRS-Ansprechen dargestellt aber aufgrund potenzieller Redundanz nicht als separater Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

▫ Schwere der Spasmen: ergänzend dargestellt

Die Schwere der Spasmen wurde nur in der Studie SAVANT täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens im elektronischen Patiententagebuch erhoben. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten eine qualitative Einschätzung des

Schweregrads der erfahrenen Spasmen vorzunehmen. Die Einstufung erfolgte in die Kategorien mild (= 1), moderat (= 2) und schwer (= 3).

Der pU präsentiert im Modul 4 A Auswertungen zu den Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende und zieht diese als separaten Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Schwere der Spasmen ergänzend zum NRS-Ansprechen dargestellt, aber nicht als separater Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, um keine doppelte Bewertung des Schweregrads der Spastik vorzunehmen.

- Modified Ashworth Scale (MAS): nicht eingeschlossen

Im Gegensatz zur NRS, die eine Einschätzung des Grades der Spastik durch die Patientinnen und Patienten liefert, ist die MAS ein Instrument zur Bewertung der Muskelspastik durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt [16]. Validität und Reliabilität der MAS werden in der Literatur jedoch kritisch diskutiert [17,18]. Zudem misst die MAS nicht die Spastik an sich, sondern eher den Muskelwiderstand gegen eine passive Bewegung, welche die Prüffärztin oder der Prüfarzt an den Patientinnen und Patienten durchführt. Die MAS beschreibt somit eher die Wahrnehmung der Prüffärztin oder des Prüfarztes als die der Patientinnen und Patienten. Der pU beschreibt diese Limitierungen im Modul 4 A und zieht die MAS mit herabgestufter Aussagesicherheit zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird die MAS nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie weder als valide noch als patientenrelevant eingestuft wird. Stattdessen wird die patientenberichtete Einschätzung des Grades der Spastik auf der NRS herangezogen.

- Motricity Index (MI): nicht eingeschlossen

Der MI ist ein Test zur Beurteilung der Muskelkraft in den Extremitäten durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt und wurde ursprünglich für Schlaganfallpatientinnen und -patienten entwickelt [19,20]. Der MI wurde nur in der Studie GWSP0604 erhoben. Der MI umfasst die Beurteilung von 3 Bewegungsabläufen pro Extremität. Im Arm sind dies die Bewegungen Spitzgriff, Ellenbogenflexion und Schulterabduktion. Im Bein werden die Dorsalflexion des Fußes, Kniestreckung und Hüftflexion betrachtet. Diese Bewegungen müssen von den Patientinnen und Patienten teilweise gegen einen durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt geleisteten Widerstand ausgeführt werden. Die Prüffärztin oder der Prüfarzt beurteilt die Muskelkraft anhand der fühlbaren bzw. beobachtbaren Muskelkontraktionen [20].

Im Gegensatz zur NRS, welche eine Einschätzung des Grades der Spastik durch die Patientinnen und Patienten liefert, stellt der MI eine subjektive Beurteilung der Muskelkraft (nicht der Spastik) durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt dar, die zudem eine geringe Reliabilität zeigt. Daher wird der MI abweichend vom pU nicht als patientenrelevant angesehen und nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS): eingeschlossen

Der Endpunkt Schlafunterbrechung durch Spastik wurde von den Patientinnen und Patienten anhand einer 11-Punkte-Skala (NRS) täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens für die vorherige Nacht im elektronischen Patiententagebuch (in der Studie SAVANT) bzw. über ein IVRS (in der Studie GWSP0604) erfasst. Die Patientinnen und Patienten wurden gefragt: „Bitte geben Sie auf einer Skala von 0 bis 10 an, wie stark Ihre Spastik Sie beim Schlafen gestört hat.“ (0 = stört nicht den Schlaf, 10 = völlig beeinträchtigt [nicht in der Lage zu schlafen]). Je niedriger die Punktzahl auf der NRS ist, desto geringer ist die Beeinträchtigung des Schlafs durch die Spastik und desto höher die Schlafqualität. Der pU beschreibt, dass Validierungsstudien im Anwendungsgebiet fehlen und bewertet deshalb das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch. Er führt jedoch gleichzeitig an, dass aussagekräftige Ergebnisse für diesen Endpunkt erhalten werden können, da es sich bei der NRS grundsätzlich um eine etablierte Erhebungsmethode handelt.

Schlafunterbrechungen durch Spastik stellen bei MS-Patientinnen und -Patienten ein relevantes Problem dar [10]. Die NRS wird als geeignetes Instrument zur Beurteilung der Schlafunterbrechung durch Spastik und als patientenrelevant eingestuft. Die vom pU in Modul 4 A präsentierten Analysen zur mittleren Änderung von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Schmerz durch Spastik (NRS): eingeschlossen

Der Endpunkt Schmerz durch Spastik wurde nur in der Studie SAVANT von den Patientinnen und Patienten anhand einer 11-Punkte-Skala (NRS) täglich über die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt des Zubettgehens im elektronischen Patiententagebuch erfasst. Die Patientinnen und Patienten wurden gefragt: „Auf einer Skala von 0 bis 10, bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie Schmerzen verspürt haben. Dabei bedeutet 0 „keine Schmerzen“ und 10 „stärkste vorstellbare Schmerzen.“ Die NRS wird als valides Instrument zur Erfassung von Schmerzen durch Spastik angesehen.

Der pU präsentiert in Modul 4 A Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende sowie eine Responderanalyse mit dem Responsekriterium von einer Reduktion des NRS-Scores um 1 Punkt oder 15 %. Die Responderanalyse war im Studienprotokoll der Studie SAVANT zwar a priori festgelegt, kann jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Der pU legt keine Quellen zur Validität der MID im vorliegenden Anwendungsgebiet vor und bezieht sich für die MID nur auf eine einzige Studie [21]. In der Literatur wird jedoch eine Vielzahl an verschiedenen MIDs aus verschiedenen Studien beschrieben. Als wesentlicher Faktor wird hier die Abhängigkeit der MID vom Ausgangswert genannt [22]. Daher ist die Auswahl einer MID auf Basis einer Studie in der vorliegenden Situation nicht adäquat. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen herangezogen.

- Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest): eingeschlossen

Der 10-m-Gehtest misst die Gehgeschwindigkeit in Metern pro Sekunde über eine kurze Distanz. Die Patientinnen und Patienten werden angewiesen eine Distanz von 10 m zu gehen, wobei die benötigte Zeit durch die Prüferin oder den Prüfer gemessen wird [23]. Der Test wurde in beiden Studien nur mit Patientinnen und Patienten durchgeführt, die grundsätzlich gehfähig (Expanded Disability Status Scale [EDSS] < 7) waren. Diese bildeten eine Teilmenge der randomisierten Patientinnen und Patienten. Der 10-m-Gehtest wird als geeignetes Instrument zur Beurteilung der Beeinträchtigung der Gehfähigkeit bei MS-Patientinnen und -Patienten angesehen [24] und als patientenrelevant eingestuft.

Der pU präsentiert in Modul 4 A Auswertungen der Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende. Zusätzlich war für die Studie SAVANT eine Responderanalyse a priori geplant. Das Responsekriterium einer Verbesserung um mindestens 0,14 m/s wird als valide angesehen [25]. Aufgrund der Tatsache, dass die Responderanalyse nur für die Studie SAVANT durchgeführt wurde, werden für die Nutzenbewertung beide Auswertungsarten dargestellt. Der Zusatznutzen wird zusammenfassend abgeleitet.

Für die Responderanalyse zieht der pU für seine Bewertung das OR als Effektmaß heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das RR als relevantes Effektmaß herangezogen. Die erhaltenen Ergebnisse sind zu den Ergebnissen des pU konsistent.

- Grad der Behinderung, gemessen über die EDSS: nicht eingeschlossen

Die EDSS ist ein Instrument, mit dem die Prüferin oder der Prüfer die Ausprägung der Behinderung aufgrund von MS anhand einer Ordinalskala von 0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod durch MS) erfasst [26]. Die EDSS berücksichtigt 8 funktionelle Systeme des Nervensystems: visuelle, motorische, koordinative, sensible, kognitive Funktionen, Hirnstammfunktion, Blasen- und Mastdarmfunktion und andere Funktionen. Der Grad der Behinderung wird auch durch die Spastik beeinflusst [27]. Der Endpunkt wurde nur in der Studie SAVANT erhoben.

Der pU präsentiert in Modul 4 A Auswertungen zur mittleren Veränderung der EDSS von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende. Er stellt die Ergebnisse der EDSS lediglich ergänzend dar, mit der Begründung, dass THC/CBD nicht als krankheitsmodifizierender Wirkstoff bei MS-Patientinnen und -Patienten zugelassen sei und daher ein Effekt auf die Ausprägung der Behinderung nicht erwartet werde.

Aufgrund bekannter Limitierungen des Instruments hinsichtlich Intra- und Interobserver-Reliabilität empfiehlt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um die Auswirkungen dieser Limitierung zu minimieren [28]. Dies ist im Studienprotokoll zur Studie SAVANT nicht explizit beschrieben. Zudem empfiehlt die EMA eine Auswertung präspezifizierter Progressionskriterien anstelle von Mittelwertänderungen, um die Behinderungsprogression zu beurteilen [28]. An sich stellt die EDSS zwar ein etabliertes Instrument dar um die Ausprägung der Behinderung aufgrund von MS einzuschätzen, doch wird die EDSS allgemein als nicht linear und die einzelnen Schritte auf

der EDSS als nicht äquidistant angesehen. Das spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass bei geringeren Behinderungen 1 Punkt als Behinderungsprogression angesehen wird, bei stärkerer Behinderung jedoch bereits eine Änderung um 0,5 Punkte ausreicht [28]. Deshalb wird die mittlere Änderung auf der EDSS nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

- Aktivitäten des täglichen Lebens (erhoben über den Barthel-Index): eingeschlossen

Der Barthel-Index dient zur Beurteilung der Unabhängigkeit von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären oder muskuloskelettalen Einschränkungen bei der Durchführung der täglichen Aktivitäten [29,30]. Er stellt ein etabliertes Instrument in verschiedenen Anwendungsgebieten dar, darunter auch multiple Sklerose [31,32]. Der Barthel-Index ist patientenrelevant und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Es existieren verschiedene Versionen des Barthel-Index. Die in der Studie GWSP0604 angewendete Version umfasst 10 Items, die mittels 2 bis 4 Antwortoptionen beantwortet werden (0, 5, 10 oder 15). Höhere Werte stehen für einen besseren Zustand. Der Gesamtscore wird durch Addition der Items gebildet und reicht von 0 bis 100. Die in der Studie SAVANT angewendete Version des Barthel-Index umfasst bei sonst gleichen Items die Antwortoptionen 0, 1, 2 und 3. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 20.

Der pU legt im Modul 4 A Auswertungen zu den Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende sowie eine Responderanalyse vor. Die Responderanalyse war nur in der Studie SAVANT a priori festgelegt. Der pU hat als Responsekriterium eine Veränderung um 1,85 Punkte auf der Skala von 0 bis 20 herangezogen. Zur Begründung der Wahl des Responsekriteriums zitiert der pU eine Publikation, die sich auf Schlaganfallpatientinnen und -patienten und nicht auf Patientinnen und Patienten mit MS bezieht [33]. Die Autoren machen keine Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse. Der pU adressiert die Übertragbarkeit ebenfalls nicht. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich somit keine Responseschwelle für den Barthel-Index für die vorliegende Indikation ableiten. Die Responderanalyse wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, stattdessen werden die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen betrachtet.

- Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien über 2 verschiedene Instrumente erhoben, wobei der pU nur die VAS des EQ-5D dem Gesundheitszustand zuordnet. Der durch verschiedene Personen erhobene Global Impression of Change stellt die Frage nach einer Veränderung des Zustands im Vergleich zu Studienbeginn, während die VAS des EQ-5D eine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands auf einer Skala darstellt. Es werden daher die Ergebnisse beider Instrumente dargestellt.

- erhoben über den Subject Global Impression of Change (SGIC): eingeschlossen

Der Subject Global Impression of Change (SGIC) ist ein Instrument zur Erfassung der Veränderung der klinischen Funktionsfähigkeit aufgrund von Spastik im Vergleich zu Beginn der Einnahme der Studienmedikation. Er besteht aus 1 Item: „Bitte beurteilen Sie die Änderung Ihrer Funktionsfähigkeit aufgrund der Spastik durch MS seit Einnahme der Studienmedikation.“ Die Einschätzung erfolgt durch Patientinnen und Patienten auf einer 7-stufigen Skala (sehr viel besser, viel besser, wenig besser, keine Veränderung, wenig schlechter, viel schlechter, sehr viel schlechter) [34].

Der SGIC ist ein für das Indikationsgebiet Spastik bei MS spezifisches Instrument, das als etabliert eingestuft und als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Der pU legt im Modul 4 A sowohl Auswertungen zu der Wahrscheinlichkeit für eine klinische Veränderung (definiert als das Erreichen einer höheren Kategorie) zu Studienende, als auch Responderanalysen mit dem Responsekriterium einer Veränderung von $\geq$ wenig besser vor. Dieses Responsekriterium war in der Studie SAVANT a priori festgelegt und wird als valide MID für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Abweichend vom pU wird der SGIC dem Gesundheitszustand zugeordnet.

Der pU zieht für seine Bewertung das OR als Effektmaß für die Responderanalyse heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das RR als relevantes Effektmaß herangezogen. Die erhaltenen Ergebnisse sind zu den Ergebnissen des pU konsistent.

- erhoben über den Physician Global Impression of Change (PGIC): nicht eingeschlossen

Der pU präsentiert in Modul 4 A zusätzlich zum SGIC Auswertungen zum PGIC. Mit dem PGIC wird die Veränderung der klinischen Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund von Spastik, unabhängig von der Einschätzung durch die Patientinnen und Patienten selbst, durch die Prüferin oder den Prüfer erhoben. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial des PGIC aufgrund der fehlenden objektiven Vorgaben für die Einstufung als hoch ein und zieht diesen mit eingeschränkter Aussagesicherheit zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Abweichend vom pU wird der PGIC nicht als patientenrelevant eingeschätzt und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- erhoben über den Carer Global Impression of Change (CGIC): nicht eingeschlossen

Nur für die Studie GWSP0604 stellt der pU in Modul 4 A Auswertungen zum CGIC dar. Mit dem CGIC wird die Veränderung der klinischen Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund von Spastik, unabhängig von der Einschätzung durch die Patientinnen und Patienten selbst, durch die betreuende Person erhoben. Der pU selbst beschreibt die Patientenrelevanz des CGIC als fraglich und stellt diesen nur ergänzend dar. Der CGIC wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt und daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- erhoben über die EQ-5D VAS: eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands durch die Patientinnen und Patienten über die VAS des EQ-5D erfolgte nur in der Studie GWSP0604. Die VAS ermöglicht es Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einzustufen. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Der pU legt Auswertungen zur mittleren Veränderung der VAS von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende vor. Die Erfassung des Gesundheitszustands durch die VAS des EQ-5D wird als patientenrelevant eingestuft und die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D-Indexwert: nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Fragen zu verschiedenen Domänen des aktuellen Gesundheitszustands mit jeweils 3 Antwortkategorien [35]. Der EQ-5D-Indexwert wurde nur in der Studie GWSP0604 erhoben. In Modul 4 A stellt der pU diesen ergänzend dar, zieht ihn aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass der Indexwert nicht anhand von Patientinnen und Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde. Der Summenscore kann nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Der EQ-5D-Indexwert wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- 36-item Short Form Health Survey (SF-36): eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten und wird als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der SF-36-Fragebogen beinhaltet 36 Fragen, die zu 8 Subskalen zusammengefasst werden. Diese Subskalen können ihrerseits zum mentalen Summenscore (MCS) und körperlichen Summenscore (PCS) zusammengefasst werden. Insgesamt kann bei den Subskalen- und Summenscores eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten [36].

Der pU präsentiert in Modul 4 A Responderanalysen zu den Subskalen körperlicher Schmerz und körperliche Funktionsfähigkeit sowie Auswertungen der Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende zu allen 8 Subskalen. Der pU stellt keine Summenscores dar. Im Gegensatz zu den in beiden Studien a priori geplanten Analysen zu den Mittelwertdifferenzen, waren die Responderanalysen nur im Studienprotokoll der Studie SAVANT präspezifiziert. Da sich aus der vom pU vorgelegten Literatur keine Responsekriterien für die vorliegende Indikation ableiten lassen [37], werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs, Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- Beck Depression Inventory II (BDI-II): nicht eingeschlossen

Der BDI-II ist ein Instrument zur Messung der Schwere der Depression. Es handelt sich um einen patientenberichteten Fragebogen, der aus 21 Fragen besteht [38]. Der BDI-II wurde nur in der Studie GWSP0604 erhoben und wird vom pU im Rahmen der Nebenwirkungen betrachtet.

Der Endpunkt BDI-II wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da Depression in der vorliegenden Nutzenbewertung als eine Komorbidität der MS eingestuft wird [39]. Für die Nutzenbewertung werden nur Endpunkte herangezogen, die spezifisch für die Indikation und die Wirkstoffe sind, nicht jedoch solche, die sich auf Komorbiditäten der Grunderkrankung beziehen.

- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A spezifische UEs rein deskriptiv ergänzend dar. Er operationalisiert diese über bevorzugte Begriffe (PTs) und Systemorganklassen (SOC) gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA). Der pU beschreibt die nach Angaben der Fachinformation häufigsten UEs Schwindelgefühle und Fatigue als substanzspezifische UEs, operationalisiert über die PTs Schwindelgefühl (Dizziness), Vertigo und Fatigue.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz wurden in beiden Studien keine spezifischen UEs identifiziert. Auf Basis der Bedeutung des UEs bez. Krankheitsbild und Eigenschaften der eingesetzten Wirkstoffe werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Schwindel

Das spezifische UE Schwindel stellt für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich ein relevantes UE dar, welches laut Fachinformation besonders während der Titrationsphase häufig auftritt [3]. Es bleibt jedoch unklar, ob neben den vom pU aufgeführten Operationalisierungen (Schwindelgefühl [Dizziness] und Vertigo) auch weitere aufgetretene PTs wie z. B. Gleichgewichtsstörungen zu diesem Themenkomplex gezählt werden müssten. Daher ist keine geeignete Operationalisierung vorhanden und es liegen für das UE Schwindel für die vorliegende Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor. Insgesamt sind jedoch nur wenige Ereignisse in den verschiedenen PTs, die möglicherweise zum Themenkomplex Schwindel gezählt werden könnten, aufgetreten.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in Modul 4 A folgende Subgruppenmerkmale, die für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet werden:

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

In der Studie SAVANT waren diese Merkmale a priori festgelegt. Da in der Studie SAVANT jedoch weniger als 10 Patientinnen und Patienten älter als 65 Jahre waren, wurde die Subgruppenanalyse nach Alter letztendlich nicht durchgeführt. Auch auf Zentrums-ebene waren die Patientenzahlen dem pU nach zu gering. Eine Analyse nach Ländern hält er für nicht sinnvoll, da 14 von 15 Studienzentren in Tschechien waren. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

In der Studie GWSP0604 waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Der pU gibt an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten über 65 Jahren sehr gering sei und daher post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen nach Alter entfielen. Der pU gibt jedoch keine genaue Anzahl an. Damit bleibt unklar, ob genügend Patientinnen und Patienten in der Kategorie älter als 65 Jahre für eine Subgruppenanalyse vorhanden gewesen wären. Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht wurden für die Studie GWSP0604 post hoc für die Gesamtpopulation durchgeführt, nicht jedoch für die relevante Teilpopulation. Auf Zentrums- und Länderebene waren die Patientenzahlen dem pU nach ebenfalls zu gering.

Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Krankheitsschwere wären für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls relevant. Der pU gibt jedoch an, diese nicht durchgeführt zu haben, da keine etablierte Unterteilung der mittelschweren bis schweren Spastik in abgrenzbare Schweregrade existiere. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

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 auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von THC/CBD herangezogen.

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 herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von THC/CBD herangezogen.

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 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die Studien SAVANT und GWSP0604 jeweils der Evidenzstufe 1b zu. Diese seien grundsätzlich geeignet Aussagen mit hoher Aussagesicherheit zu treffen. Die erhobenen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit erachtet er als patientenrelevant. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig ein.

Auf Endpunktebene stuft der pU das Verzerrungspotenzial für die meisten Endpunkte der Studien ebenfalls als niedrig ein. Aufgrund unklarer Validität und / oder Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schlafunterbrechung durch Spastik, MAS, EDSS, Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index), PGIC, CGIC und Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest) als hoch. Aussagen, die auf diesen Endpunkten beruhen, hätten daher eine niedrige Aussagesicherheit.

Für die Studie GWSP0604 beschreibt der pU zunächst die vom G-BA bei der letzten Bewertung angeführte Unsicherheit bezüglich der Größe des Anteils an Patientinnen und Patienten, der bereits vor Studienbeginn eine Therapieoptimierung erfahren hatte und die daraus resultierende Unklarheit für wie viele Patientinnen und Patienten eine weitere Optimierung im Verlauf der Studie möglich gewesen wäre. Die in Modul 4 A des aktuellen Dossiers dargestellten Post-hoc-Analysen zur Therapieoptimierung vor Studienbeginn sowie die Auswertungen nach Anzahl der Vortherapien würden diese Unsicherheiten ausräumen. Daher seien auf Basis der Daten der Studie GWSP0604 ebenfalls Aussagen mit hoher Aussagesicherheit möglich.

In Bezug auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU gefolgt. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial aller in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft. Trotzdem kann aufgrund der in beiden Studien bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich der Vortherapien, der Therapieoptimierung

während der Studie sowie die Selektion der Patientinnen und Patienten nach der Wash-out-Phase in der Studie SAVANT (siehe Abschnitt 2.4.2) aus der qualitativen Bewertung beider Studien maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für Endpunkte, die nur in der Studie SAVANT erhoben wurden, kann maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für erwachsene 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, leitet der pU insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Die Bewertung des pU beruht jeweils auf den Ergebnissen der Gesamtpopulationen beider Studien, die er teilweise in einer Metaanalyse zusammenfasst.

Der pU basiert seine Einschätzung auf einen jeweils beträchtlichen Zusatznutzen bei der Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms Spastik sowie bei den Endpunkten Schlafunterbrechung durch Spastik und Schmerz durch Spastik. Des Weiteren führt der pU an, dass aufgrund der guten Verträglichkeit keine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen erfolge.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Schweregrad und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

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 auf Basis 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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von THC/CBD herangezogen.

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

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die multiple Sklerose (MS) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Anwendung für die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von THC/CBD zur Symptomverbesserung bei Erwachsenen 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 [3]. THC/CBD wird als Zusatztherapie zu antispastischer Medikation eingenommen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der G-BA folgende Konkretisierung: „Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.“

Der pU betrachtet bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation Patientinnen und Patienten, die für den THC/CBD Anfangstherapieversuch von 4 Wochen infrage kommen. Anschließend quantifiziert er die Patientengruppe mit Ansprechen auf den Anfangstherapieversuch, die für eine Dauerbehandlung geeignet sind (THC/CBD-Responder).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in erweiterten wirksamen Therapieoptionen der Spastik aufgrund von MS bei Patientinnen und Patienten, die trotz Vorbehandlung mit 2 Therapien nicht ausreichend behandelt werden konnten. THC/CBD könnte zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Spastik aufgrund von MS bei guter Verträglichkeit und einfacher Handhabbarkeit beitragen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MS auf Daten des Bundesversicherungsamtes, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Die MS und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems werden demnach in die hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) HMG072 und HMG234 (ohne und mit Dauermedikation) eingeteilt, wobei sich laut pU die Dauermedikation auf die MS-bezogene Basistherapie bezieht. Er geht davon aus, dass die Spastik unabhängig von der Medikationsdauer bei beiden HMGs auftreten kann. In den genannten Morbiditätsgruppen sind verschiedene demyelinisi-

sierende Erkrankungen des Zentralnervensystems zusammengefasst. Analog zu den im Rahmen des Dossiers zum Wirkstoff Teriflunomid [40] dargelegten Daten schätzt der pU, dass im Jahr 2016 96 % der Patientinnen und Patienten in der HMG072 und HMG234 eine ICD-10-G35-Diagnose (MS-Diagnose) aufwiesen. Er berechnet daher 218 038 Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer gesicherten Diagnose MS für das Jahr 2016 in Deutschland [41]. Bezogen auf die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016 (70 728 000) ergibt sich laut pU somit eine Prävalenz von 308 pro 100 000.

Der pU ermittelt die GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

1) Patientinnen und Patienten mit Spastik

Der pU verwendet einen Anteil von 40 % bis 60 % für das Vorliegen von Spastik bei Patientinnen und Patienten mit MS [42,43].

2) Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik

In einem weiteren Schritt zieht der pU zur Eingrenzung der Patientinnen und Patienten in der GKV mit mittelschwerer bis schwerer Spastik einen Anteil von 47 % bis 54 % heran [44,45].

3) Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Behandlung wegen mittelschwerer bis schwerer Spastik

Die Spastik versteht der pU als ein schwerwiegendes Symptom mit starkem Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen [27,46]. Demzufolge nimmt er an, dass Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik alle entweder bereits eine medikamentöse Therapie erhalten haben oder zumindest in der Vergangenheit ein Therapieversuch stattfand. Er geht schließlich von einem Anteil medikamentös Behandelter wegen mittelschwerer bis schwerer Spastik von 100 % aus. Zugleich diskutiert er einen Anteil von 78 % mit medikamentöser Therapie aus Rizzo et al. (2004) [27] und von ca. 70 % mit medikamentöser und nicht medikamentöser Therapie aufgrund von Spastik aus einer Auswertung von Skierlo et al. (2016) [43] auf Basis des MS-Registers.

4) Patientinnen und Patienten, die trotz medikamentöser Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die die Therapie nicht ausreichend vertragen

Angaben über das Versagen einer antispastischen Therapie kann laut pU nicht aus den Daten des Morbi-RSA oder aus dem MS-Register abgeleitet werden. Er geht davon aus, dass bei 80 % der Patientinnen und Patienten die Spastik schwer zu beherrschen und überwiegend nicht adäquat behandelbar ist [47]. Diesen Anteil entnimmt der pU aus der bereits oben genannten Studie von Rizzo et al. (2004) [27].

Insgesamt errechnet der pU 32 793 bis 56 515 Erwachsene in der GKV mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund MS, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Diese wertet der pU als GKV-Zielpopulation, da diese für den einmaligen Anfangstherapieversuch von 4 Wochen infrage kommen.

5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Patientengruppe, die auf einen Anfangstherapieversuch mit THC/CBD in den 4 Wochen anspricht (THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs) ist die engere Zielpopulation für die THC/CBD-Dauerbehandlung. Der pU ermittelt aus klinischen Studien für die THC/CBD-Responder einen Anteil von 47,5 % bis 70,5 % und errechnet 15 577 bis 39 843 Patientinnen und Patienten [48,49].

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen allerdings Unsicherheiten bei den verwendeten Quellen und Anteilen.

Der pU grenzt die Zielpopulation nicht auf erwachsene Patientinnen und Patienten ein, für die THC/CBD zugelassen ist [3]. Er begründet dies damit, dass lediglich in 3 % bis 5 % der Fälle eine MS-Diagnose vor dem 16. Lebensjahr gestellt wird [28,50] und der Anteil der unter 18-Jährigen somit gering ist.

Zu Schritt 1:

Die Prävalenz der Spastik mit 40 % bis 60 % schätzt der pU auf Basis einer Übersichtsarbeit von Beard et al. (2003) [42]. Es wird von einer Befragung von 275 Patientinnen und Patienten mit MS aus dem Jahr 1997 in Großbritannien berichtet. Davon hatten 51 % Spastik, 64 % Muskelsteifheit und insgesamt 74 % Spastik, Muskelsteifheit oder beides (Antwortquote von 80 %). In der Studie wird darauf hingewiesen, dass am stärksten Betroffene bei der Befragung möglicherweise nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund der veralteten Daten, der kleinen Fallzahl, sowie einer Befragung von Patientinnen und Patienten aus Großbritannien ist die Übertragbarkeit auf den gesamten deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheit behaftet.

In der 2. Quelle des pU, Auswertungen auf Basis des deutschen MS-Registers, wird von einer Prävalenz der Spastik von 52,5 % berichtet [43]. Dieser Anteil entstammt einer Interimsanalyse einer Kohorte von 5113 Patientinnen und Patienten mit MS im Jahr 2009. Einer weiteren Publikation des deutschen MS-Registers zufolge auf Basis von 35 755 Datensätzen zum Datenstand August 2016 (Betrachtung seit 2010) trat die Spastik mit einer Häufigkeit von ca. 47 % auf [51]. Auswertungen auf Basis des deutschen MS-Registers weisen somit Anteile von ca. 47 % bis 52,5 % für die Jahre 2009 und 2016 aus. Es ist zu beachten, dass die Teilnahme am MS-Register lediglich freiwillig ist.

Zu Schritt 2:

Die Anteile von 47 % bis 54 % Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik entnimmt der pU aus 2 britischen Studien [44,45]. In der Studie von Barnes et al. (2003) hatten von 68 Erwachsenen mit MS, 47 % eine klinisch signifikante Spastik, gemessen durch die modifizierte Ashworth-Skala von 2, 3 oder 4 [44]. Bei der Studie von Hemmett et al. (2004) handelt es sich um eine postalische Befragung von Personen, deren Kontaktdaten

aus der Datenbank des MS Trust (Wohltätigkeitsorganisation) in Großbritannien entnommen wurden. An der Befragung nahmen 2265 Patientinnen und Patienten mit MS und 1138 Pflegerinnen und Pfleger teil. 82 % der Patientinnen und Patienten mit MS gaben an, eine Spastik zu haben (Vergleich Schritt 1) und 54 % schätzten die Spastik als moderat oder hoch ein. Laut Hemmett et al. (2004) ist grundsätzlich unklar wie viele der Personen, die an der Befragung teilnahmen, tatsächlich an MS leiden. Zudem ist unklar zu welchem Zeitpunkt und über welchen Zeitraum die Befragung stattfand. Darüber hinaus bezieht sich der berichtete Anteil von 54 % auf 2265 Patientinnen und Patienten mit MS und nicht auf Patientinnen und Patienten mit Spastik. Der interessierende Anteil müsste sich auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik an der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit Spastik beziehen. Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass keine einheitliche Unterteilung der Spastik in die Schweregrade existiert. Der Anteil ist somit unsicher und kann sowohl höher als auch niedriger liegen.

Zu Schritt 3 und 4:

Der pU schätzt anhand einer Studie von Rizzo et al. (2004), dass bei ca. 80 % der Patientinnen und Patienten die Symptome bei mittelschwerer bis schwerer Spastik nicht beherrschbar sind [27]. Es handelt sich bei der Studie um eine Analyse auf Basis eines nordamerikanischen Patientenregisters, in der entsprechende Patientinnen und Patienten mit MS, die in den Jahren 1996 bis 2003 in den Vereinigten Staaten lebten, erfasst wurden. Der Anteil von ca. 80 % bezieht sich darauf, wie viele Patientinnen und Patienten mit schwerer Spastik eine medikamentöse antispastische Therapie erhalten. Jedoch liegen keine Angaben vor, ob bei dieser Querschnittsstudie Vortherapien erfasst wurden.

Der pU berücksichtigt in den zu Schritt 3 und 4 herangezogenen Studien nicht die Konkretisierung des G-BA, dass mindestens 2 vorangegangene Therapien erfolgt sein sollen, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens 1 Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt worden sind.

Aufgrund dessen sind die vom pU in Schritt 3 und 4 verwendeten Anteile zur Bestimmung der Zielpopulation unsicher.

Zu Schritt 5:

Die Patientengruppe, die auf einen Anfangstherapieversuch mit THC/CBD in den 4 Wochen anspricht (THC/CBD-Responder des Anfangstherapieversuchs) ist die engere Zielpopulation für die THC/CBD-Dauerbehandlung. Der pU ermittelt aus klinischen Studien für die THC/CBD-Responder einen Anteil von 47,5 bis 70,5 % Patientinnen und Patienten [48,49].

In einer klinischen Studie von Novotna et al. (2011) wurde eine klinisch erhebliche Verbesserung der Spastik um ≥ 20 % auf einer aus Patientensicht bewerteten Bewertungsskala von 0 bis 10 definiert (NRS) [48]. Laut dieser Studie haben gemäß dieser Definition 47,5 % nach einem 4-wöchigen Anfangstherapieversuch auf THC/CBD angesprochen. Eine allgemeingültige Definition für das Vorliegen einer klinisch erheblichen

Verbesserung liegt nicht vor. Es besteht insofern Unsicherheit über den Schwellenwert von ≥ 20 % auf der NRS-Skala für die THC/CBD-Responder.

Der vom pU angegebene Wert von 70,5 % lässt sich den Quellen Novotna et al. und Etges et al. nicht entnehmen. Seine Herleitung wird vom pU nicht beschrieben.

Abschließend leitet der pU unter Verwendung dieser Anteile eine Anzahl von 15 577 bis 39 843 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Dauerbehandlung ab. Die Größe der GKV-Zielpopulation ist insgesamt unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik in den nächsten Jahren konstant bleibt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht für eine Anzahl von 15 577 bis 39 843 der Patientengruppe der THC/CBD-Responder einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Festlegung des G-BA ergibt sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

THC/CBD wird als Zusatztherapie zu antispastischer Medikation eingenommen. Der pU führt die Kosten der einzelnen Wirkstoffe auf, jedoch nicht Kosten der Kombinationstherapien.

Der pU ermittelt die Kosten für jeden genannten Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzeln und führt auf, dass aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie in der klinischen Anwendung unterschiedliche Dosierungen und / oder Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich sind. Der pU weist lediglich die Kosten für eine dauerhafte Behandlung für die THC/CBD-Responder aus und

nicht die Kosten des 4-wöchigen Anfangstherapieversuchs, da laut pU eine zulassungskonforme dauerhafte Behandlung der gesamten Zielpopulation nicht möglich ist. Seines Erachtens kann die einmal initiierte Behandlung nur fortgeführt werden, wenn ein Ansprechen auf die Therapie erfolgte.

Zusätzlich weist der pU die Kosten für intrathekales Baclofen aus, da dies seines Erachtens eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Fall darstellen würde. Dies wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertet, da es nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht bei THC/CBD und den zweckmäßigen Vergleichstherapien von kontinuierlichen Therapien aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,5,6,52].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für THC/CBD und die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [3,5,6,52].

Der pU setzt für THC/CBD einen Verbrauch von 1 bis 12 Sprühstößen pro Tag an. Laut Fachinformation [3] beträgt die mittlere optimal erreichte Dosis in klinischen Studien 8 Sprühstöße pro Tag in der Erhaltungsphase. Außerdem werden Dosen über 12 Sprühstöße pro Tag nicht empfohlen. Mangels eindeutiger Angaben zur Untergrenze in der Fachinformation [3] ist es nachvollziehbar, dass der pU einen Sprühstoß pro Tag ansetzt.

Der pU setzt für Baclofen gemäß Fachinformation [52] eine Tagesdosierung von 30 mg pro Tag bis 75 mg an. Jedoch gibt er 3 Einzeldosen am Tag an, während die Fachinformation 2 bis 4 Einzeldosen vorgibt [52].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von THC/CBD und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2018 wieder.

Für die Festbeträge von Baclofen und Tizanidin berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [3,5,52] keine zusätzlichen Leistungen für THC/CBD, Baclofen und Tizanidin notwendig sind.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Dantrolen sind nachvollziehbar und ergeben sich aus der Fachinformation [6].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für THC/CBD Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 894,74 € bis 5010,56 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten sind plausibel. Unter Zugrundelegung der in der Fachinformation erwähnten mittleren Dosis von 8 Sprühstößen pro Tag ergeben sich Jahrestherapiekosten von 3340,37 € pro Patientin beziehungsweise Patient [3]. THC/CBD wird als Zusatztherapie zu antispastischer Medikation eingenommen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten von Dantrolen sind plausibel. Trotz Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Baclofen und Tizanidin sind die Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Abbruchraten davon aus, dass aufgrund der therapeutischen Relevanz von THC/CBD von einer weiteren Steigerung der Verordnungszahlen auszugehen ist. Das Ausmaß ist seines Erachtens schwer abschätzbar.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Größe der GKV-Zielpopulation (32 793 bis 56 515) ist insgesamt aufgrund der aufgeführten Unsicherheiten unsicher.

Der pU bestimmt für die THC/CBD-Responder einen Anteil von 47,5 bis 70,5 % und ermittelt eine Anzahl von 15 577 bis 39 843 Patientinnen und Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen, d. h. als THC/CBD-Responder für eine Dauertherapie. Diese Anzahl ist aufgrund der bereits aufgeführten Punkte unsicher.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von THC/CBD und Dantrolen sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Baclofen und Tizanidin sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

THC/CBD wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen 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 Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: THC/CBD – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
THC/CBD-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	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	32 793–56 515 für den Anfangstherapieversuch 15 577–39 843 als engere Zielpopulation	Die Größe der GKV-Zielpopulation für den Anfangstherapieversuch (32 793 bis 56 515) ist insgesamt unsicher. Der pU bestimmt für die THC/CBD-Responder einen Anteil von 47,5 bis 70,5 % und ermittelt eine Anzahl von 15 577 bis 39 843 Patientinnen und Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen, d. h. als THC/CBD-Responder für eine Dauertherapie. Diese Anzahl ist aufgrund der bereits aufgeführten Punkte unsicher.
a: Angaben des pU CBD: Cannabidiol; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^a	Kommentar
THC/CBD-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	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	Patientenindividuell unterschiedlich 894,74–5010,56	Der pU weist die Kosten für den Anfangsversuch nicht separat aus. Die Jahrestherapiekosten für die kontinuierliche Therapie für THC/CBD sind plausibel. Hinzuzurechnen sind die Kosten für die Zusatztherapie mit antispastischer Medikation, zu denen THC/CBD eingenommen wird. Der pU führt die Wirkstoffe lediglich einzeln auf. Unter Zugrundelegung der in der Fachinformation [3] aufgeführten mittleren Dosis von 8 Sprühstößen pro Tag ergeben sich Jahrestherapiekosten von 3340,37 € pro Patientin beziehungsweise Patient.
Orales Baclofen		168,52–277,80	Die Jahrestherapiekosten für Baclofen, Tizanidin und Dantrolen sind in der Größenordnung plausibel. Der pU führt die Wirkstoffe lediglich einzeln auf. Es werden keine Kosten für die Kombinationstherapien dargestellt.
Tizanidin		215,39–370,40	
Dantrolen		419,04–1094,88	
a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen bei THC/CBD, Baclofen und Tizanidin den Arzneimittelkosten. Bei Dantrolen entsprechen die Jahrestherapiekosten den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. CBD: Cannabidiol; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Risk Management Plan (RMP)“

Im Rahmen des RMP wurde eine Registerstudie zur Langzeitsicherheit geplant (GWSR10128) sowie eine randomisierte, kontrollierte Studie v. a. zur Untersuchung des möglichen Auftretens von Stimmungsschwankungen und/oder kognitiven Beeinträchtigungen (GWMS1137). Diese beiden Studien wurden plangemäß durchgeführt und beendet. Es konnten keine zusätzlichen Sicherheitsrisiken identifiziert werden: Sativex® ist sicher und gut verträglich. Weitere Aspekte zur qualitätsgesicherten Anwendung sind in der Fachinformation von Sativex® implementiert (s. folgender Abschnitt).

Fachinformation

Sativex® ist ausschließlich für die Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen und ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten anti-spastischen Medikation vorgesehen. Die Behandlung muss von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung dieser Patientengruppe begonnen und überwacht werden.

Sativex® ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Cannabisextrakten oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels, Patienten mit Schizophrenie, einer anderen psychotischen Krankheit oder schwerer Persönlichkeitsstörung, sowie bei stillenden Frauen.

Vor Beginn der Behandlung sollte eine gründliche Einschätzung der Schwere von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen und des Ansprechens auf eine andere herkömmliche antispastische Arzneimitteltherapie erfolgen. Sativex® ist nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die mangelhaft auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie 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. Der Nutzen der Langzeitbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

Änderungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks wurden nach der Einführung der Anfangsdosis beobachtet, so dass während der Anfangsdosistitration Vorsicht geboten ist. Die Anwendung von Sativex® bei Patienten mit einer schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung wird daher nicht empfohlen. Während der Anfangstitration werden zudem häufig schwache oder mäßige Schwindelanfälle berichtet.

Es wurden keine speziellen Studien bei Patienten mit erheblicher Leber- oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt, aber da THC und CBD in der Leber verstoffwechselt werden, wird bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion eine regelmäßige klinische Bewertung durch einen Arzt mit Erfahrung empfohlen, da die Wirkung von Sativex® übermäßig verstärkt oder verlängert sein kann. Zusätzlich besteht das Risiko eines Anstiegs von Stürzen bei Patienten, deren Spastik reduziert wurde und deren Muskelstärke nicht ausreicht, um Haltung und Gang aufrechtzuerhalten. Obwohl keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit beobachtet wurde, sollten weibliche gebärfähige Patientinnen und männliche Patienten mit einer gebärfähigen Partnerin für eine verlässliche Verhütung über die Dauer der Therapie und drei Monate nach Beendigung der Therapie sorgen.

Eine erneute Dosistitration kann erforderlich sein, wenn bei der Behandlung mit Sativex® eine Begleitbehandlung mit folgenden Medikamenten begonnen oder beendet wird: CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Ritonavir und Clarithromycin. Eine Begleitbehandlung mit starken Enzyminduktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut sollte vermieden werden. Vorsicht ist geboten 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 werden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Almirall. Sativex Spray zur Anwendung in der Mundhöhle: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 26.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Novartis Pharma. Lioresal: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 26.06.18]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Novartis Pharma. Sirdalud: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 26.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Norgine. Dantamocrin 25 mg/50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 26.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose [online]. 08.2014 [Zugriff: 28.06.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_abgelaufen.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage VI: Off-Label-Use Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose [online]. 23.01.2014 [Zugriff: 26.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1915/2014-01-23_AM-RL-VI_Gabapentin_BAnz.pdf.
9. Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. Expert Rev Neurother 2013; 13(12 Suppl): 55-59.
10. Pozzilli C. Overview of MS spasticity. Eur Neurol 2014; 71(Suppl 1): 1-3.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
13. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.

14. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015) [online]. 08.2015 [Zugriff: 05.06.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf.
15. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Ther 2008; 30(5): 974-985.
16. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987; 67(2): 206-207.
17. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 81(1): 46-52.
18. Ansari NN, Naghdi S, Arab TK, Jalaie S. The interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth Scale in the assessment of muscle spasticity: limb and muscle group effect. NeuroRehabilitation 2008; 23(3): 231-237.
19. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor evaluation in vascular hemiplegia. Eur Neurol 1980; 19(6): 382-389.
20. Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53(7): 576-579.
21. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. Eur J Pain 2004; 8(4): 283-291.
22. Frahm Olsen M, Bjerre E, Hansen MD, Tendal B, Hilden J, Hrobjartsson A. Minimum clinically important differences in chronic pain vary considerable by baseline pain and methodological factors: systematic review of empirical studies. J Clin Epidemiol 21.05.2018 [Epub ahead of print].
23. Pirpiris M, Wilkinson AJ, Rodda J, Nguyen TC, Baker RJ, Nattrass GR et al. Walking speed in children and young adults with neuromuscular disease: comparison between two assessment methods. J Pediatr Orthop 2003; 23(3): 302-307.
24. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikström J, Mälkiä E. Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 2007; 88(12): 1649-1657.
25. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikström J, Mälkiä E. Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory. Phys Ther 2008; 88(2): 176-190.

26. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.
27. 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.
28. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis [online]. 2015 [Zugriff: 06.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
29. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
30. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud* 1988; 10(2): 64-67.
31. Hobart J, Cano S. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: the role of new psychometric methods. *Health Technol Assess* 2009; 13(12): iii, ix-x, 1-177.
32. Nicholl L, Hobart J, Dunwoody L, Cramp F, Lowe-Strong A. Measuring disability in multiple sclerosis: is the Community Dependency Index an improvement on the Barthel Index? *Mult Scler* 2004; 10(4): 447-450.
33. Hsieh YW, Wang CH, Wu SC, Chen PC, Sheu CF, Hsieh CL. Establishing the minimal clinically important difference of the Barthel Index in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21(3): 233-238.
34. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
35. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; version 5.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
36. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25(24): 3130-3139.
37. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2001; 45(4): 384-391.
38. Watson TM, Ford E, Worthington E, Lincoln NB. Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2014; 16(2): 105-109.
39. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(6): 375-382.

40. Sanofi-aventis Groupe. Teriflunomid (AUBAGIO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. 2013 [Zugriff: 06.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf.
41. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2016 [online]. 2017 [Zugriff: 02.11.2017]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
42. 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.
43. Skierlo S, Rommer PS, Zettl UK. Symptomatic treatment in multiple sclerosis-interim analysis of a nationwide registry. *Acta Neurol Scand* 2016; 135(4): 394-399.
44. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17(1): 66-70.
45. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 2004; 97(10): 671-676.
46. Milinis K, Tennant A, Young CA. Spasticity in multiple sclerosis: associations with impairments and overall quality of life. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 5: 34-39.
47. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(1): 9-30.
48. 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.
49. Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B et al. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 1667-1675.
50. Stark W, Gärtner J. Multiple Sklerose bei Kindern. *Der Neurologe & Psychiater* 2010; (6): 43-53.
51. Stahmann A, Eichstädt K, Ellenberger D, Meißner T, Meyer C, Zettl UK et al. MS in Deutschland: Symptome und Behandlungsdefizite; aktuelle Daten aus dem MS-Register der DMSG für die MS-Forschung [online]. [Zugriff: 31.01.2017]. URL: <https://www.dmsg.de/msregister/download/nextCloud/index.php/s/ag08Hsq93XP9DvL#pdfviewer>.
52. Ratiopharm. Baclofen-ratiopharm 10 mg / 25 mg Tabletten. 08.2017.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

A.1 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie SAVANT

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie SAVANT)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	THC/CBD + optimierte Standardtherapie N = 53	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 53
SAVANT		
Gesamtrate UEs	12 (22,6)	7 (13,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,7)	5 (9,4)
Herpes zoster	1 (1,9)	0 (0)
oralen Herpes	1 (1,9)	0 (0)
Tonsillitis	0 (0)	1 (1,9)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	1 (1,9)
Virusinfektion	0 (0)	1 (1,9)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (1,9)
Pulpitis dentalis	0 (0)	1 (1,9)
Zystitis	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,5)	1 (1,9)
Somnolenz	2 (3,8)	0 (0)
Geschmacksstörung	0 (0)	1 (1,9)
Hypogeusia	1 (1,9)	0 (0)
Psychomotorische Fähigkeiten eingeschränkt	1 (1,9)	0 (0)
Muskelspastik	1 (1,9)	0 (0)
Hypoästhesie	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,9)	1 (1,9)
tubulo-interstitielle Nephritis	0 (0)	1 (1,9)
Obstruktive Nephropathie	1 (1,9)	0 (0)
Hydronephrose	1 (1,9)	0 (0)
Hämaturie	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3,8)	0 (0)
Epistaxis	1 (1,9)	0 (0)
Entzündung der oberen Luftwege	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1,9)	0 (0)
Vertigo	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,9)	0 (0)
Mundtrockenheit	1 (1,9)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie SAVANT) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	THC/CBD + optimierte Standardtherapie N = 53	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 53
SAVANT		
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Leberzyste	1 (1,9)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,9)	0 (0)
Dehydratation	1 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,9)	0 (0)
gutartige Prostatahyperplasie	1 (1,9)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; CBD: Cannabidiol; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie SAVANT)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	THC/CBD + optimierte Standardtherapie N = 53	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 53
SAVANT		
Gesamtrate SUEs	1 (1,9)	1 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,9)	1 (1,9)
tubulo-interstitielle Nephritis	0 (0)	1 (1,9)
Haematurie	1 (1,9)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; CBD: Cannabidiol; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; THC: Delta-9- Tetrahydrocannabinol; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie SAVANT)

Studie PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	THC/CBD + optimierte Standardtherapie N = 53	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 53
SAVANT		
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	1 (1,9)	0 (0)
Vertigo	1 (1,9) ^b	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Diese Patientin hat ihre Einverständniserklärung zurückgezogen und als Begründung Vertigo angegeben. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; CBD: Cannabidiol; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

A.2 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der Studie GWSP0604

Tabelle 24: Häufige UEs (mindestens 2 Patientinnen und Patienten in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie GWSP0604)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	THC/CBD + optimierte Standardtherapie N = 28	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 29
GWSP0604		
Gesamtrate UEs	18 (64,3)	16 (55,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (28,6)	4 (13,8)
Uebelkeit	4 (14,3)	1 (3,4)
Schmerzen Oberbauch	3 (10,7)	0 (0)
Erbrechen	2 (7,1)	0 (0)
Diarrhoe	0 (0)	2 (6,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (10,7)	2 (6,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (28,6)	9 (31,0)
Harnwegsinfektion	5 (17,9)	5 (17,2)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0)	2 (6,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3,6)	2 (6,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (17,9)	5 (17,2)
Muskelspasmen	2 (7,1)	2 (6,9)
Rueckenschmerzen	0 (0)	2 (6,9)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	2 (6,9)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (21,4)	6 (20,7)
Somnolenz	2 (7,1)	1 (3,4)
Schwindelgefühl	2 (7,1)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (3,6)	2 (6,9)
Gleichgewichtsstörung	0 (0)	2 (6,9)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (3,6)	2 (6,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (6,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (7,1)	0 (0)
a: MedDRA-Version 10.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; Diskrepanz zwischen Angaben zur MedDRA-Version im Modul 4 (Version 13.1) und 5 (gemäß Studienbericht Version 10.1) des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen im Modul 5.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; CBD: Cannabidiol; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie GWSP0604)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	THC/CBD + optimierte Standardtherapie N = 28	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 29
SOC^a		
PT^a		
GWSP0604		
Gesamtrate SUEs	3 (10,7)	1 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (7,1)	0 (0)
Bronchopneumonie	1 (3,6)	0 (0)
Urosepsis	1 (3,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (3,4)
Gleichgewichtsstörung	0 (0)	1 (3,4)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (3,6)	0 (0)
Schwangerschaft	1 (3,6)	0 (0)
a: MedDRA-Version 10.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; Diskrepanz zwischen Angaben zur MedDRA-Version im Modul 4 (Version 13.1) und 5 (gemäß Studienbericht Version 10.1) des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen im Modul 5. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; CBD: Cannabidiol; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: THC/CBD + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Studie GWSP0604)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	THC/CBD + optimierte Standardtherapie N = 28	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 29
GWSP0604		
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	3 (10,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (7,1)	0 (0)
Bronchopneumonie	1 (3,6)	0 (0)
Urosepsis	1 (3,6)	0 (0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (3,6)	0 (0)
Schwangerschaft	1 (3,6)	0 (0)
a: MedDRA-Version 10.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; Diskrepanz zwischen Angaben zur MedDRA-Version im Modul 4 (Version 13.1) und Modul 5 (gemäß Studienbericht Version 10.1) des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen im Modul 5. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; CBD: Cannabidiol; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von 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 diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Berthele, Achim	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?