

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. August 2018
Stellungnahme zu	Extrakt aus Cannabis sativa (Spastik aufgrund von Multipler Sklerose), Nr. 651, A18-27, Version 1.0, Stand: 26.07.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Das Arzneimittel Extrakt aus Cannabis sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)) ist zugelassen zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen (1).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat im Januar 2012 erstmalig ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA im Juni 2012 der Kombination THC/CBD einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aus. Dieser Beschluss wurde bis zum Juni 2015 befristet. Wegen der Generierung neuer Evidenz wurde die Frist insgesamt dreimal verlängert, letztlich bis zum 1. Mai 2018. Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA begann nach Fristablauf das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel erneut (2).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 15	<p><u>Fragestellung</u></p> <p>Ziel ist die Bewertung des Zusatznutzens von THC/CBD als Add-on zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie (ZVT) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines vierwöchigen Anfangstherapieversuchs zeigen.</p> <p>Tabelle 1</p> <table border="1" data-bbox="309 863 1200 1219"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 863 432 938">Fragestellung</th> <th data-bbox="432 863 824 938">Indikation</th> <th data-bbox="824 863 1200 938">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 938 432 1219">1</td> <td data-bbox="432 938 824 1219">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 vierwöchigen Anfangstherapieversuchs aufzeigen.</td> <td data-bbox="824 938 1200 1219">Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. 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.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^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 vierwöchigen Anfangstherapieversuchs aufzeigen.	Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. 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.	
Fragestellung	Indikation	ZVT ^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 vierwöchigen Anfangstherapieversuchs aufzeigen.	Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. 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.						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 4–5, S. 15–16, S. 24–25</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT ist eine optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt worden sind.</p> <p>Die ZVT entspricht mit Baclofen, Dantrolen und Tizanidin neben Extrakt aus Cannabis sativa den zur Behandlung der Spastik zugelassenen Arzneimitteln. Eine Gabe von Dantrolen kommt aber aufgrund des Nebenwirkungsspektrums kaum zum Einsatz. Die Festlegung, dass mindestens zwei vorangegangene Therapien mit zwei verschiedenen oralen Spasmolytika erfolgen sollen, von denen eines Baclofen oder Tizanidin ist, erscheint in Anbetracht der geringen Anzahl an therapeutischen Alternativen sehr restriktiv.</p> <p>Der pU führt als weitere Möglichkeit die Verabreichung von intrathekalem Baclofen an. Die Gabe von intrathekalem Baclofen ist für Patienten mit einer schweren Spastik vorbehalten. Aufgrund der anderen Applikationsform ist Baclofen intrathekal als Vergleichstherapie zu einem oralen Arzneimittel nicht geeignet.</p> <p>Auch Botulinumtoxin ist Patienten mit schweren Verläufen einer Spastik vorbehalten, Pregabalin ist kein üblicherweise zur Behandlung der Spastik bei MS eingesetztes Arzneimittel.</p> <p>Die AkdÄ stimmt insgesamt der Festlegung der ZVT zu. Als ZVT wäre aus oben beschriebenen Gründen auch die Reduktion auf mindestens eine vorausgegangene Therapie vertretbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 5–7, S. 21–24</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p><u>SAVANT-Studie</u></p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien sind adäquat.</p> <p><u>Studie GWSP0604</u></p> <p>Die Dauer der Erkrankung (mindestens sechs Monate) sowie die Dauer der Symptomatik (mindestens drei Monate) sind zu kurz, um einen ausreichenden Therapieversuch mit den ZVT zu ermöglichen. Nicht bei allen Patienten wurden zwei Vortherapieversuche durchgeführt.</p> <p>Design</p> <p><u>Studie SAVANT</u></p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie. Sie wurde in mehreren Phasen durchgeführt, wobei nur die letzte Phase parallele Gruppen enthielt, doppelblind und randomisiert war. In der einfach verblindeten, einarmigen Phase A erhielten alle Patienten THC/CBD über vier Wochen als Add-on zu einer optimierten antispastischen Standardtherapie. Die Phase A ist der laut Fachinformation geforderte Anfangstherapieversuch zur Selektion der 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 Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, verblieben in der Studie und gingen in die folgende Wash-out-Phase ein.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Wash-out-Phase (ein bis vier Wochen) wurde THC/CBD abgesetzt, die optimierte antispastische Standardtherapie jedoch weitergeführt. Nur Patienten, deren Verbesserung im Anfangstherapieversuch sich in der Wash-out-Phase innerhalb von maximal vier 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.</p> <p>Im Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit der Gesamtpopulation ist kritisch zu bewerten, dass zunächst eine Single-blind-Phase erfolgte, nach der alle Non-Responder ausgeschlossen wurden. Ebenso wurden nach der Wash-out-Phase alle Patienten ausgeschlossen, deren Spastik nicht wieder ausreichend in der Wash-out-Phase zunahm. Dadurch ist der Effekt bei der initial eingeschlossenen Patientenpopulation nicht zu beurteilen. Eine Optimierung der Standardtherapie war möglich. Die Vortherapien waren nur eingeschränkt beurteilbar.</p> <p>Da alle Patienten der doppelblinden Phase im ersten Teil Verum erhielten, bestand die Möglichkeit, dass sie im letzten Teil erkennen konnten, ob sie Verum oder Placebo hatten. Zusätzlich führt das Design zur Selektion einer Untergruppe für die Phase 3.</p> <p><u>Studie GWSP0604</u></p> <p>Die Studie GWSP0604 wurde in zwei Phasen durchgeführt. Phase A stellt, genau wie in der oben beschriebenen Studie SAVANT, den vierwöchigen Anfangstherapieversuch gemäß Fachinformation dar, um die Patienten zu identifizieren, bei denen die Therapie mit THC/CBD ansprach. Ein Ansprechen war ebenfalls definiert als eine Verbesserung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Spastik auf der NRS um mindestens 20 %. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase B stellt die für die Nutzenbewertung relevante Phase dar.</p> <p>Auch in dieser Studie haben die Patienten in der Aufdosierungsphase Verum erhalten.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 27–28</p>	<p><u>Studienpopulation</u></p> <p><u>Studie SAVANT/Studie GWSP0604</u></p> <p>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 zwei Drittel der Studienpopulation aus, während in der Studie GWSP0604 nur ca. die Hälfte der Studienpopulation weiblich ist. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten knapp 14 Jahre an MS erkrankt und litten seit mindestens etwa acht Jahren an einer Spastik aufgrund von MS. Die Ausgangswerte 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.</p> <p>Die Dauer der Vorbehandlung mit antispastischen Arzneimitteln war in den Einschlusskriterien der beiden Studien unterschiedlich definiert. In der Studie SAVANT sollte ein stabiles Behandlungsregime seit mindestens drei Monaten bestehen, in der Studie GWSP0604 wurden keine Vorgaben dazu gemacht.</p> <p>Der pU legt jedoch weder Angaben zur Dauer der aktuellen antispastischen Behandlung zum Studienbeginn noch zur Dauer der gesamten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 5–7</p>	<p>antispastischen Vorbehandlung vor. Zudem liefert der pU keine Informationen zur exakten Anzahl der durchgeführten Vortherapieversuche.</p> <p>Die Subgruppenunterteilung nach Geschlecht ist gerechtfertigt.</p> <p><u>Studie SAVANT</u></p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die Symptome einer Spastik für mindestens zwölf Monate bestanden haben sollten. In diesen zwölf Monaten sollten mindesten zwei Therapieversuche erfolgen. Für Eindosierung und Dosisoptimierung ist dieser Zeitraum sehr kurz gewählt.</p> <p>Es gibt keine Informationen über mögliche Schübe während der Studie.</p> <p><u>Studie GWSP0604</u></p> <p>Zu dieser Studie ist weiterhin kritisch anzumerken, dass die Symptome der Spastik vor Therapieeinschluss nur für drei Monate vorgelegen haben müssen. Dieses erscheint in Anbetracht natürlicher Schwankungen als zu kurz. Da keine Angaben zur Verlaufsform vorliegen, ist die kurze Dauer der Symptome (mindestens drei Monate) und die kurze Dauer der Erkrankung in den Einschlusskriterien (mindestens sechs Monate) besonders problematisch, auch wenn die tatsächliche Population im Schnitt deutlich länger unter den Symptomen und der Erkrankung gelitten hat. Die weiteren Angaben zur Studienpopulation in der Studie sind unzureichend. Es liegen auch keine Informationen über Studienabbrüche vor.</p> <p>Studiendauer</p> <p><u>Studie SAVANT</u></p> <p>Die Studiendauer mit einer Doppelblindphase von drei Monaten erscheint ausreichend, um einen Effekt zu erkennen. Die Wash-out-Phase variabel zu wählen, erscheint in Anbetracht der Möglichkeit von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schwankungen der Symptomatik als nicht ideal. Vier Wochen Wash-out-Phase für alle wäre diesbezüglich adäquater gewesen.</p> <p><u>Studie GWSP0604</u></p> <p>Die Studiendauer ist mit zwölf Wochen adäquat. Eine Wash-out-Phase erfolgte hier nicht, sodass auch in der Placebogruppe der Phase 2 noch Effekte der Phase 1 vorhanden gewesen sein können.</p> <p>Dosierung</p> <p><u>Studie SAVANT/Studie GWSP0604</u></p> <p>Die Dosierung entspricht der in der Routineversorgung eingesetzten Dosierung.</p> <p>Messinstrumente</p> <p><u>Studie SAVANT/GWSP0604-Studie</u></p> <p>Die in den Studien angewandten Messinstrumente beruhen weitgehend auf der Selbsteinschätzung des Patienten mittels NRS (primärer Endpunkt) sowie bei den sekundären Endpunkten auf klinischen Untersuchungen sowie Fragebögen. Ein objektives Messinstrument wäre wünschenswert, liegt allerdings für die Beurteilung der Spastik nicht vor, sodass die Auswahl der Messinstrumente angemessen erscheint.</p> <p>Weitere Aspekte</p> <p>Bei beiden Studien ist die vorangegangene Therapie nur sehr eingeschränkt zu beurteilen. Durch das Studiendesign beider Studien ist durch den Ausschluss von Non-Respondern die Übertragbarkeit eingeschränkt. Wenn bei der Studie GWSP0604 nur die Patienten eingeschlossen werden, die zwei Vortherapien hatten, wird die Zahl der Patienten sehr gering.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin ist bei beiden Studien, insbesondere bei der Studie GWSP0604, nicht sicher, inwieweit eine Optimierung der Standardtherapie während der Studie möglich war.	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 29–31, S. 34–48	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität sind in der Studie SAVANT keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>In der Studie GWSP0604 sind zwei Ereignisse im THC/CBD-Arm aufgetreten. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von THC/CBD im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt somit nicht belegt.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Spastik</u>: NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 18 %).</p> <p>Studie SAVANT: 85,4 % vs. 41,3 %; RR 1,97 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,36–2,85), $p < 0,001$.</p> <p>Studie GWSP0604: 92,2 % vs. 65,5 %; 1,42 (95 % CI 1,07–1,88), $p = 0,012$.</p> <p>In beiden Studien ist ein Zusatznutzen von THC/CBD + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Anhaltspunkt. Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar. <u>Schmerz aufgrund von Spastik</u> Studie SAVANT: Subgruppe Männer: -2,46 vs. -1,66 Mittelwertdifferenz: -0,81 (95 % CI -2,31 bis 0,69); p = 0,289. Subgruppe Frauen: -3,58 vs. -1,91 Mittelwertdifferenz: -1,67 (95 % CI -2,69 bis -0,64); p = 0,002. Hedges' g: -0,75 (95 % CI -1,23 bis -0,27). Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Anhaltspunkt. Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar. Studie GWSP0604: Endpunkt nicht erhoben. <u>Schlafunterbrechung durch Spastik</u> Studie SAVANT: Gesamtpopulation: Mittelwertdifferenz -1,43 (95 % CI -22,3 bis 0,63), p < 0,001. Subgruppe Männer: Mittelwertdifferenz -0,63 (95 % CI -2,04 bis 0,79), p = 0,381. Subgruppe Frauen: Mittelwertdifferenz -1,78 (95 % CI -2,75 bis -0,82) p < 0,001.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie GWSP0604:</p> <p>Gesamtpopulation: Mittelwertdifferenz $-0,65$ (95 % CI $-1,42$ bis $0,11$); $p = 0,093$.</p> <p>Keine Auswertungen zu den Subgruppen.</p> <p>Insgesamt zeigen sich für die Gesamtpopulation in den beiden Studien keine gleichgerichteten Ergebnisse. Ein Zusatznutzen von THC/CBD + optimierte Standardtherapie ist somit im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie nicht belegt.</p> <p><u>Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index)</u></p> <p>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 kein Zusatznutzen für THC/CBD + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><u>SF-36</u></p> <p>Für den SF-36 werden jeweils die Mittelwertdifferenzen der einzelnen Subskalen von Beginn der randomisierten Studienphase bis zum Studienende 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</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 74–75</p>	<p>in der Studie GWSP0604 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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 bis 0,2). Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.</p> <p>In der Studie GWSP0604 zeigt sich auch für die Subskala körperlicher Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt ergibt sich daher für THC/CBD + optimierte Standardtherapie bezogen auf den Endpunkt SF-36 kein Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p>In der Studie SAVANT und in der Studie GWSP0604 zeigt sich für SUE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt wurde kein höherer oder geringerer Schaden für THC/CBD + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie beobachtet.</p> <p>Spezifische unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Psychiatrische Erkrankungen</u></p> <p>Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen sind in der Studie SAVANT keine Ereignisse aufgetreten. In der Studie GWSP0604 zeigt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von THC/CBD + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie.</p> <p><u>Schwindel</u></p> <p>Für den Endpunkt Schwindel liegen für beide Studien keine verwertbaren Daten vor, da keine geeignete Operationalisierung verfügbar ist.</p> <p>Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von THC/CBD + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 47-54</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht für THC/CBD + optimierte Standardtherapie bei dem Endpunkt Spastik im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen sowie einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Subgruppe Frauen bei dem Endpunkt spastikbedingte Schmerzen.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung zu.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 47-54</p>	<p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG beurteilt das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Spastik und in der Subgruppe der Frauen für den Endpunkt spastikbedingte Schmerzen als nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Zusatznutzens von THC/CBD + optimierte Standardtherapie gegenüber der ZVT Placebo + optimierte Standardtherapie zu. THC/CBD + optimierte Standardtherapie zeigt gegenüber der ZVT im Endpunkt Spastik und in der Subgruppe der Frauen im Endpunkt spastikbedingte Schmerzen jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Almirall S. A.: Fachinformation "Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle". Stand: März 2015.
2. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/362/#tab/zugehoerige-verfahren>. Letzter Zugriff: 14. August 2018.