

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9- Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 1. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) in der Fassung des Beschlusses vom 21. Juni 2012 (BAnz AT 11.07.2012 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) wie folgt ergänzt:

## **Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)**

Beschluss vom: 1. November 2018

In Kraft getreten am: 1. November 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18.05.2011):**

Sativex wird angewendet 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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, in der mindestens zwei verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Extrakt aus Cannabis sativa gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Studienergebnisse aus den Studien SAVANT und GWSP0604<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A18-27). Bei der Studie GWSP0604 wurde nur die relevante Teilpopulation der Patienten berücksichtigt, welche mindestens 2 dokumentierte Vortherapien mit Baclofen und / oder Tizanidin und / oder Dantrolen aufwies.

	Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie		
<b>Mortalität</b>							
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
SAVANT	53	0 (0)		53	0 (0)		-
GWSP0604	28	2 (7,1)		29	0 (0)		5,17 [0,26; 103,18] 0,155 <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>							
Morbidität	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
Spastik: NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 18 %)							
SAVANT	48	41 (85,4 <sup>b</sup> )		46	19 (41,3 <sup>b</sup> )		1,97 [1,36; 2,85] <0,001 <sup>c</sup>
GWSP0604	28	26 (92,9)		29	19 (65,5)		1,42 [1,07; 1,88] 0,012 <sup>d</sup>
Spastik: NRS-Ansprechen (Verbesserung ≥ 30 %)							
SAVANT	48	41 (85,4 <sup>b</sup> )		46	17 (37,0 <sup>b</sup> )		2,19 [1,46; 3,27] <0,001 <sup>c</sup>
GWSP0604	28	23 (82,1)		29	16 (55,2)		1,49 [1,03; 2,16] 0,033 <sup>d</sup>
Morbidität	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>f</sup> (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>f</sup> (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
Spastik: Anzahl der Spasmen <sup>g</sup>							
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 <sup>g</sup>							
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 <sup>n</sup> : -0,71 [-1,14; -0,27]
GWSP0604	Endpunkt nicht erhoben						

	Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
Schlafunterbrechung durch Spastik (NRS) <sup>g</sup>								
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 <sup>h</sup> : -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) <sup>g</sup>								
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 <sup>h</sup> : 0,67 [-1,08; -0,25]
GWSP0604	<i>Endpunkt nicht erhoben</i>							
Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index) <sup>i</sup>								
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) <sup>g</sup>								
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) <sup>i</sup>								
SAVANT	<i>Endpunkt nicht erhoben</i>							
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
Morbidität	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert
Gehgeschwindigkeit (10-m-Gehtest) <sup>j</sup> , (Verbesserung ≥ 0,14 m/s)								

	Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie			
SAVANT	42	10 (23,8 <sup>b</sup> )	37	4 (10,8 <sup>b</sup> )	2,15 [0,73; 6,30]	0,164 <sup>c</sup>		
GWSP0604	keine Daten für die relevante Teilpopulation							
Gesundheitszustand (SGIC) (Verbesserung ≥ wenig besser)								
SAVANT	51	23 (45,1 <sup>b</sup> )	46	14 (30,4 <sup>b</sup> )	1,46 [0,86; 2,50]	0,162 <sup>c</sup>		
GWSP0604	26	22 (84,6 <sup>b</sup> )	29	16 (55,2)	1,50 [1,03; 2,17]	0,034 <sup>c,k</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>f</sup> (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>f</sup> (SE)	MD [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>
SF-36 <sup>i</sup>								
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
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 <sup>h</sup> : 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

	Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
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
<b>Vitalität</b>								
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
<b>soziale Funktionsfähigkeit</b>								
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
<b>emotionale Rollenfunktion</b>								
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
<b>psychisches Wohlbefinden</b>								
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
<b>Nebenwirkungen</b>								
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 %-KI]	p-Wert
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>								
SAVANT	53	12 (22,6)		53	7 (13,2)		-	-
GWSP0604	28	18 (64,3)		29	16 (55,2)		-	-
<b>SUEs</b>								
SAVANT	53	1 (1,9)		53	1 (1,9)		1,00 [0,06; 15,57]	> 0,999 <sup>d</sup>
GWSP0604	28	3 (10,7)		29	1 (3,4)		3,11 [0,34; 28,12]	0,308 <sup>d</sup>

	Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Extrakt aus Cannabis sativa + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
Abbruch wegen UEs						
SAVANT	53	1 (1,9 <sup>b</sup> ) <sup>l</sup>	53	0 (0)	3,00 [0,12; 72,02]	0,405 <sup>a</sup>
GWSP0604	28	3 (10,7)	29	0 (0)	7,24 [0,39; 134,12]	0,072 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>
Schwindel						
SAVANT	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>					
GWSP0604	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>					
<p>a: eigene Berechnung, RR, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)                      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                      d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)                      e: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren                      f: Auswertung der ITT-Population (SAVANT: MMRM, GWSP0604: ANCOVA)                      g: 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)                      h: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und 95 %-KI des verwendeten statistischen Modells                      i: Eine positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung (bei Barthel-Index, EQ-5D VAS und SF-36)                      j: In die Auswertung gehen nur gefähige Patienten ein                      k: LOCF als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (präspezifizierte Analyse) liefert: RR 1,55 [1,08; 2,23]; p = 0,017                      l: Diese Patientin hat ihre Einverständniserklärung zurückgezogen und als Begründung Vertigo angegeben.                      m: keine geeignete Operationalisierung vorhanden</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NRS: numerische 11-Punkte-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SGIC: Subject Global Impression of Change; SE: Standardfehler; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>						

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 13 400 - 38 500 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Extrakt aus Cannabis Sativa – Responder eines Anfangsversuch	3.340,37 €
Extrakt aus Cannabis Sativa – Non-Responder eines Anfangsversuch	308,87 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Baclofen (oral)	163,16 € – 263,79 €
Dantrolen	406,32 € – 1.090,33 €
Tizanidin	206,30 € - 527,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.10.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. November 2018 in Kraft.**



Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken