Dr. Roland Windt
Prof. Dr. Gerd Glaeske

Versorgung von Multiple-Sklerose-Patienten mit Cannabis-Fertigarzneien

Spastiken gehören zu den relevanten Symptomen einer Multiplen Sklerose (MS), die mit erheblichen Einschränkungen im alltäglichen Leben verbunden sind. Seit geraumer Zeit wird Cannabis als mögliche Option bei einer unzureichend behandelbaren Spastik diskutiert, in Deutschland zugelassene Präparate gab es jedoch lange Zeit nicht. Dies änderte sich Mitte letzten Jahres, als erstmalig ein Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis in Deutschland in den Markt eingeführt wurde. Damit war es gleichzeitig auch „AMNOG-relevant" und musste sich nach den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) wie alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterziehen. Im Folgenden soll zum einen der Stellenwert und die Evidenz des neuen Medikaments beleuchtet und zum anderen analysiert werden, wie sich die Marktpenetranz des Medikaments darstellt und ob Therapieumstellungen stattfanden.

>> Die meistens im jungen Erwachsenenalter beginnende Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. In Deutschland sind schätzungsweise 120.000 bis 140.000 Menschen von dieser Krankheit betroffen. Über zwei Drittel davon sind Frauen (Flachenecker et al. 2008). Durch die Attacken körpereigener Abwehrzellen auf die Myelinscheiden der Nervenzellfortsätze kommt es zum Verlust der isolierenden Schutzschichten um die Nervenfasern. Letztlich mündet dies in Störungen der Reiz- bzw. Signalweiterleitung in den Nerven, was unterschiedliche Symptome zur Folge hat. Spastiken, also anhaltende oder vorübergehend auftretende Erhöhungen des Muskeltonus, die teilweise auch sehr schmerzhaft sein können, zählen zu den häufigsten Symptomen der Erkrankung Multiple Sklerose. Der erhöhte Muskeltonus ist in der Regel mit erheblichen Reduktionen der Mobilität verbunden. Nach Daten des deutschen MS-Registers treten Spastiken bei knapp 60% der Patienten auf (Stuke et al. 2009). Bei einer Krankheitsdauer von unter 2 Jahren sind sie allerdings noch relativ selten (17%), hier spielen beispielsweise sensorische Probleme oder die Fatigue eine größere Rolle. Im Verlauf der Erkrankung werden Spastiken jedoch zu einem gravierenden Problem, bei einer Krankheitsdauer von über 15 Jahren sind 76% der Patientinnen und Patienten von spastischen Symptomen betroffen (Stuke et al. 2009). Nach Daten eines nordamerikanischen Registers leiden 17% an schweren bis sehr schweren Spastiken, die mit täglichen Einschränkungen verbunden sind (Rizzo et al. 2004). Im Rahmen der Behandlung entsprechender Symptome kommen Muskelrelaxanzien wie Baclofen („Lioresal" u.a.) oder Tizanidin („Sirdalud" u.a.) zum Einsatz, in zweiter Reihe auch beispielsweise das dafür nicht zugelassene Antikonvulsivum Gabapentin (Henze et al. 2006). Bei ausgeprägter Adduktorenspastik werden zudem auch Botulinumtoxin sowie bei schwersten Spastiken die kontinuierliche intrathekale Baclofenapplikation über eine Pumpe als Therapieoptionen genannt (DGN 2012). Zudem stellt bei den nichtmedikamentösen Verfahren die intensive Physiotherapie eine Maßnahme zur Tonusnormalisierung und Mobilitätserhöhung dar. Insgesamt ist die Studienlage nicht wirklich überzeugend, es mangelt an Erkenntnissen zum Nutzen einer antispastischen Behandlung. Hierfür kann nicht zuletzt auch das Fehlen einer gut validierten Messmethode für die Spastik verantwortlich gemacht werden (Shakespeare et al. 2003).

Schon vor über 20 Jahren wurden Fallberichte publiziert, in denen die Autoren Verbesserungen von Spastik und Ataxie (Bewegungsstörungen) bei MS-Patienten nach Marihuana-Rauchen beschrieben (Meinck et al. 1989). In einem britisch-amerikanischem Survey berichteten 30 Prozent der Befragten von Symptomverbesserungen bei MS nach Cannabis-Konsum (Consroe et al. 1997). Die enthaltenen Wirksubstanzen können im Körper an Rezeptoren des Endocannabinoid-Systems andocken und darüber vielfältige Wirkungen insbesondere im Bereich des zentralen Nervensystems ausüben, auch muskelentkrampfende Effekte sind seit Längerem bekannt (Williamson/Evans 2000). Die Hoffnungen wurden jedoch 2003 durch eine im „Lancet" publizierte Studie gedämpft, in der sich bei Messung der Spastiken über die sogenannte Ashworth-Skala keine ausreichenden Nutzenbelege für orale cannabinoidhaltige Präparate zeigten (Zajicek et al. 2003). Bis Mitte 2011 gab es hierzulande auch keine zugelassenen Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis auf dem Markt. Cannabishaltige Zubereitungen konnten bis dahin nur in begründeten Ausnahmefällen und nach entsprechender Erlaubnis durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) von betroffenen Patienten zur Anwendung im Rahmen einer medizinisch betreuten und begleiteten Selbsttherapie erworben werden (BfArM 2009). Im Jahre 2007 wurde eine solche Ausnahmegenehmigung erstmals für eine an Multiple Sklerose erkrankte Patientin erteilt (amsel 2007).

Markteinführung von „Sativex"

Das Mundspray „Sativex" zur Behandlung der Spastik bei MS wurde im Juli 2011 in den deutschen Markt eingeführt. Dieses Medikament enthält eine Pflanzenextrakt-Mischung aus den Blüten und Blättern der Hanfpflanze (Cannabis sativa) und wird auf die Innenseiten der Wangen gesprüht, da die Wirksubstanzen gut über die Mundschleimhaut aufgenommen werden können. Die enthaltene Wirkstoff-Mischung, international auch Nabiximols genannt, beinhaltet jeweils standardisierte Mengen der Inhaltsstoffe Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol. „Sativex" ist das erste und derzeit einzige Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis in Deutschland. Die Indikation ist auf Patienten beschränkt, die auf andere Medikamente zur Behebung der Spastiken nicht ansprechen und die während eines Anfangstherapieversuchs unter dem neuen Medikament eine klinisch erhebliche Symptom-Verbesserung zeigen. Das Mundspray

Zusammenfassung

Spastiken stellen bei der zentralnervösen Autoimmunkrankheit Multiple Sklerose ein relevantes Symptom dar, welches insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung zu deutlichen Mobilitätseinschränkungen führt. Im Juli 2011 wurde mit „Sativex" das erste Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis in den deutschen Markt eingeführt, zugelassen für die Add-on-Behandlung von Spastiken bei MS-Patienten, die unzureichend auf eine zuvor durchgeführte spasmolytische Arzneitherapie ansprachen. Wie alle seit 2011 neu zugelassenen Medikamente erfolgte auch bei „Sativex" eine frühe Nutzenbewertung. Während das IQWiG die im Herstellerdossier aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie (optimierte Anti-Spastik-Therapie) nicht anerkannte, sah der G-BA in seinem Beschluss keine diesbezüglichen Unstimmigkeiten und konstatierte letztlich einen geringen Zusatznutzen gegenüber der antispastischen Vergleichsbehandlung. Auf der Basis von Routinedaten der BARMER GEK wurde im vorliegenden Artikel untersucht, wie sich die Verordnungszahlen nach Markteinführung entwickelt haben und wie die Vortherapie bei den Patienten aussah. Es zeigte sich u. a., dass in einigen Fällen keine medikamentöse Vorbehandlung und damit auch keine Optimierung einer Anti-Spastik-Therapie stattfand.

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose, Arzneimittel, Cannabis, Spastiken, GKV, Routinedaten, Arzneimittelverordnungen

ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten anti-spastischen Medikation vorgesehen. Damit es überhaupt vermarktet werden konnte, bedurfte es sogar einer Änderung des Betäubungsmittelgesetzes, die am 18.05.2011 in Kraft trat. In die Anlage III, in welcher die verkehrsfähigen und verschreibungsfähigen Betäubungsmittel aufgeführt sind, wurde die Position „Cannabis - nur in Zubereitungen, die als Fertigarzneimittel zugelassen sind" eingefügt. „Sativex" ist zudem auch das derzeit einzige kühlpflichtige Betäubungsmittel. Dies stellt Apotheken und Großhändler vor besondere Herausforderungen im Hinblick auf die Lagerhaltung. Manche Großhändler liefern oder lieferten „Sativex" gar nicht aus, da sie die Umsetzung solcher Anforderungen scheuten („apotheke adhoc", 2011).

Studienlage beim Cannabis-Fertigarzneimittel

In drei doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit insgesamt 767 MS-Patienten, die therapieresistente Spastiken zeigten, wurde „Sativex" gegen Placebo getestet (Collin et al. 2007;Collin et al. 2010;Novotna et al. 2011). In allen drei Studien lag die im Durchschnitt pro Tag angewendete Zahl der Sprühstöße zwischen 8 und 9. Die Patienten konnten die bisherige Behandlung einschließlich Anti-Spastik-Therapie weiter durchführen. Primärer Endpunkt waren Änderungen bei der Symptomschwere, gemessen anhand einer von Patienten auszufüllenden numerischen Ratingskala, die von 0 (subjektiv keine Spastik oder Steifheit) bis 10 (maximale Spastik) verläuft. Diese Skala wurde bisher noch nicht verwendet. Mit den ersten beiden Studien (Collin et al. 2007;Collin et al. 2010) scheiterte der Hersteller beim Zulassungsantrag in Großbritannien: In der sechswöchigen Studie zeigten sich zwar mehr Responder und Verbesserungen beim Symptom-Score als im Placebo-Studienarm (Collin et al. 2007), in der 15-wöchigen Studie konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Collin et al. 2010).

In der jüngsten klinischen Studie von Novotna et al. (2011) wurde nun ein sogenanntes „Enrichment"-Verfahren eingesetzt: Zunächst wurden 572 Patienten in einer vierwöchigen einfach-verblindeten Studienphase analysiert und nur diejenigen, die auf die „Sativex"-Behandlung mit einer mindestens 20-prozentigen Symptomverbesserung ansprachen (48%, n=272), wurden der doppelblinden Behandlungsphase randomisiert zugeteilt. Letztlich wurden in der folgenden 12-wöchigen Studienphase Daten von 241 MS-Patienten (42%) erhoben. Im „Sativex"-Studienarm zeigten sich leichte, statistisch signifikante Verbesserungen im Symptomscore (-0,04 Punkte) im Vergleich zu leichten Verschlechterungen bei der Placebo-Therapie (+0,81 Punkte) (95%-Konfidenzintervall -1,29--0,40). Die Responderanalyse zeigte, dass unter der Therapie mit „Sativex" 74% der Betroffenen mit einer mindestens 30-prozentigen Verbesserung gegenüber den ursprünglichen Ausgangswerten ansprechen (Placebo: 51%). Insgesamt sind die Symptomverbesserungen aber als gering einzustufen. Bei einer standardisierten Messung über den häufig eingesetzten Ashworth-Score wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Möglicherweise wurde dieser in den o. g. Zulassungsstudien auch nicht als primärer Endpunkt gewählt, da sich in einer älteren Studie (Zajicek et al. 2003) keine Hinweise auf einen relevanten Nutzen in Form von Score-Verbesserungen von Cannabis bei MS-Spastik zeigten (a-t 2011).

In den zitierten Zulassungsstudien trat bei über 80% der mit dem Cannabis-Mundspray behandelten Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Insgesamt liegen aus dem gesamten klinischen Studienprogramm Daten für 1.500 Patienten vor. Sehr häufig, also bei mindestens 1 von 10 Patienten, kommt es unter dem Medikament zu Schwindelanfällen und Müdigkeit. Die Anwendung als Mundspray soll im Vergleich zum Rauchen des Cannabiskrauts (Marihuana) mit einer geringeren Aufnahme der Wirksubstanz Tetrahydrocannabinol (THC) über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn einhergehen, verbunden mit entsprechend weniger typischen psychischen Nebenwirkungen (Karschner et al. 2011). Dennoch kommt es auch bei der oromukosalen Anwendung des Sprays (über die Mundschleimhaut) gemäß der Fachinformation (Almirall 2011) häufig, also bei weniger als 1 von 10, aber bei mindestens 1 von 100 Patienten, zu psychischen Nebenwirkungen wie Euphorie, Depression sowie Gedächtnisstörungen. Aufgrund verschiedener unerwünschter Effekte wie Seh- und Gleichgewichtsstörungen ist zudem die Sturzgefahr erhöht.

Basisdaten der Patienten	
Versicherte mit „Sativex"-Verordnung	n=404
Männlich	123 (30,4%)
Weiblich	281 (69,6%)
Alter (in Jahren, Mittelwert ± Standardabw.)	52,2 ± 11,1
Altersgruppen in Jahren	
0-17	0 (0,0%)
18-39	42 (10,4%)
40-59	258 (63,9%)
60+	104 (25,7%)
MS-Diagnosen (ICD10-GM)*	4.889 (100,0%)
Erstmanifestation (G35.0)	296 (6,1%)
Schubförmiger Verlauf (G35.1)	703 (14,4%)
Primär-chronischer Verlauf (G35.2)	423 (8,7%)
Sekundär-chronischer Verlauf (G35.3)	629 (12,9%)
MS, nicht näher bezeichnet (G35.9)	2.838 (58,1%)
Legende: *) Ambulante Diagnosen der eingeschlossenen Versicherten aus dem Jahr 2010 (2011 lagen hierzu noch keine Daten vor); nur gesicherte Diagnosen (Diagnosesicherheits-Kennzeichen „G"); mehrere Diagnosen pro Patient möglich.	

Tab. 1: Basisdaten der Patienten mit „Sativex"-Verordnung.

„Sativex" und die frühe Nutzenbewertung

Nach den Vorgaben des 2011 in Kraft getretenen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) müssen sich alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach der Zulassung einer frühen Nutzenbewertung unterzie-

„Sativex"-verschreibende Ärzte nach Anzahl Verordnungen (n=688)	
Neurologen/Psychiater	457 (66,4%)
Allgemeinmediziner/Internisten	110 (16,0%)
nicht zuordenbar	76 (11,0%)
Anästhesisten/Schmerzmediziner	19 (2,8%)
Sonstige Ärzte	6 (0,9%)
Kinder- u. Jugendmediziner	5 (0,7%)
Chirurgen/Orthopäden	4 (0,6%)
Augenärzte	3 (0,4%)
Neurochirurgen	2 (0,3%)
Physikal.-rehabil. Mediziner	2 (0,3%)
Zahnärzte	2 (0,3%)
Urologen	2 (0,3%)

Tab. 2: „Sativex"-verschreibende Ärzte nach Anzahl Verordnungen.

hen, die dann später als Basis für Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und dem Hersteller herangezogen wird. Dies erfolgte auch beim Medikament „Sativex". Für einen Zusatznutzen konnte das mit der Nutzenbewertung beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) keine ausreichende Evidenz finden (IQWiG 2012). Nach Festlegung des G-BA sollten im Sinne einer optimierten Vergleichstherapie mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene muskelentspannende Medikamente (Spasmolytika), davon mindestens ein Arzneimittel mit den Wirkstoffen Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden. Für diese festgelegten Kriterien lagen allerdings nach IQWiG-Meinung keine ausreichenden Daten vor, was für die Bewertung entscheidend war.

Der Hersteller Almirall nannte in seinem Dossier zur Bewertung die Fortführung der Vormedikation als Vergleichstherapie und begründete dies damit, dass bei Patienten in einer längeren Behandlung von einer durchgeführten Optimierung der Spastik-Behandlung auszugehen sei. Das IQWiG folgte dieser Auffassung nicht und sah hier ein Abweichen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie, was zwischenzeitlich erwartungsgemäß seitens der pharmazeutischen Industrie zu vielfältigem Widerspruch führte. So nannte der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie die Art und Weise der Bewertung ein „verheerendes Ergebnis", da eine fortlaufende Optimierung der Vergleichstherapie die Behandlungswirklichkeit ad absurdum führe (BPI 2012).

Die Frage ist, wann man davon sprechen kann, dass das Ansprechen einer vorherigen Spastikbehandlung nicht ausreichend war und wie diese Ansprechraten zu operationalisieren sind. Begrüßenswert ist in diesem Zusammenhang, dass der G-BA die Vergleichstherapie zukünftig schriftlich ausführlich begründen will, so dass auch für die pharmazeutischen Hersteller mehr Klarheit herrschen würde (aerzteblatt.de 2012). Letzten Endes wich der G-BA in seinem am 21.06.2012 in Kraft getretenen Beschluss zum Zusatznutzen von „Sativex" von der IQWiG-Bewertung ab und erkannte die vom Hersteller gewählte Vergleichstherapie für die Bewertung an. Die gemeinsame Selbstverwaltung sah keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen und geht anders als das IQWiG davon aus, dass Patienten mit einer optimierten Anti-Spastik-Therapie in den relevanten Studien integriert wurden (G-BA 2012). Zwar konstatierte der G-BA Unsicherheiten bei der Datenlage, sah die Studie aus dem Herstellerdossier jedoch nicht als ungeeignet für eine Nutzenbewertung des Extraktes aus Cannabis sativa an. Letztlich erkannte der G-BA für das neue Arzneimittel Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen, und zwar gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder anderen Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind. Allerdings schreibt der G-BA in seiner Begründung auch, dass sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten lässt, wie groß der Patientenanteil ist, der bereits vor Studienbeginn eine Optimierung der Standardtherapie erfahren hat. Somit bleibt unklar, für wie viele Patienten im Verlauf der Studie eine weitere Optimierung möglich gewesen wäre. Letztlich gilt das vom G-BA beschriebene Ausmaß des Zusatznutzens auch nur für die Kohorte der Responder, also für jene Patienten, die in einem Anfangstherapieversuch auf Cannabis sativa positiv angesprochen haben, nicht aber für die Gesamtpopulation. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde auf drei Jahre befristet, da sich nach Meinung des G-BA anhand der Daten aus dem Dossier nicht mit ausreichender Sicherheit vorhersagen lässt, in wie vielen Behandlungsfällen eine Therapie erfolgreich ist (G-BA 2012).

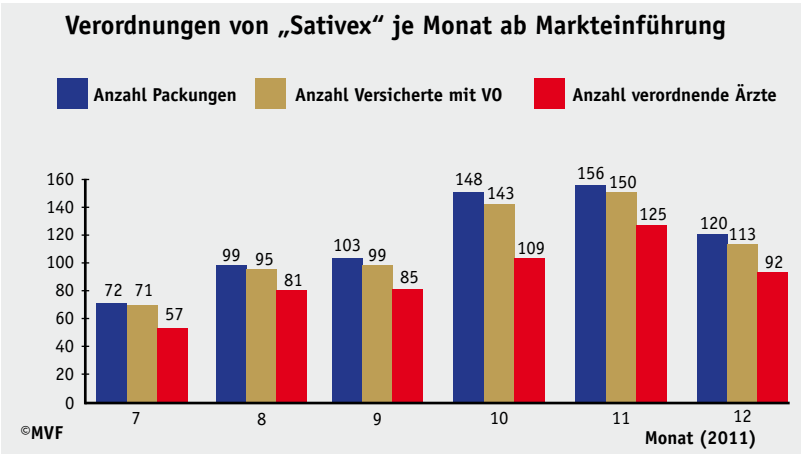


Abb. 1: Verordnungen von „Sativex" je Monat ab Markteinführung 7/2011.

Versorgung mit „Sativex" in der BARMER GEK

Im Folgenden soll mit Verordnungsdaten einer Krankenkasse untersucht werden, welche Patienten auf das neue cannabisextrakthaltige Fertigarzneimittel eingestellt wurden und wie die anti-spastische Vortherapie aussah. Somit können sich Hinweise darauf ergeben, in welchem Maße die Zulassungsanforderungen im Versorgungsalltag Beachtung finden.

Methodik

Für die Verlaufsanalyse wurden Verordnungsdaten von Versicherten ausgewertet, die in den Jahren 2010 und 2011 in jedem Quartal mindestens einen Tag in der BARMER GEK versichert waren. Die BARMER GEK ist die von der Mitgliederzahl her größte gesetzliche Krankenkasse (über 9 Millionen Versicherte). Die Beschränkung auf durchgängig Versicherte soll sicherstellen, dass es nicht zu veränderten Ergebnissen durch Ein- oder Austritte von Versicherten im Jahresverlauf kommt. Durch das Verfahren werden beispielsweise auch Daten von Versicherten berücksichtigt, die im Laufe des letzten Quartals versterben. Die selektierten Versicherten wurden hinsichtlich ihrer Medikation analysiert, die anhand des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystems identifiziert wurden. Für die Längsschnittuntersuchung der „Sativex"-Vortherapie wurden sämtliche Muskelrelaxanzien (ATC-Code M03) und das bei Spastiken „off-label" eingesetzte Gabapentin (DGN 2012) berücksichtigt.

Ergebnisse

Es wurden 404 Patienten identifiziert, die durchgängig seit dem 1. Quartal 2010 versichert waren und im Verlauf des Jahres 2011 mindestens einmal das Cannabis-Fertigarzneimittel „Sativex" verordnet bekamen. Tabelle 1 zeigt die Basisdaten dieser Patienten, über zwei Drittel (69,6%) davon sind weiblich. Im Mittel waren sie 52,2 Jahre alt, wobei ausschließlich Erwachsene eine entsprechende Verschreibung erhielten. Am häufigsten codierten Ärzte die Diagnose „MS, nicht näher bezeichnet" (58,1%). Der häufigste diagnostizierte Subtyp war die schubförmig verlaufende MS (14,4%), dicht gefolgt von der sekundärchronischen Form (12,9%). In Tabelle 2 sind die verordnenden Facharztgruppen nach der Anzahl der Verordnungen aufgelistet. Für etwa zwei Drittel (66,4%) der 688 „Sativex"-Rezepte waren Neurologen (bzw. Psychiater) verantwortlich, mit weitem Abstand folgten Allgemeinmediziner/Internisten (16%). Im Juli 2011, dem Monat der Markteinführung, wurden 72 Packungen verordnet, danach stieg das Volumen jeden Monat leicht an, bis im November mit 156 verordneten Packungen das Maximum erreicht wurde. Im Dezember 2011

kam es zu einem leichten Abfall auf 120 Packungen (Abb. 1).

In Abb. 2 ist dargestellt, welche immunmodulierenden und -supprimierenden Wirkstoffe in der medikamentösen MS-Therapie von Schüben und Krankheitsverläufen bei den Versicherten mit „Sativex"-Verordnung zum Einsatz kamen. Bis auf Natalizumab (2010: 3,5%; 2011:4,2%) fielen hier die Verordnungsprävalenzen im Jahr 2010, dem Vorjahr bezogen auf das Jahr der „Sativex"-Markteinführung, höher aus. Der höchste Patientenanteil mit entsprechender Verordnung konnte bei den Glucocorticoiden verzeichnet werden, also bei Medikamenten zur Behandlung von Krankheitsschüben. Hier kamen in beiden Jahren die parenteralen Darreichungsformen häufiger zum Einsatz (28,7% bzw. 23,0%) als die oralen (18,6% bzw. 16,1%). Bei den immunmodulierend wirksamen Beta-Interferonen und Glatiramer lagen die Verordnungsprävalenzen zwischen 5 bis 10%.

Abbildung 3 zeigt, wie die muskelrelaxierende bzw. spasmolytische Arzneitherapie bei Patienten mit späterer „Sativex"-Verordnung zuvor aussah. Für 17,3% der eingeschlossenen Patienten lag im Zeitraum bis zur ersten Verordnung des Cannabis-Mundsprays keine Verordnung eines

Literatur

aerzteblatt.de (2012): Pharmaindustrie kritisiert Nutzenbewertung. Meldung vom Dienstag, 12. Juni 2012. http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/50487/Pharmaindustrie-kritisiert-Nutzenbewertung (letzter Zugriff: 17.07.2012).

Almirall (2011): Fachinformation Sativex®(Stand Juni 2011)

amsel (2007): Symptome bei MS - Legalize it? http://www.amsel.de/multiple-sklerose-news/medizin/index.php?w3pid=news&kategorie=medizin&anr=2437 (letzter Zugriff: 17.07.2012).

apotheke adhoc (2011): Großhändler scheuen Sativex. http://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/apothekenpraxis/grosshaendler-scheuen-sativex (letzter Zugriff: 24.04.2011).

a-t - arznei-telegramm (2011): Cannabinoid Sativex® bei Spastik aufgrund von Multipler Sklerose. arznei-telegramm 42(7): 57-59.

BfArM (2009): Antrag auf Erteilung einer Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Absatz 2 BtMG zum Erwerb von Cannabis zur Anwendung im Rahmen einer medizinisch betreuten und begleiteten Selbsttherapie (Stand: 14.09.2009). http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Bundesopiumstelle/BtM/forms/Cannabis_Hinweise_Patient.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 17.07.2012).

Bittner, S./Hohn, K./Gobel, K./Kleinschnitz, C./Wiendl, H./Meuth, S.G. (2011): Ionenkanalmodulatoren bei Multipler Sklerose. Bestandsaufnahme der Anwendung in der Praxis, in: Nervenarzt 82, S. 1273-80.

BPI (2012): IQWiG ignoriert Versorgungsalltag von MS-Patienten (Nachrichten vom 10.04.2012). http://www.bpi.de/nachrichten/2012-04-iqwig-ignoriert-versorgungsalltag-von-ms-patienten/ (letzter Zugriff: 17.07.2012).

Collin, C./Davies, P./Mutiboko, I.K./Ratcliffe, S. (2007): Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis, in: Eur J Neurol 14, S. 290-6.

Collin, C./Ehler, E./Waberzinek, G./Alsindi, Z./Davies, P./Powell, K./Notcutt, W./O'leary, C./Ratcliffe, S./Novakova, I./Zapletalova, O./Pikova, J./Ambler, Z. (2010): A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis, in: Neurol Res 32, S. 451-9.

Consroe, P./Musty, R./Rein, J./Tillery, W./Pertwee, R. (1997): The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis, in: Eur Neurol 38, S. 44-8.

Cursiefen, S./Mäurer, M. (2008): Immunglobuline in der Neurologie: Aktuelle Datenlage, in: Nervenarzt 79 Suppl 2, S. 67-74; quiz 75-6.

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. http://www.dgn.org/-leitlinien-online/2026-neu-diagnostik-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html (letzter Zugriff: 19.04.12).

Flachenecker, P./Stuke, K./Elias, W./Freidel, M./Haas, J./Pitschnau-Michel, D./Schimrigk, S./Zettl, U.K./Rieckmann, P. (2008): Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006, in: Dtsch Arztebl Int 105, S. 113-9.

Frost, J./Okun, S./Vaughan, T./Heywood, J./Wicks, P. (2011): Patient-reported outcomes as a source of evidence in off-label prescribing: analysis of data from PatientsLikeMe, in: J Med Internet Res 13, S. e6.

G-BA (2012): Tragende Gründe zum 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 (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf

Glaeske, G. (2012): The dilemma between efficacy as defined by regulatory bodies and effectiveness in clinical practice, in: Dtsch Arztebl Int 109, S. 115-6.

Grobe, T.G./Dörning, H./Schwartz, F.W. (2008): GEK-Report ambulant-ärztliche Versorgung 2008. St. Augustin: Asgard-Verlag.

Henze, T./Rieckmann, P./Toyka, K.V. (2006): Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society, in: Eur Neurol 56, S. 78-105.

Hoffmann, F./Icks, A. (2012): [Structural differences between health insurance funds and their impact on health services research: results from the Bertelsmann Health-Care Monitor], in: Gesundheitswesen 74, S. 291-7.

IQWiG (2012): Extrakt aus Cannabis Sativa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). https://www.iqwig.de/download/A12-01_Extrakt_aus_Cannabis-Sativa_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf (letzter Zugriff: 17.07.2012).

Karschner, E.L./Darwin, W.D./Mcmahon, R.P./Liu, F./Wright, S./Goodwin, R.S./Huestis, M.A. (2011): Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration, in: Clin Pharmacol Ther 89, S. 400-7.

Meinck, H.M./Schonle, P.W./Conrad, B. (1989): Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis, in: J Neurol 236, S. 120-2.

Novotna, A./Mares, J./Ratcliffe, S./Novakova, I./Vachova, M./Zapletalova, O./Gasperini, C./Pozzilli, C./Cefaro, L./Comi, G./Rossi, P./Ambler, Z./Stelmasiak, Z./Erdmann, A./Montalban, X./Klimek, A./Davies, P. (2011): 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, in: Eur J Neurol 18, S. 1122-31.

Rizzo, M.A./Hadjimichael, O.C./Preiningerova, J./Vollmer, T.L. (2004): Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients, in: Mult Scler 10, S. 589-95.

Shakespeare, D.T./Boggild, M./Young, C. (2003): Anti-spasticity agents for multiple sclerosis, in: Cochrane Database Syst Rev S. CD001332.

Stuke, K./Flachenecker, P./Zettl, U.K./Elias, W.G./Freidel, M./Haas, J./Pitschnau-Michel, D./Schimrigk, S./Rieckmann, P. (2009): Symptomatology of MS: results from the German MS Registry, in: J Neurol 256, S. 1932-5.

Weinshenker, B.G./Bass, B./Rice, G.P./Noseworthy, J./Carriere, W./Baskerville, J./Ebers, G.C. (1989): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability, in: Brain 112 (Pt 1), S. 133-46.

Williamson, E.M./Evans, F.J. (2000): Cannabinoids in clinical practice, in: Drugs 60, S. 1303-14.

Windt, R. (2012): Multiple Sklerose - Was gibt es Neues?, in: G, Glaeske /Schicktanz, C (Hrsg.), BARMER GEK Arzneimittelreport 2012. Siegburg: Asgard, S.

Zajicek, J./Fox, P./Sanders, H./Wright, D./Vickery, J./Nunn, A./Thompson, A. (2003): Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial, in: Lancet 362, S. 1517-26..

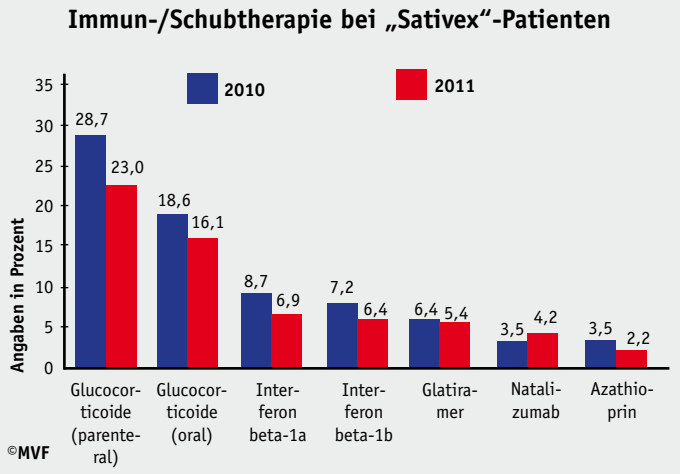


Abb. 2: Immunmodulierende und Schub-Therapie bei Versicherten mit „Sativex"-Verordnung im Jahr vor sowie im Jahr der ersten „Sativex"-Verordnung (Verordnungsprävalenzen je Wirkstoff).

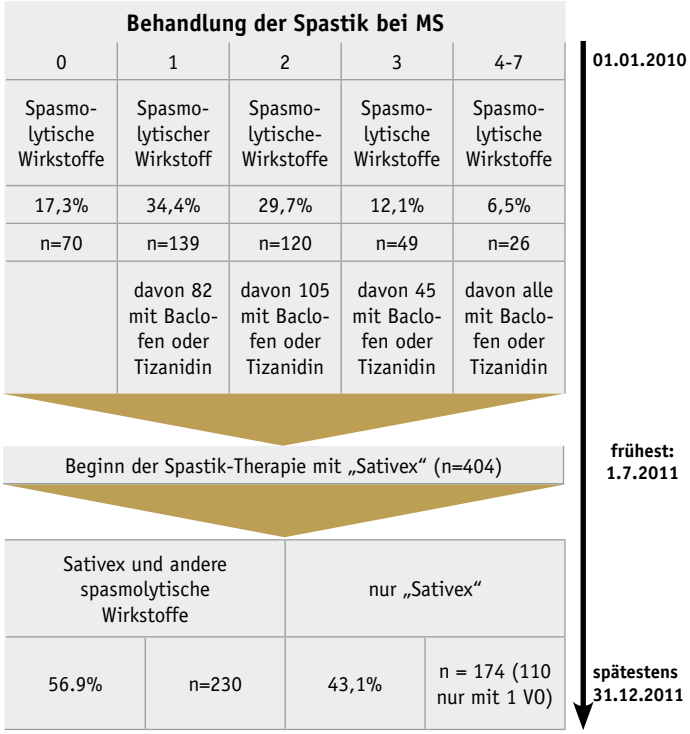


Abb. 3: Spasmolytische Therapie im Verlauf bei Versicherten mit „Sativex"-Verordnung (1/2010 - 12/2011).

anderen muskelentspannenden (spasmolytischen) Wirkstoffs vor. Auf der anderen Seite wurde einem Anteil von 12,1% zuvor drei und einem Anteil von 6,5% sogar zwischen vier bis sieben verschiedene spasmolytische Wirkstoffe verschrieben. 57% erhielten seit der „Sativex"-Erstverordnung auch Verschreibungen anderer Spasmolytika bis zum Ende des Jahres 2011. Entsprechend bekamen 43% (n=174) ab diesem Zeitpunkt lediglich noch „Sativex" verordnet, wobei für 110 dieser Patienten bis zum 31.12. auch nur eine einmalige Verordnung des neuen Medikaments vorlag.

Diskussion der Ergebnisse

Mit dem ersten Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis wurde 2011 das Therapiespektrum der Anti-Spastik-Behandlung für MS-Kranke erweitert. Dass bei rund 30.000 Versicherten, die in den Routinedaten der BARMER GEK eine MS-Diagnosecodierung aufweisen (Windt 2012), über ein Prozent im ersten halben Jahr nach Markteinführung mindestens einmal dieses Präparat verordnet bekommen, und dies bei einem Second-Line-Medikament für Symptome, die meistens erst bei fortgeschrittenem Stadium relevant werden, darf durchaus als Erfolg für die Informationsvermittlung durch den Pharmahersteller bezeichnet werden. Zukünftige Analysen könnten zeigen, ob hier die Marktpenetranz weiter ausgebaut werden kann oder ob die negative Bewertung des IQWiG vom 02.04.2012 zwischenzeitlich die Verordnungszahlen beeinflussen wird. Generell ist Multiple Sklerose ein Indikationsgebiet, bei der Medikamente, u. a. aufgrund mangelnder oder ausgereizter Therapieoptionen, außerhalb des zugelassenen Bereichs („off label") eingesetzt werden bzw. zum Teil auch empfohlen werden. Beispiele sind Modafinil zur Behandlung der MS-Fatigue (Frost et al. 2011), Gabapentin als Muskelrelaxanz (Bittner et al. 2011) oder die intravenösen Immunglobuline zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs (Cursiefen/Mäurer 2008). Auch für „Sativex" zeigten sich im Rahmen dieser Untersuchung Hinweise auf einen nicht zulassungskonformen Einsatz, wenngleich es für die Indikation Multiple Sklerose zugelassen ist: Bei 17% der Patienten mit entsprechender Verordnung gab es in einem Zeitraum von mindestens anderthalb Jahren vor dem ersten Einsatz keine medikamentöse antispastische Therapie, obwohl „Sativex" gemäß der Zulassung erst bei Versagen anderer anti-spastischer Arzneitherapien zum Einsatz kommen soll. Hier ist also keine Umstellung der Therapie, sondern eine unmittelbare Neueinstellung auf diesen Cannabis-Mundspray zu erkennen. Bei einem ähnlichen Patientenanteil (18,6%) wurden hingegen im Zeitraum ab 1. Januar 2010 mindestens drei weitere spasmolytische Wirkstoffe verschrieben. Man könnte in diesem Zusammenhang von einer schwer kontrollierbaren MS-Spastik ausgehen, was sich anhand der vorliegenden Daten, die keinerlei klinische Angaben enthalten, jedoch nicht verifizieren lässt. Zumindest auf den ersten Blick erscheint hier ein Therapieversuch mit dem Cannabis-Mundspray naheliegend. Die Frage, ob das neue Medikament entsprechend der Zulassung als Add-on-Medikament zur bestehenden Anti-Spastik-Therapie oder monotherapeutisch („off label") zum Einsatz kommt, lässt sich aufgrund des kurzen Analyse-Zeitfensters seit der „Sativex"-Markteinführung mit den vorliegenden Daten nicht ausreichend sicher beantworten. Begrüßenswert ist aber die Tatsache, dass etwa zwei Drittel der „Sativex"-verordnenden Ärzte Neurologen waren. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung dieser Patientengruppe zu beginnen und zu überwachen (Almirall 2011). Nicht verwunderlich ist, dass weniger Jüngere und keine Patienten unter 18 Jahren das Medikament erhalten, da „Sativex" laut der Fachinformation nicht für Kinder und Jugendliche empfohlen wird (Almirall 2011). Diese Beobachtung hängt jedoch auch damit zusammen, dass in dieser Patientengruppe Spastiken aufgrund der kurzen Krankheitsdauer noch keine große Rolle in der MS-Symptomatik spielen (Stuke et al. 2009). Bei der Auswertung der Diagnosen von Patienten mit „Sativex"-Verordnung fiel auf, dass Ärzte mehrheitlich unspezifisch („MS, nicht näher bezeichnet") codierten. Dieses Phänomen ist auch bei anderen Erkrankungen zu beobachten (Grobe et al. 2008). Allerdings zeigt sich, dass die sekundärchronische Verlaufsform anteilsmäßig dicht hinter der schubförmigen MS liegt. Normalerweise ist die schubförmige remittierende MS deutlich der häufigste Subtyp (Weinshenker et al. 1989). Im Bereich der spasmolytischen Behandlung ist die sekundär-progressive Form, die sich nach längerer Krankheitsdauer von 10 bis 15 Jahren manifestiert, ein relevantes Indikationsgebiet, da hier Spastiken eine dominierende Symptomrolle einnehmen (Stuke et al. 2009).

Ein großer Vorteil der hier vorgelegten Untersuchungen ist, dass mit Daten der größten deutschen Krankenkasse ein entsprechend großes Kollektiv von MS-Patienten untersucht werden konnte. Da MS mit et-

wa 120.000 bis 140.000 Patienten in Deutschland (Flachenecker et al. 2008) keine sehr häufige Erkrankung ist und schwere Spastiken auch nur bei einem gewissen Prozentsatz dieser Erkrankten vorkommen, wurden allerdings trotz des großen Kollektivs wie der Versichertenpopulation der BARMER GEK mit knapp über 9 Millionen Versicherten nur verhältnismäßig wenig Versicherte mit „Sativex"-Verordnung identifiziert. Im Vergleich zu allen MS-Patienten aus dem Versichertenkollektiv der BARMER GEK (Auswertung von Daten des Jahres 2010) (Windt 2012) lag der Anteil der männlichen Patienten mit „Sativex"-Verordnung in der vorliegenden Untersuchung niedriger (70% vs. 77%), die Patienten waren zudem etwas älter (52,2 Jahre vs. 50,4 Jahre).

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse bestehen trotz eines großen Versichertenkollektivs Limitationen. So könnten sich etwa bei anderen Krankenkassen andere Ergebnisse zeigen, begünstigt durch strukturelle Unterschiede zwischen den Kollektiven, die auch nach Adjustierungen Bestand haben (Hoffmann/Icks 2012). Generell ist darauf hinzuweisen, dass Routinedaten originär für administrative Zwecke (Abrechnungsbegründung u.a.) erhoben werden, nicht aber für Forschungszwecke. Diagnosedaten konnten nur für das Jahr 2010 berücksichtigt werden, da zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine aktuelleren Daten vorlagen. Zudem wurden nur ambulant ausgestellte Kassenrezeptdaten erfasst, zu Arzneimittelanwendungen in Krankenhäusern oder zu Privatverordnungen lagen uns keine Informationen vor.

Fazit

Spastiken gehören zu den relevanten Symptomen einer Multiplen Sklerose, die mit erheblichen Einschränkungen im alltäglichen Leben verbunden sind. Mit „Sativex", dem ersten Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis, wurde das Therapiespektrum in diesem Bereich erweitert. Auch wenn der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Herstellerdossier im Gegensatz zum IQWiG anerkannte und einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen konstatierte, bleiben Fragen offen.

Weitere Studien sind erforderlich, damit aus einem „Anhaltspunkt" für einen geringen Zusatznutzen eventuell ein „Beleg" wird. Entsprechend ist die Geltungsdauer des Beschlusses zunächst auf drei Jahre befristet. Aufgrund von Inkonsistenzen in der Studienlage sowie ausgeprägter Nebenwirkungen sollte dieses Mundspray mit Cannabis-Extrakten bis zum Vorliegen weiterer Erkenntnisse nur bei Patienten zum Einsatz kommen, die auf eine optimierte Therapie mit bewährteren Medikamenten nicht ausreichend ansprechen und unter dem neuen Präparat einen positiven Response zeigen. Die Auswertungen zur Verordnungspraxis ergaben, dass in einigen Fällen keine medikamentöse Vorbehandlung und entsprechend auch keine Optimierung einer Anti-Spastik-Therapie stattfand. Weitere Routinedatenanalysen könnten im Sinne einer Politikfolgeforschung zeigen, ob und wie sich bei neuen Medikamenten wie „Sativex" unter dem Einfluss positiver oder negativer Bewertungen zum Zusatznutzen die Marktpenetranz verändert. Studien aus dem Bereich der Versorgungsforschung könnten insbesondere hilfreich sein, wenn nach einer Frühbewertung von neuen Arzneimitteln gemäß AMNOG, in der Regel als vorläufige Bewertung anzusehen, eine Spätbewertung erfolgen sollte (Glaeske 2012). <<

„Sativex" use in patients with MS

Multiple sclerosis (MS) is an incurable disease of the central nervous system with many different symptoms. Often patients suffer from spasticity, which is a disabling complication of MS leading to reduced mobility and an overall increased burden of disease. In July 2011 „Sativex", a mixture of Cannabis sativa extracts, launched the German pharmaceutical market. This new drug is licensed for use as add-on treatment for symptom improvement in patients with moderate to severe spasticity due to MS. Pursuant to § 35a SGB V, the Federal Joint Committee (G-BA) assessed along with the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) whether there is an additional benefit in relation to the appropriate comparator. Despite the IQWiG did not recognize the comparator, noted in the dossier based on studies and authorization documents, the G-BA saw no discrepancies in this respect and found an indication of a minor additional benefit. In order to assess market development and pre-treatment of patients with „Sativex" prescription, we analyzed claims data of the BARMER GEK, the single largest German health insurance fund, for the years 2010 and 2011. Among other aspects, the results showed that in some cases no pre-treatment was conducted and no optimization of anti-spasticity-therapy took place, respectively.

Keywords

multiple sclerosis, drugs, cannabis, spasticity, statutory health insurance, claims data, drug prescriptions

Dr. Roland Windt

Wissenschaftlicher Mitarbeiter - Apotheker (Approbation 2005). Studium der Pharmazie an der Uni Hamburg. Praktika in öffentlichen Apotheken und in der Pharmazeutischen Industrie. 2006-2008 Tätigkeit als angestellter Apotheker in einer Apotheke in Bremen. Seit 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Uni Bremen am Zentrum für Sozialpolitik, Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung. Promotion zum Dr. Public Health im Jahre 2010. Kontakt: rwindt@zes.uni-bremen.de



Prof. Dr. Gerd Glaeske

Studium der Pharmazie in Aachen und Hamburg, Promotion. Seit Ende 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) der Universität Bremen. Seit 2007 Co-Leiter der Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung im ZeS. Mitglied in zahlreichen Fachgesellschaften: Geschäftsführer und Mitglied des geschäftsführenden Vorstands des DNVF; Mitglied der Fachgesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie (GAA); 2003 bis 2009: Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, u. a. Kontakt: gglaeske@zes.uni-bremen.de

