

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*THC/CBD (Sativex[®] Spray zur Anwendung in der
Mundhöhle)*

Almirall Hermal GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Wirkmechanismen anderer Arzneimittel im Anwendungsgebiet (laut Fachinformation).....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Keine Abbildung enthalten.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CBD	Cannabidiol
CB-Rezeptor	Cannabinoid-Rezeptor
CREAE	<i>chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ECS	Endocannabinoid-System
EMA	European Medicines Agency
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i>
MS	Multiple Sklerose
PZN	Pharmazentralnummer
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
UK	<i>United Kingdom</i> (Vereinigtes Königreich)
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)
Handelsname:	Sativex [®] Spray zur Anwendung in der Mundhöhle
ATC-Code:	N02BG10

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
02258004	83727.00.00	100 µl Spray (entsprechend einem Sprühstoß) enthalten: 2,7 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 2,5 mg Cannabidiol (CBD).	Packungsgröße: 3 x 10 ml. Die Packung mit 30 ml ermöglicht nach der Vorbereitung bis zu 270 Betätigungen (Sprühstöße) von jeweils 100 µl.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sativex[®] ist ein Modulator des humanen Endocannabinoid-Systems (ECS). Neben der direkten Stimulation von Cannabinoid-Rezeptoren (CB1- und CB2-Rezeptoren) entfaltet es seine Wirkung auch über andere molekulare Targets, wie z. B. die Vanilloidrezeptoren, über die eine vermehrte Freisetzung körpereigener Cannabinoide gesteuert wird [1].

Cannabinoide wie die in Sativex[®] enthaltenen Stoffe THC (Delta-9-Tetrahydrocannabinol) und CBD (Cannabidiol) beeinflussen durch die Aktivierung des ECS verschiedene Körpersysteme. CB1 und CB2 gehören beide zu der Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, wobei CB1 überwiegend im Zentralnervensystem (ZNS) zu finden sind, CB2 dahingehend in der Peripherie [2, 3]. Vorwiegend sind sie an den Nervenenden lokalisiert, wo sie bei der retrograden Regulation der synaptischen Funktion mitwirken. Cannabinoide regulieren über einen negativen Feedback-Mechanismus die Übertragung unterschiedlicher Neurotransmitter und sind somit an vielen Regulationsprozessen im Körper beteiligt [3, 4].

CB1-Rezeptoren befinden sich überwiegend im Hippocampus, Kortex, Kleinhirn, Rückenmark und in den Basalganglien. Sie sind in Funktionen wie Bewegung, Kontrolle der Körperhaltung, Schmerz- und Sinneswahrnehmung, Gedächtnis, Kognition, Emotion und Appetit sowie autonomen und endokrinen Funktionen involviert. Inzwischen wurden CB1-Rezeptoren auch in vielen peripheren Organen und Geweben, beispielsweise Immunzellen, Milz, Nebennieren, sympathischen Ganglien, Pankreas, Haut, Herz, Blutgefäße, Lunge, und Teilen des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts nachgewiesen [3]. Das CB1-Rezeptor-System interagiert mit verschiedenen Neurotransmittern, zum Beispiel führt die Aktivierung von CB1-Rezeptoren zu einer Inhibition der neuronalen Freisetzung von Acetylcholin, Dopamin, GABA, Histamin, Serotonin, Glutamat, Cholecystokin, D-Aspartat, Glycin und Noradrenalin [3, 5].

CB2-Rezeptoren finden sich in geringerem Ausmaß ebenfalls im ZNS (z. B. auf Mikroglia und Astrozyten) und darüber hinaus vorwiegend auf Immunzellen, sowie auf Osteoblasten und Osteoklasten. Sie sind an der Regulation der Zytokinfreisetzung von Immunzellen und

deren Migration beteiligt. Obwohl ihre genaue Funktion weiterhin unklar ist, wird vermutet, dass CB2-Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Regulation und Modulation des Immunsystems spielen [6, 7]. Diese Funktion macht sie zu interessanten Wirkstofftargets bei chronischen entzündlichen und degenerativen Nervenerkrankungen [6].

Die Cannabinoide THC und CBD haben sowohl hemmende als auch erregende Wirkungen im ECS [4]. THC imitiert die Wirkung des Endocannabinoids Anandamid [8] und wirkt sowohl am CB1- als auch CB2-Rezeptor als ein partieller Agonist. THC hat neben analgetischen und antiemetischen Wirkungen auch einen psychotropen Effekt, der den klinischen Gebrauch lange eingeschränkt hat. Dieser Effekt kann durch die Kombination mit Phytocannabinoiden mit antipsychotroper Wirkung wie CBD verringert werden. CBD weist ebenfalls verschiedene pharmakologische Wirkungen auf. Sie reichen von antipsychotrop, analgetisch, antikonvulsiv und anxiolytisch bis hin zu neuroprotektiv. CBD hat somit hochattraktive therapeutische Eigenschaften, z. B. für die Behandlung von Spastik und neuropathischen Schmerzen bei Multipler Sklerose (MS) [9]. Die beiden Cannabinoide THC und CBD verhalten sich teilweise synergistisch, teilweise antagonistisch in ihren Wirkungen. So verstärken sich zum Beispiel die in Sativex[®] enthaltenen Cannabinoide THC und CBD in ihrer analgetischen Wirkungen. THC bindet an den CB1-Rezeptor und sorgt so für eine Modulation der Reizübertragung in den Synapsen mit Auswirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem [10]. Da CBD die (vom Cannabis-Missbrauch) bekannten psychotropen Wirkungen des THC antagonisiert und positive Wirkungen verstärkt, kann durch die Kombination der beiden Wirkstoffe eine optimale Balance zwischen Wirksamkeit und gutem Nebenwirkungsprofil ermöglicht werden [2].

Die Rolle des ECS bei der Spastik konnte in verschiedenen MS-Tiermodellen gezeigt werden. Im CREA-Mausmodell (chronisch rezidivierende experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis), einem Mausmodell für die menschliche Multiple Sklerose, führte die Behandlung mit CB-Rezeptor-Agonisten zu einer Reduktion der Steifigkeit der hinteren Gliedmaßen und zu einer Verbesserung der Motorik [11]. Im gleichen Tiermodell führte Sativex[®] zu einer dosisabhängigen Reduktion der Spastik, wobei die Gabe von 10 mg/kg Sativex[®] die Spastik in einem ähnlichen Ausmaß reduzierte wie 5 mg/kg Baclofen [12, 13]. THC und CBD werden über die Mundschleimhaut schnell resorbiert und können 15 min nach Applikation im Blutplasma nachgewiesen werden [8].

Sowohl in kontrollierten klinischen Studien als auch in nicht-interventionellen Studien und Registern führte die Behandlung mit Sativex[®] zu einer deutlichen Verbesserung der Spastik und der mit Spastik assoziierten Symptomen. Es konnte gezeigt werden, dass u. a. die Häufigkeit der Spasmen, die mit der Spastik einhergehenden Schmerzen und die Schlafqualität verbessert werden können [14-18]. Andere verfügbare Spastik-Therapien waren laut einer Studie von Rizzo et al. mit 20.000 Teilnehmern in diesen Situationen häufig unwirksam oder wurden schlecht vertragen [19]. In einer in Deutschland durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass nahezu die Hälfte der Ärzte mit der Wirksamkeit der Antispastika Baclofen, Tizanidin, Tolperison und Gabapentin nicht zufrieden bzw. unzufrieden waren [20]. Sativex[®] ist eine Option für die Patienten, denen im Hinblick auf die

Spastik aufgrund von MS medikamentös zuvor nicht ausreichend geholfen werden konnte [21].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Spastik stellt eines der wesentlichen Symptome bei MS-Patienten dar, von dem 40 – 60 % der Patienten betroffen sind [22, 23]. Die adäquate Behandlung der Spastik ist eine therapeutische Herausforderung [8]. Dies liegt vorwiegend in der Komplexität des Krankheitsbildes und der geringen Bandbreite an therapeutischen Alternativen begründet. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012 und 2014¹ werden zur oralen antispastischen Therapie bei MS in erster Linie Baclofen und Tizanidin empfohlen [25, 26]. Diese beiden Wirkstoffe sind neben Sativex[®] die einzigen in Deutschland speziell zur Spastik bei MS zugelassenen Wirkstoffe [27, 28] und sollen nach Festlegung des G-BA in jedem Fall Bestandteil der antispastischen Vortherapie bei Patienten der Zielpopulation sein [29].

Des Weiteren führt die Leitlinie Sativex[®], Benzodiazepine (v. a. Tetrazepam), Dantrolen und Tolperison als weitere Behandlungsalternativen auf [25]. Die Leitlinie der DGN datiert auf das Jahr 2012 und wurde 2015 verlängert. Im September 2017 ist die Gültigkeit der Leitlinie abgelaufen, die somit nicht den aktuellsten Stand der medizinischen Wissenschaft widerspiegelt. Tetrazepam und Tolperison kommen z. B. mittlerweile als Therapiealternativen nicht mehr in Frage (Ruhe der Zulassung von Tetrazepam [30, 31] bzw. Änderung der Indikation von Tolperison [32, 33]), was auch der G-BA in der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt hat (s. [29] und ausführliche Darstellung in Modul 3.1). In der Empfehlung zur Behandlung der Spastik als Symptom der MS von Henze et al. wird neben den Medikamenten Baclofen und Tizanidin auch Gabapentin genannt [34]. Gabapentin darf jedoch erst nach Ausschöpfung aller anderen oralen antispastischen Therapieoptionen, inkl. Sativex[®], „off-label“ eingesetzt werden und ist in Deutschland nicht für die Behandlung der Spastik in der Multiplen Sklerose zugelassen. Der G-BA hat am 23. Januar 2014 einen entsprechenden Beschluss zu „Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose“ verabschiedet [35].

Bei schwerster, nicht anders zu beeinflussender Spastik oder beim Vorliegen von erheblichen Kontrakturen kann eine kontinuierliche intrathekale Baclofen-Applikation über eine Pumpe angezeigt sein [34]. Zur Behandlung der ausgeprägten Adduktorenspastik wird Botulinum-Toxin empfohlen, dieses ist jedoch nur zur symptomatischen Behandlung einer fokalen Spastik der oberen Extremitäten zugelassen [36, 37].

¹ Die European Academy of Neurology (EAN) und das European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) haben eine aktuelle Leitlinie (2018) zur MS-Therapie (Europäische Leitlinie zur Pharmakotherapie der Multiplen Sklerose) veröffentlicht [24]. Diese Leitlinie enthält jedoch keine Empfehlungen zur Therapie der Spastik bei MS.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Folgenden (Tabelle 2-3) werden die Wirkmechanismen von Baclofen, Tizanidin, Dantrolen und Gabapentin angegeben, die entweder im Anwendungsgebiet zugelassen sind oder nach Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie in bestimmten Fällen off-label eingesetzt werden können. Die vier genannten Wirkstoffe gehören verschiedenen Arzneimittelgruppen an und unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen.

Tabelle 2-3: Wirkmechanismen anderer Arzneimittel im Anwendungsgebiet (laut Fachinformation)

Wirkstoff	Fertigarzneimittel (Beispiel)	Wirkmechanismus laut Abschnitt 5.1 der Fachinformation	Kommentar
Baclofen	Lioresal®	„Baclofen, das Beta-(p-Chlorphenyl)-Derivat der Gamma-Aminobuttersäure (GABA), ist ein zentral wirksames Muskelrelaxans. Die myotonolytische Wirkung von Baclofen beruht auf einer vorwiegend im Rückenmark ansetzenden Verstärkung der präsynaptischen Hemmung, die zu einer Dämpfung der Erregungsübertragung führt. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des spastischen Muskeltonus und der pathologischen Massenreflexe bei der Spastik. Die neuromuskuläre Reizübertragung wird nicht beeinflusst.“ [27, 38]	-
Tizanidin	Sirdalud®	„Tizanidin ist ein zentral wirksames Myotonolytikum/Antispastikum mit Hauptangriffspunkt im Rückenmark. Es hemmt vorwiegend die für den übermäßigen Muskeltonus verantwortlichen polysynaptischen Mechanismen. Das Medikament hat keinen Einfluss auf die neuromuskuläre Übertragung. Tizanidin ist gut verträglich und wirksam, sowohl gegen akute schmerzhafte Muskelverspannungen als auch gegen chronische Spastizität spinaler und zerebraler Genese. Es reduziert den Widerstand gegen passive Bewegungen und lindert Spasmen und Klonus.“ [39]	-
Dantrolen	Dantamocrin®	„Dantrolen entkoppelt Nervenreiz und Kontraktion des Skelettmuskels wahrscheinlich durch Interferenz mit der Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Es wirkt selektiv, beeinflusst weder die neuromuskuläre Übertragung noch hat es messbare Wirkung auf die elektrisch erregbare Oberflächenmembran. Im therapeutischen Dosisbereich werden die glatte Muskulatur und der Herzmuskel durch Dantamocrin in der Regel nicht beeinflusst. Aus in vitro-Tierversuchen ergaben sich Hinweise, da bei Dosen deutlich oberhalb des therapeutischen Bereichs Effekte an glatter Muskulatur und am Herzmuskel auftreten können, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen, so dass keine definitiven Aussagen hinsichtlich entsprechender Wirkungen beim Menschen getroffen werden können.“ [40]	Allgemein zur Behandlung der Spastik und nicht spezifisch zur Behandlung der Spastik bei MS zugelassen [35, 40, 41]. Aufgrund Hepatotoxizität nur eingeschränkt empfohlen. Wirkung nicht ausreichend belegt [41, 42].
Gabapentin	Gabapentin-ratiopharm®	„In verschiedenen präklinischen Modellen wurden Hinweise erhalten, dass die pharmakologische Aktivität	Off-Label Use. Zur Behandlung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		von Gabapentin durch Bindung an $\alpha 2\delta$ über eine Verringerung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter in Bereichen des Zentralnervensystems vermittelt wird.“ [43]	der Spastik bei MS erst nach Versagen von Sativex [®] erstattungsfähig. Nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Modul 3.1).
--	--	---	---

Baclofen, Tizanidin, Dantrolen und Gabapentin wirken über unterschiedliche Mechanismen muskelrelaxierend [8].

Abgrenzung von Sativex[®]

Die neben Sativex[®] verfügbaren anti-spastischen Arzneimittel, deren Wirkprinzipien auf anderen Mechanismen beruhen, sind bei eingeschränkter Verträglichkeit in vielen Fällen therapeutisch nicht ausreichend wirksam [8, 44].

Der Kombinationswirkstoff THC:CBD im Verhältnis 1:1 (Sativex[®]) reguliert über das ECS verschiedene Neurotransmittersysteme und wird in der Behandlung der Spastik bei MS-Patienten eingesetzt, deren bisherige Medikation nicht zu einer ausreichenden Symptomkontrolle führt. Bei der Therapie mit Sativex[®] handelt es sich um eine Zusatztherapie, unter der die individuelle Vormedikation fortgeführt wird. Der Wirkmechanismus von Sativex[®] unterscheidet sich von den Wirkmechanismen anderer Wirkstoffe von Arzneimitteln, die zur Behandlung der Spastik bei MS eingesetzt werden (Tabelle 2-3). Sativex[®] ist unter den antispastisch wirkenden Arzneimitteln, die zur Behandlung der MS zugelassen sind, der erste und bisher einzige Modulator des ECS. Es ist darüber hinaus das einzige Fertigarzneimittel mit einer Fixkombination aus THC und CBD, das in Deutschland zugelassen ist.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„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.“ [21]	nein	BfArM-Zulassung: 18.05.2011 ²	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Im März 2017 wurde die Verordnungsfähigkeit von Cannabisblüten und -extrakte erweitert (§ 31 Abs. 6 SGB V). Versicherte schwerkranke Patienten haben nun ein Recht auf Versorgung „mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität und auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon“, wenn keine allgemein anerkannte, dem „medizinischen Standard entsprechende Leistung“ [45] zur Verfügung steht und „eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht“ [45]. Damit ist eine Anwendung von Sativex[®] auch bei anderen Indikationen als der in Tabelle 2-4 angegebenen (Off-Label), grundsätzlich möglich. Die vorliegende Nutzenbewertung beschränkt sich auf die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS (zugelassenes Anwendungsgebiet).

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Sativex[®] mit Stand März 2015 entnommen [21].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den

² Die Zulassung im Vereinigten Königreich („United Kingdom“, UK) erfolgte am 16. Juni 2010.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die für das Anwendungsgebiet empfohlenen Arzneimittel wurden der deutschen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie entnommen [25, 26] und die zugelassenen Anwendungsgebiete mit den jeweiligen Fachinformationen (www.fachinfo.de oder AMIS-Datenbank) abgeglichen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Sativex[®] herangezogen [21]. Die Beschreibung der Wirkmechanismen der weiteren Arzneimittel im Anwendungsgebiet erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. (2001): Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*; 134:845-52.
2. Russo E, Guy GW (2006): A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses*; 66:234-46.
3. Grotenhermen F, Müller-Vahl K (2012): The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Ärzteblatt international*; 109:495-501.
4. Hoffman AF, Lupica CR (2000): Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*; 20:2470-9.
5. Pertwee RG (2009): Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *British Journal of Pharmacology*; 156:397-411.
6. Cabral GA, Griffin-Thomas L (2010 (Epub ahead of print 2009)): Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert Reviews in Molecular Medicine*; 11:e3.
7. Gui H, Sun Y, Luo ZM, Su DF, Dai SM, Liu X (2013): Cannabinoid receptor 2 protects against acute experimental sepsis in mice. *Mediators of Inflammation*; 2013:741303.
8. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R (2016): Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*; 9(1):9-30.
9. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R (2009): Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*; 30:515-27.
10. Di Marzo V (2011): Endocannabinoid pathways and their role in multiple sclerosis-related muscular dysfunction. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 11:9-14.
11. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, et al. (2001 [Epub ahead of print 2000]): Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J*; 15:300-2.
12. Hilliard A, Stott C, Wright S, Guy G, Pryce G, Al-Izki S, et al. (2012): Evaluation of the Effects of Sativex (THC BDS: CBD BDS) on Inhibition of Spasticity in a Chronic Relapsing Experimental Allergic Autoimmune Encephalomyelitis: A Model of Multiple Sclerosis. *ISRN Neurology*; 2012:802649.
13. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P (2010): Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*; 16:707-14.
14. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. (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. *European Journal of Neurology*; 18:1122-31.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK (2014): Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *European Neurology*; 71(5-6):271-9.
16. Patti F, Messina S, Solaro C, Amato MP, Bergamaschi R, Bonavita S, et al. (2016): Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 87(9):944-51.
17. Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, et al. (2016): An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex((R)) (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Therapeutics and Clinical Risk Management*; 12:1667-75.
18. Vermersch P, Trojano M (2016): Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis-Related Resistant Spasticity in Daily Practice. *European Neurology*; 76(5-6):216-26.
19. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL (2004): Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*; 10:589-95.
20. Zettl UK, Henze T, Essner U, Flachenecker P (2014 (Epub ahead of print 2013)): Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I). *The European Journal of Health Economics*; 15(9):953-66.
21. Almirall Hermal GmbH (2010): Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Beard S, Hunn A, Wight J (2003): Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technology Assessment*; 7:iii, ix-x, 1-111.
23. Skierlo S, Rommer PS, Zettl UK (2016): Symptomatic treatment in multiple sclerosis-interim analysis of a nationwide registry. *Acta Neurologica Scandinavica*; 135(4):394-9.
24. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. (2018):ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*; 25(2):215-37.
25. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Therapie des spastischen Syndroms. [Zugriff: 29.01.2018]. URL: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-078l_S1_Spastisches_Syndrom_Therapie_2012_verlaengert.pdf.
26. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2014): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. [Zugriff: 29.01.2018]. URL: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf.
27. Novartis Pharma (2003): Lioresal®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Teva GmbH (2007): Tizanidin-Teva® 2/4 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2015 [Zugriff: 02.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-022 - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination: Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol) [VERTRAULICH].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013): Tetrazepam Verfahren nach Artikel 107i; 72. Routinesitzung 29. Mai 2013 [Zugriff: 29.01.2018]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/72Sitzung/pkt-3-2.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
31. Sanofi (2013): Rote Hand Brief: Ruhen der Zulassung aller aller Tetrazepam-haltiger Arzneimittel (z. B. MUSARIL®-Filmtabletten) zum 1.8.2013. [Zugriff: 29.01.2018]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130624.pdf>.
32. Hexal (2007 (Stand: Mai 2015)): Tolperison HEXAL® 50 mg, Filmtabletten. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/06/30/2161746/O37d807f536b54e1a9bb6e319fcd44ca1.pdf>.
33. ALIUD PHARMA GmbH, Hexal AG, Mylan dura GmbH, Orion Pharma GmbH, STADAPharm GmbH (2013): Rote Hand Brief; Einschränkung der Indikation für Tolperison-haltige Produkte und das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen. [Zugriff: 29.01.2018]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-tolperison.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
34. Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, et al. (2017): Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 - Gangstörung und Spastik. Nervenarzt; 88(12):1428-34.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Zusammenfassende Dokumentation zum 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. [Zugriff: 09.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2666/2014-01-23_AM-RL-VI_Gabapentin_ZD.pdf.
36. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV (2006): Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. European Neurology; 56:78-105.
37. IPSEN Pharma (2002 (2012)): Dysport 300 Einheiten/500 Einheiten Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 19.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Novartis Pharma (1999): Lioresal® Intrathecal 10mg/20ml Infusionslösung/ - 10mg/5ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Novartis Pharma (1985): Sirdalud®; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Norgine GmbH (1977): Dantamacrin 25 mg/50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sorensen P, Thompson AJ, et al. (2016): Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. Multiple Sclerosis; 22(11):1386-96.
42. Günther J, Berlitt P (2017): Mittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose. In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 561 - 75.
43. ratiopharm GmbH (2003): Gabapentin-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 29.01.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

44. Shakespeare DT, Boggild M, Young C (2003): Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev:CD001332.
45. Bundesregierung (2017): Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 06. März 2017. [Zugriff: 20.10.2017]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s0403.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s0403.pdf%27%5D_1508497426924.