

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

GW Pharma (International) B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.05.2021

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 | 7 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 7 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 8 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 9 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 9 |

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 7 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AED | <i>Antiepileptic Drug</i> (Antikonvulsivum) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BtMG | Betäubungsmittelgesetz |
| CBD | Cannabidiol |
| CB-Rezeptor | Cannabinoid-Rezeptor |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DS | Dravet-Syndrom |
| ECS | Endocannabinoid-System |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| ENT-1 | <i>Equilibrative nucleoside transporter 1</i> |
| GABA | <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> (γ -Aminobuttersäure) |
| ICD | <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> |
| LGS | Lennox-Gastaut-Syndrom |
| MEA | Multi-Elektroden-Arrays |
| MHD | 10-OH-Oxcarbazepin |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| nmol | Nanomol |
| PEMA | Phenylethylmalonamid |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SCN1A | <i>Sodium channel protein type 1 subunit alpha</i> |
| SMEI | Schwere Infantile Myoklonusepilepsie (Dravet-Syndrom) |
| SmPC | <i>Summary of Product Characteristics</i> |
| THC | Delta-9-Tetrahydrocannabinol |
| TRPV1 | <i>Transient receptor potential vanilloid 1</i> |
| TSC | Tuberöse Sklerose Komplex, auch: Tuberöse Sklerose |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

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 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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: | Cannabidiol |
| Handelsname: | Epidyolex [®] |
| ATC-Code: | N03AX24 |

Hinweis: Im Dossier wird durchgängig der Handelsname Epidyolex[®] verwendet: Die hoch gereinigte pharmazeutische Formulierung enthält als aktiven Inhaltsstoff >98 % Cannabidiol, 1,5 % andere Cannabinoide und weniger als 0,1 % Delta-9-Tetrahydrocannabinol.

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 |
|---------------------------|------------------|------------|---------------------|
| 15609907 | EU/1/19/1389/001 | 100 mg/ml | 100 ml orale Lösung |

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.

Wie bei vielen antiepileptischen Medikamenten ist der genaue Wirkungsmechanismus von Epidyolex mit dem Wirkstoff Cannabidiol (CBD) bislang ungeklärt. In präklinische Studien zeigt Epidyolex einen neuartigen multimodalen Wirkmechanismus der auf eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanäle wirken könnte, ohne die für andere Antiepileptika typischen Wirkungen auf Natriumkanäle zu zeigen.[1, 2]

Bei Labormodellen reduziert Epidyolex die neuronale Erregbarkeit sowie Entzündungsprozesse durch die Modulation intrazellulären Kalziums über den GPR55 Rezeptor, Aktivierung und rasche Desensibilisierung von TRPV1 Ionenkanälen und Modulierung des Adenosin-Signalwegs durch die Inhibition des ENT-1 Transporters.[3-5]

Der antikonvulsive Effekt von Epidyolex könnte auch durch die Inhibition der Adenosin-Wiederaufnahme und Modulierung der intrazellulären Kalziumkonzentration bewirkt werden.[6, 7] Obwohl Epidyolex zu der molekularen Klasse der Cannabinoide gehört, hat es in klinisch relevanten Konzentrationen keine aktivierende oder inhibierende Wirkung auf die CB1- und CB2-Rezeptoren.[3, 8] Epidyolex enthält lediglich Spuren von THC in einer Konzentration von 0,1 %.

Die Gabe von Epidyolex allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika reduzierte die epileptischen Anfälle in einer Reihe von Tiermodellen. Die antiepileptische Wirkung von Epidyolex wurde in einer Reihe von Tiermodellen *in vitro* und *in vivo* untersucht. *In vitro* wurden die 4-Aminopyridin (4-AP) und Magnesium (MG²⁺) freien Modelle epileptiformer Aktivität benutzt, um den Effekt von Epidyolex auf Rattenhippocampuschnitte mittels eines Multi-Elektroden-Arrays (MEA) zu untersuchen.

In vivo wurden elektrisch, audiogenisch oder chemisch induzierte Epilepsiemodelle in Ratten und Mäusen benutzt. Mäuse wurden im maximalen Elektroschock bzw. im audiogenen Modell akuter generalisierter Epilepsie vor und nach intraperitonealer Gabe von Epidyolex untersucht. Epidyolex wurde auch bei Pentylenetetrazol-induzierten, generalisierten epileptischen Anfällen oder partiellen Anfällen untersucht, die durch Pilocarpin oder Penizillin ausgelöst wurden. In allen Fällen erzielte reines Epidyolex einen signifikanten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Effekt. Der antiepileptische Effekt zeigte sich auch in Kombination mit anderen Antiepileptika in den beschriebenen Modellen chemisch induzierter partieller oder generalisierter Epilepsie. Epidyolex konnte auch das Überleben und Wohlergehen des *SCN1A*^{-/-} Mausmodells verbessern, dessen Phänotyp mit Dravet-Syndrom assoziiert ist.[3]

Zusammenfassend kann man sagen, dass Epidyolex seine antikonvulsive Wirkung nicht durch Wechselwirkungen mit Cannabinoidrezeptoren ausübt. Cannabidiol reduziert die neuronale Übererregbarkeit mittels der Modulation von intrazellulärem Kalzium über den G Protein gekoppelten Rezeptor 55 (GPR55) und der transienten Rezeptor Potential Kationenkanäle der Unterfamilie V1 (TRPV1) sowie der Modulation der Adenosin vermittelten Signalgebung durch Hemmung der intrazellulären Aufnahme von Adenosin über den equilibrativen Nucleosidtransporter 1 (ENT1).[3]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 |
|---|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet. | ja | 16.04.2021 | C |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Jeweils Hervorhebung im Wortlaut des gesamten Anwendungsgebiets von Epidyolex. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. SmPC von Epidyolex entnommen.[3]

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 2-4 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 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| <u>Dravet-Syndrom:</u> „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“ | 19.09.2019 |
| <u>Lennox-Gastaut-Syndrom:</u> „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“ | 19.09.2019 |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. SmPC von Epidyolex entnommen.[3]

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.

Abschnitt 2.1

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der SmPC bzw. Fachinformation von Epidyolex entnommen.[3]

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Epidyolex entstammt neben der SmPC [3] den bei der Europäischen Zulassungsbehörde eingereichten, einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften. Ergänzt wurden diese Quellen durch eine unstrukturierte Handsuche in Medline (PubMed; letzter Zugriff: 22.03.2021). Angaben zum Wirkmechanismus anderer Medikamente entstammen den jeweiligen Fachinformationen (www.fachinfo.de; letzter Zugriff: 22.03.2021).[9-13] Ergänzt wurde durch Suche auf den Internet-Seiten des jeweiligen Herstellers.

Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der SmPC bzw. Fachinformation von Epidyolex.[3]

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. Gray RA, Stott CG, Jones NA, Wright S. The Effect of Cannabidiol on Human CNS-Expressed Voltage-Gated Sodium Channels (P1.228). Neurology. 2017;88(16 Supplement).
2. Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, Knupp KG. Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome. Current treatment options in neurology. 2018 Oct 13;20(12):52.Epub 2018/10/14.
3. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation Epidyolex [online]. 4.2021. [Aufgerufen am 26.04.2021].

URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.

4. Whalley BJ, Bazet M, Rosenberg E, Tsien R. A role of GPR55 in the antiepileptic properties of cannabidiol (CBD) (P2.277). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
5. Whalley BJ, Gray RA, Stott CG, Jones NA. Antiseizure properties of cannabidiol (CBD) are attenuated in the absence of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors (S53.004). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
6. French JA, Koepp M, Naegelin Y, Vigeveno F, Auvin S, Rho JM, et al. Clinical studies and anti-inflammatory mechanisms of treatments. *Epilepsia*. 2017 Jul;58 Suppl 3:69-82. Epub 2017/07/05.
7. Ryan D, Drysdale AJ, Lafourcade C, Pertwee RG, Platt B. Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009 Feb 18;29(7):2053-63. Epub 2009/02/21.
8. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazet M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2015 Oct;12(4):699-730. Epub 2015/08/13.
9. Desitin. Fachinformation Lamotrigin Desitin® 100 mg Tabletten [online]. 1.2021. [Aufgerufen am 29.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010760>.
10. ratiopharm GmbH. Fachinformation Topiramamat [online]. 8.2020. [Aufgerufen am 29.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011914>.
11. Aliud Pharma. Fachinformation Zonisamid [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 29.03.2021]. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/zonisamid25mg-50mg-100mghartkapseln.pdf>.
12. Eisai. Inovelon (Rufinamid) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 5.2020. [Aufgerufen am 29.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010326>.
13. UCB Pharma S.A. Vimpat (Lacosamid) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 8.2019. [Aufgerufen am 29.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012885>.