

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

Jazz Pharmaceuticals

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.11.2023

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der wichtigsten bekannten Wirkmechanismen von CBD gegen Krampfanfälle.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure
ASM	Anfallssuppressives Medikament
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca ²⁺	Calciumion
CB1	Cannabinoid-Rezeptor 1
CB2	Cannabinoid-Rezeptor 2
CBD	Cannabidiol
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DS	Dravet-Syndrom
EMA	European Medicines Agency
ENT-1	Äquibrativer Nukleosidtransporter 1
ER	Endoplasmatisches Retikulum
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPR55	G-Protein gekoppelter Rezeptor 55
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LPI	Lysophosphatidylinositol
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
Na ⁺	Natriumion
PTZ	Pentylentetrazol
PZN	Pharmazentralnummer
SV2	Synaptisches Vesikel-Protein 2
THC	Δ 9-Tetrahydrocannabinol
TRPV1	Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V Subtyp 1 (Transient receptor potential vanilloid 1)
TSC	Tuberöse Sklerose (Tuberous sclerosis complex)
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:	Cannabidiol
Handelsname:	Epidyolex®
ATC-Code:	N03AX24

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
18372222	EU/1/19/1389/002	100 mg/ml	3x100 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.

Einleitung

Epidyolex[®] besteht zu >99 % aus hoch aufgereinigtem Cannabidiol (CBD) (<0,10% Δ^9 -Tetrahydrocannabinol [THC]) [1]. CBD ist ein nicht-psychoaktiver Pflanzenstoff der Hanfpflanze *Cannabis sativa L* [2]. Präklinische Studien an Synapsen zeigen, dass CBD die epileptiforme Aktivität reduziert, indem es direkt auf neuronale Rezeptoren und synaptische Ionenkanäle wirkt [3]. Klinische Studien und die tägliche Praxis haben eine Verringerung der Anfallshäufigkeit bei Patienten bestätigt [4-12].

Epidyolex[®] wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Außerdem wird Epidyolex[®] als Zusatztherapie von Krampfanfällen in Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet [13]. Bei diesen Erkrankungen handelt es sich um seltene und schwere Formen der Epilepsie, bei denen fokale und generalisierte Krampfanfälle verschiedener Anfallsformen in großer Häufigkeit auftreten [14], die zudem meist therapieresistent sind. Von DS-, LGS- und TSC-Patienten ist bekannt, dass die Behandlung, sowohl mit spezifisch für die Indikation zugelassenen als auch für die Anfallssymptomatik zugelassenen anfallssuppressiven Medikamenten (ASM), nicht zu einer ausreichenden Anfallskontrolle führt, obwohl die meisten Patienten mit einer Polytherapie behandelt werden [15-17]. Im Rahmen des klinischen Studienprogramms der Phase 3-Studien GWPCARE zu Epidyolex[®] wies die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (bei LGS per Einschlusskriterium alle Patienten) bei Studieneintritt, entsprechend der Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE), eine Pharmakoresistenz auf [18]. Die Patienten sind u. a. durch die Häufigkeit der Krampfanfälle stark belastet, weisen eine eingeschränkte Lebensqualität auf und zeigen eine erhöhte Mortalität. Die Erkrankungen sind meist mit geistiger Behinderung und eingeschränkten Aktivitäten des täglichen Lebens sowie anderen stark beeinträchtigenden Komorbiditäten verknüpft und beginnen bereits im frühen Kindesalter [19]. Bei diesen Erkrankungen ist der Bedarf einer zusätzlichen Behandlung der epileptischen Krampfanfälle durch neue ASM nicht ausreichend gedeckt. Die Zusatztherapie mit Epidyolex[®], die am 19.09.2019 für die Anwendungsgebiete DS und LGS, und am 16.04.2021 für das Anwendungsgebiet TSC

zugelassen worden ist, bedeutet insofern eine deutliche Verbesserung für die Patienten [13]. Epidyolex[®] ist das erste von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassene ASM mit dem Wirkstoff CBD, welches in-vitro und in-vivo anfallssuppressive Effekte zeigt [20]. In Studien mit LGS-Patienten, mit DS-Patienten und auch mit TSC-Patienten konnte die Anzahl der Krampfanfälle reduziert werden, wenn CBD als Zusatztherapie zu verschiedenen ASM verabreicht wird [5, 11, 12, 21-24]. Basierend auf den klinischen Studien hat der G-BA in der frühen Nutzenbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen von Epidyolex[®] in den Indikationen DS und LGS beschlossen [25, 26].

Molekularer Wirkmechanismus von CBD

Es werden multimodale Wirkmechanismen im Zentralnervensystem (ZNS) für CBD angenommen [3, 27]. Anders als das strukturell verwandte THC ist CBD kein Agonist der Cannabinoid-Rezeptoren CB1 (ZNS) und CB2 (Immunsystem) und somit nicht psychoaktiv wirksam [28].

Potentielle Zielmoleküle von CBD umfassen Ionenkanäle, Transporter, Transmembran-Signalmoleküle, sowie Leberenzyme [29]. Derzeit geht man davon aus, dass CBD primär durch die Modulation des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels und die Hemmung der Wiederaufnahme von Adenosin anfallssuppressiv wirksam ist (siehe Abbildung 2-1) [30, 31]. CBD verfügt über einzigartige Wirkmechanismen, die sich von denen anderer ASM unterscheiden: es inhibiert den intrazellulären Ca^{2+} -Einfluss durch die Hemmung von GPR55 (G-Protein gekoppelter Rezeptor 55) und von TRPV1 (Transienten Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V, Subtyp 1) und ferner inhibiert es die Aufnahme von Adenosin über den äquibrativen Nucleosidtransporter 1 (ENT-1) [30, 32].

GPR55

GPR55 ist ein Transmembranrezeptor und vermittelt nach Aktivierung durch einen endogenen Agonisten die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern, was zu einer Absenkung der Erregungsschwelle führt [33]. Für die Interaktion von GPR55 mit dem endogenen Agonisten Lysophosphatidylinositol (LPI) wurde ein pro-exzitatorischer Feedback-Loop nachgewiesen. Dabei wird in epileptischem Gewebe LPI freigesetzt, welches über die Wirkung am GPR55-Rezeptor die Hyperexzitabilität weiter erhöht. Der LPI-GPR55-Signalweg steuert das exzitatorische-inhibitorische Verhältnis im Hippocampus durch die Regulation der intrazellulären Ca^{2+} -Spiegel [3, 34]. Dabei ist der Ca^{2+} -Fluss innerhalb der Neuronen bedeutend für die Übertragung von elektrischen Signalen und eine übermäßige Aktivität kann ursächlich für epileptische Anfälle sein [3, 34].

Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass CBD dosisabhängig die durch Pentylentetrazol (PTZ) induzierten tonisch-klonischen Anfälle reduzieren konnte. Die Deletion des GPR55-Gens in Knockout-Mäusen verringerte den protektiven Effekt und zeigt die Wirkweise von CBD als Antagonist des G-Protein gekoppelten Rezeptors GPR55 (siehe Abbildung 2-1) [35].

TRPV1

Eine weitere Zielstruktur von CBD ist TRPV1 (siehe Abbildung 2-1), ein nicht-selektiver Kationenkanal mit einer hohen Ca^{2+} -Permeabilität. Als TRPV1-Agonist induziert CBD eine schnelle Desensibilisierung der Rezeptoren. Der sich daraus ergebende Rückgang des Ca^{2+} -Einstroms verringert die Neurotransmission und in der Folge die Ausprägung von Krampfanfällen. Auch dieser Wirkmechanismus wird durch Untersuchungen an Knockout-Mäusen gestützt, in denen die Deletion des TRPV1-Gens die anfallssuppressive Wirkung von CBD reduzierte [3, 36].

ENT-1

Adenosin spielt eine wichtige Rolle bei der neuronalen Erregbarkeit. Im ZNS sind vor allem die Adenosinrezeptor-Subtypen A_1 , A_{2a} und A_3 zu finden, deren Aktivierung durch extrazelluläres Adenosin zu einer Erhöhung der Erregungsschwelle und zum Sistieren von Anfällen führt [32, 37]. Die anfallssuppressive Wirkung von CBD in der Reduktion der neuronalen Hyperaktivität wird anteilig durch den Einfluss im Adenosin-Signalweg vermutet (siehe Abbildung 2-1) [32]. CBD blockiert den Nukleosid-Transporter ENT-1 und hemmt somit die Aufnahme von Adenosin, wodurch die extrazelluläre Adenosinkonzentration erhöht und die neuronale Übererregbarkeit verringert wird [32, 38].

CYP

CBD ist ein potenter Inhibitor von CYP3A4 (Cytochrom P450 3A4) und CYP2C19 (Cytochrom P450 2C19), infolgedessen die Pharmakokinetik von Begleitmedikamenten beeinflusst wird, die von diesen Enzymen metabolisiert werden. So führt die Co-Administration von CBD und Clobazam bei Patienten mit Epilepsie sowohl zu einem erhöhten Spiegel von N-Desmethyloclobazam, dem aktiven Metaboliten von Clobazam, als auch zu einer erhöhten Exposition gegenüber 7-OH-CBD [13, 39, 40]. Unabhängig von diesem bidirektionalen pharmakokinetischen Effekt wurde für die Kombination von CBD und Clobazam auch ein additiver pharmakodynamischer Effekt nachgewiesen [41, 42].

Weitere molekulare Wirkansätze der multimodalen anfallssuppressiven Wirkung von CBD befinden sich derzeit in der Erforschung. Dazu gehören der Einfluss auf die Neuroinflammation [43, 44], den Serotonin-Signalweg [3] sowie auf den mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)-Signalweg [45].

Im Praxisalltag der DS-, LGS- und TSC-Patienten zeigt sich, dass die Behandlung mit den gängigen ASM nicht zu einer ausreichenden Anfallskontrolle führen, obwohl die meisten Patienten mit einer Polytherapie behandelt werden. Der multimodale, einzigartige Wirkmechanismus von Epidyolex[®] stellt einen Mehrwert des Arzneimittels gegenüber anderen anfallssuppressiven Medikamenten dar. Seit 2019 ist Epidyolex[®] daher eine etablierte weitere wirksame therapeutische Option für bis dato therapieresistente Patienten mit DS, LGS und TSC.

Wirkmechanismen von ASM

Patienten mit DS, LGS und TSC-assoziiierter Epilepsie werden im Krankheitsverlauf mit zahlreichen ASM behandelt, in dem Versuch, Krampfanfälle zu kontrollieren. Wie in aktuellen internationalen Leitlinien empfohlen, werden die ASM patientenindividuell ausgewählt und sie werden hinzugefügt, ersetzt oder die Dosis wird angepasst, um die Anfallshäufigkeit bei den betroffenen Patienten zu reduzieren [46, 47]. Die meisten Patienten sind allerdings pharmakoresistent, so dass alternative, zusätzliche Ansatzpunkte notwendig sind. So kann die Behandlung aus einem oder mehreren ASM aus einer Reihe derzeit verfügbarer ASM bestehen, von denen viele keine spezifische Zulassung für DS-, LGS- oder TSC-assoziierte Epilepsie haben. Dabei sollte die Therapie ASM umfassen, die aus verschiedenen Wirkklassen stammen, um sich in ihrer Wirkung zu ergänzen [48].

Allgemein zielen ASM darauf ab, die abnorme neuronale Entladung, welche sich bei epileptischen Anfällen ereignet, zu hemmen. Die ASM können basierend auf dem Wirkmechanismus in sechs große Gruppen eingeteilt werden [28]:

1. Verstärkung der GABA (Gamma-Aminobuttersäure)-vermittelten inhibitorischen Neurotransmission (z. B. Valproat, Clobazam, Topiramamat, Phenobarbital, Clonazepam, Felbamat, Stiripentol, Cenobamat);
2. Modulation von spannungsgesteuerten Natriumkanälen (z. B. Lamotrigin, Valproat, Topiramamat, Rufinamid, Zonisamid, Felbamat, Cenobamat)
3. Modulation von spannungsgesteuerten Calciumkanälen (Zonisamid, Ethosuximid, Gabapentin);
4. AMPA-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Perampanel);
5. SV2-Protein-Modulatoren (z. B. Levetiracetam, Brivaracetam);
6. ASM mit alternativen Wirkmechanismen (z. B. Cannabidiol, Fenfluramin)

Einige der ASM, darunter Felbamat, Rufinamid, Topiramamat, Valproat/ Valproinsäure und Zonisamid, zeichnen sich durch multiple Wirkmechanismen aus und finden sich daher in mehreren Wirkklassen wieder.

Fazit

In der Gesamtschau ist Epidyolex® das einzige von der EMA zugelassene ASM mit dem Wirkstoff CBD, welcher in-vitro und in-vivo anfallssuppressive Effekte zeigt. Epidyolex® ist für Patienten ab zwei Jahren für die adjuvante Therapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit LGS und DS zusammen mit Clobazam und als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC indiziert [13].

Epidyolex® ist eine etablierte Behandlungsoption für DS-, LGS- und TSC-Patienten [4, 6] und trägt zu einer signifikanten Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit und einem verbesserten Wohlbefinden bei [4, 6, 8]. Aus diesem Grund wurde es in der Nutzenbewertung des G-BA von 2021 mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in den Indikationen DS und LGS bewertet [25, 26].

Es ist anzunehmen, dass die oben beschriebenen multimodalen Wirkmechanismen von CBD wie die Modulation des intrazellulären Calciums sowie des extrazellulären Adenosins zur Reduzierung der Krampfanfallshäufigkeit beitragen [34, 49]. Ein Erklärungsansatz für die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Epidyolex® und Clobazam sind die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen von Epidyolex® und Clobazam [35, 42]. So stellt die Kombinationstherapie aus Epidyolex® und Clobazam eine neue hochwirksame Therapiemöglichkeit für behandlungsresistente Epilepsiepatienten mit DS und LGS dar, die zuvor nicht auf alternative Therapieoptionen angesprochen haben. Auch für die TSC-Patienten stellt Epidyolex® eine neue, hochwirksame Therapieoption zur Krampfanfallsreduktion dar.

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 Dokuments 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
Dravet-Syndrom „Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem <u>Dravet-Syndrom (DS)</u> in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.“	ja	19.09.2019	A
Lennox-Gastaut-Syndrom „Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem <u>Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)</u> oder dem <u>Dravet-Syndrom (DS)</u> in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.“	ja	19.09.2019	B
Tuberöse Sklerose „Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit <u>Tuberöser Sklerose (TSC)</u> bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.“	ja	16.04.2021	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. <u>Hervorhebung</u> des jeweiligen Anwendungsgebiets im Wortlaut der Fachinformation			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des EPAR entnommen [13].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Entfällt.	Entfällt.

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.

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 allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. Fachinformation von Epidyolex® entnommen [13].

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Epidyolex® entstammen neben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [13] einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften. Diese Quellen wurden durch eine unstrukturierte Handsuche in Medline ermittelt.

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. Billakota, S., Devinsky, O., Marsh, E. Cannabinoid therapy in epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2019; 32(2): 220-226.
2. Schoedel, K. A., Szeto, I., Setnik, B., Sellers, E. M., Levy-Cooperman, N. et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav* 2018; 88: 162-171.
3. Reddy, D. S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Exp Neurol* 2023; 359: 114237.
4. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(21): 2011-2020.
5. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1888-1897.
6. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A. et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(5): 613-621.
7. Devinsky, O., Nabbout, R., Miller, I., Laux, L., Zolnowska, M. et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2019; 60(2): 294-302.
8. Szaflarski, J. P., Devinsky, O., Lopez, M., Park, Y. D., Zentil, P. P. et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia* 2022.
9. Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1085-1096.

10. Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L. et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(3): 270-8.
11. Thiele, E., Marsh, E., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Halford, J. J., Gunning, B. et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2019; 60(3): 419-428.
12. Thiele, E. A., Bebin, E. M., Filloux, F., Kwan, P., Loftus, R. et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2022; 63(2): 426-439.
13. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2023
14. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E. et al. Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommission. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(4): 272-281.
15. Schubert-Bast, S., Wolff, M., Wiemer-Kruel, A., von Spiczak, S., Trollmann, R. et al. Seizure management and prescription patterns of anticonvulsants in Dravet syndrome: A multicenter cohort study from Germany and review of literature. *Epilepsy & Behavior* 2019; 98: 88-95.
16. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2021; 115: 107647.
17. Strzelczyk, A., Grau, J., Bast, T., Bertsche, A., Bettendorf, U. et al. Prescription patterns of antiseizure drugs in tuberous sclerosis complex (TSC)-associated epilepsy: a multicenter cohort study from Germany and review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14(6): 749-760.
18. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-77.
19. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512-521.

20. Raucci, U., Pietrafusa, N., Paolino, M. C., Di Nardo, G., Villa, M. P. et al. Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. *Front Pharmacol* 2020; 11: 586110.
21. Brigo, F., Jones, K., Eltze, C., Matricardi, S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 4(4): CD003277.
22. Patel, A. D., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Chin, R. F., Gil-Nagel, A., Gunning, B. et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62(9): 2228-2239.
23. Scheffer, I. E., Halford, J. J., Miller, I., Nabbout, R., Sanchez-Carpintero, R. et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62(10): 2505-2517.
24. Pesantez Rios, G., Armijos Acurio, L., Jimbo Sotomayor, R., Cueva, V., Pesantez Rios, X. et al. A Pilot Study on the Use of Low Doses of CBD to Control Seizures in Rare and Severe Forms of Drug-Resistant Epilepsy. *Life (Basel)* 2022; 12(12).
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2021
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2021
27. Ozarowski, M., Karpinski, T. M., Zielinska, A., Souto, E. B., Wielgus, K. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9).
28. Sills, G. J., Rogawski, M. A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology* 2020; 168: 107966.

29. Ibeas Bih, C., Chen, T., Nunn, A. V. W., Bazelot, M., Dallas, M. et al. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* 2015; 12(4): 699-730.
30. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR - Public assessment report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2019
31. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs* 2022; 36(3): 217-237.
32. Gray, R. A., Whalley, B. J. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord* 2020; 22(S1): 10-15.
33. Lauckner, J. E., Jensen, J. B., Chen, H. Y., Lu, H. C., Hille, B. et al. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(7): 2699-704.
34. Sylantsev, S., Jensen, T. P., Ross, R. A., Rusakov, D. A. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(13): 5193-8.
35. Rosenberg, E. C., Chamberland, S., Bazelot, M., Nebet, E. R., Wang, X. et al. Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity. *Neuron* 2023; 111(8): 1282-1300.e8.
36. Gray, R. A., Stott, C. G., Jones, N. A., Di Marzo, V., Whalley, B. J. Anticonvulsive Properties of Cannabidiol in a Model of Generalized Seizure Are Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Dependent. *Cannabis Cannabinoid Res* 2020; 5(2): 145-149.
37. Fredholm, B. B., Chen, J. F., Cunha, R. A., Svenningsson, P., Vaugeois, J. M. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol* 2005; 63: 191-270.
38. Weltha, L., Reemmer, J., Boison, D. The role of adenosine in epilepsy. *Brain Res Bull* 2019; 151: 46-54.
39. Patsalos, P. N., Szaflarski, J. P., Gidal, B., VanLandingham, K., Critchley, D. et al. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia* 2020; 61(9): 1854-1868.

40. VanLandingham, K. E., Crockett, J., Taylor, L., Morrison, G. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam. *J Clin Pharmacol* 2020; 60(10): 1304-1313.
41. Anderson, L. L., Absalom, N. L., Abelev, S. V., Low, I. K., Doohan, P. T. et al. Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia* 2019; 60(11): 2224-2234.
42. Rana, R. R., Rajasekaran, K., Knappertz, V., Gray, R. A. Pharmacodynamic synergism contributes to the antiseizure action of cannabidiol and clobazam. *Exp Neurol* 2023; 360: 114286.
43. Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Bátkai, S., Haskó, G., Liaudet, L. et al. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2007; 293(1): H610-H619.
44. Castillo, A., Tolón, M. R., Fernández-Ruiz, J., Romero, J., Martínez-Orgado, J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic–ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. *Neurobiology of Disease* 2010; 37(2): 434-440.
45. Lima, I. V. A., Bellozi, P. M. Q., Batista, E. M., Vilela, L. R., Brandao, I. L. et al. Cannabidiol anticonvulsant effect is mediated by the PI3Kgamma pathway. *Neuropharmacology* 2020; 176: 108156.
46. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2021
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2022
48. Giussani, G., Beghi, E. Does mechanism of drug action matter to inform rational polytherapy in epilepsy? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013; 12(3): 426-35.
49. Ruffolo, G., Cifelli, P., Roseti, C., Thom, M., van Vliet, E. A. et al. A novel GABAergic dysfunction in human Dravet syndrome. *Epilepsia* 2018; 59(11): 2106-2117.