

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*THC/CBD (Sativex<sup>®</sup>) Spray zur Anwendung in der  
Mundhöhle)*

Almirall Hermal GmbH

### **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.12.2011

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                 | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                               | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                | <b>4</b> |
| <b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>                | <b>5</b> |
| 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 .....                          | 9        |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 9        |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 9        |
| 2.2.3 Zulassungsstatus international.....                        | 10       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 12       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 13       |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 5            |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende<br>Arzneimittel.....          | 6            |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                          | 9            |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden<br>Arzneimittels ..... | 10           |
| Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....   | 11           |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                             |
| BtMG             | Betäubungsmittelgesetz   |
| CBD              | Cannabidiol  |
| CB-Rezeptor      | Cannabinoid Rezeptor   |
| CREAE            | chronisch rezidivierende experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis |
| DGN              | Deutsche Gesellschaft für Neurologie                                 |
| ECS              | Endocannabinoid-System   |
| GABA             | Gamma-Aminobutyric Acid ( $\gamma$ -Aminobuttersäure)                |
| IC50             | mittlere inhibitorische Konzentration                                |
| MS               | Multiple Sklerose  |
| nmol             | Nanomol  |
| NOC              | Notice of Compliance   |
| NOC/c            | Notice of Compliance with conditions                                 |
| PZN              | Pharmazentralnummer  |
| SmPC             | Summary of Product Characteristics                                   |
| THC              | Delta-9-Tetrahydrocannabinol   |
| 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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Wirkstoff:</b>  | Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) |
| <b>Markenname:</b> | Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle            |
| <b>ATC-Code:</b>   | N02BG10  |

Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanze) war bis jetzt unter der Anlage I des BtMG (nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel) gelistet. Im Zuge der neuesten medizinischen Forschung ist es erforderlich, Cannabis in Fertigarzneimitteln für Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern zugänglich zu machen. Zur Errichtung der Verschreibungsfähigkeit von Fertigarzneimitteln mit Cannabis-Extrakt als Wirkstoff ist deshalb eine teilweise Umstufung der Position "Cannabis(Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanze) – nur in Zubereitungen, die als Fertigarzneimittel zugelassen sind“ in die Anlagen III des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) durch Rechtsverordnung nach § 1 Absatz 1 BtMG erforderlich gewesen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zur Verschreibung von Cannabis-basierten Fertigarzneimitteln ist ein Betäubungsmittelrezept notwendig.

*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   |
|---------------------------|------------------|---|---|
| 2258004                   | 83727.00.00      | 100 Mikroliter Spray (entsprechend einem Sprühstoß) enthalten: 2,7 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 2,5 mg Cannabidiol (CBD). 100 Mikroliter Spray (entsprechen einem Sprühstoß) enthalten ebenfalls bis zu 0,04 g Alkohol | Packungsgröße: 3x10 ml.<br>Die Packung mit 30 ml ermöglicht nach der Vorbereitung bis zu 270 Betätigungen (Sprühstöße) von 100 Mikrolitern. |

### 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<sup>®</sup> wirkt über eine Stimulation endogener Cannabinoid (CB)-Rezeptoren wie CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub> und über andere Systeme, wie z.B. die Vanilloidrezeptoren. Der Wirkmechanismus wird als „Modulation des Endocannabinoid-Systems“ beschrieben. Cannabinoide regulieren über einen negativen Feedback-Mechanismus die Übertragung unterschiedlicher Neurotransmitter und sind somit an vielen Prozessen im Körper beteiligt.

Die Cannabinoide THC und CBD haben sowohl hemmende als auch erregende Wirkungen auf viele Neurotransmittersysteme (1). THC bindet an die Cannabinoid-Rezeptoren und hat neben analgetischen und antiemetischen Wirkungen auch einen psychotropen Effekt, der den klinischen Gebrauch bisher eingeschränkt hat. Dieser Effekt kann durch den Einsatz von Phytocannabinoiden mit antipsychotroper Wirkung wie CBD verringert werden. CBD weist verschiedene pharmakologische Wirkungen auf. Sie reichen von antipsychotrop, analgetisch, antikonvulsiv, anxiolytisch bis hin zu neuroprotektiv und sind so hochattraktive therapeutische Entitäten für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten wie MS (2).

Die beiden Cannabinoide THC und CBD verhalten sich synergistisch in ihren Wirkungen. So verstärken zum Beispiel die in Sativex<sup>®</sup> enthaltenen Cannabinoide THC und CBD ihre

analgetischen Wirkungen auf die Muskulatur. Weil CBD die (vom Cannabis-Missbrauch) bekannten psychotropen Wirkungen des THC antagonisiert, kann eine höhere Dosis von THC verabreicht werden und somit ein höherer Nutzen der positiven Eigenschaften ermöglicht werden (3). Die bisherigen Wirkmechanismen der anderen antispastischen Arzneimittel sind in vielen Fällen therapeutisch nicht ausreichend und nicht verträglich (4).

In tierexperimentellen Modellen zu Multipler Sklerose (MS) und Spastik führten CB-Rezeptor-Agonisten zu einer Linderung der Steifigkeit der Gliedmaßen und zu einer Verbesserung der Motorik. Diese Wirkung wird durch CB-Antagonisten verhindert. So zeigen CB<sub>1</sub>-Knockout-Mäuse eine schwerere Spastik.

Im CREAE-Mausmodell (chronisch rezidivierende experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis), einem Mausmodell für die menschliche Multiple Sklerose, führte die Behandlung mit Sativex<sup>®</sup> zu einer dosisabhängigen Reduktion der Steifigkeit der hinteren Gliedmaßen, da THC an den CB<sub>1</sub>-Rezeptor bindet und so für eine Reizübertragung in den Synapsen mit Auswirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem sorgt (5).

Sativex<sup>®</sup> zeigt eine Verbesserung der Spastik bei Patienten mit Multipler Sklerose (Steifigkeit, Rigidität), eine verminderte Häufigkeit der Muskelspasmen tagsüber sowie eine Reduzierung schmerzhafter Muskelkrämpfe, die die Schlafqualität stören (6). Andere verfügbare Spastik-Therapien waren in diesen Situationen häufig unwirksam oder wurden schlecht vertragen. Sativex<sup>®</sup> ist eine Option für die 80 % der Patienten, denen im Hinblick auf die Spastik aufgrund von MS medikamentös bis jetzt nicht ausreichend geholfen werden kann (7).

*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.*

Als in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlene Medikamente werden zur Spastiktherapie bei MS unter anderem Baclofen, Tizanidin, Diazepam, Tetrazepam, Clonazepam, Dantrolen und Tolperison auch in Kombinationstherapie, angesehen (8, 9). In Deutschland sind für die Behandlung der Spastik bei MS Baclofen, Tizanidin, Tolperison, Dantrolen und Tetrazepam zugelassen. 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. Gabapentin wird in der Zweitlinientherapie eingesetzt, ist in Deutschland für die Behandlung der Spastik in der Multiplen Sklerose nicht zugelassen, wird aber von der Off-label Kommission des BfArM für diese Indikation empfohlen (10). Bei schwerster Spastik sollte eine kontinuierliche intrathekale Baclofen-applikation über eine Pumpe erfolgen. Zur Behandlung der

ausgeprägten Adduktorenspastik wird Botulinum-Toxin empfohlen, obwohl es nicht für Spastik bei MS in Deutschland zugelassen ist (11).

Da es sich bei den genannten Arzneimitteln um unterschiedliche Arzneimittelgruppen handelt, wird im Folgenden der jeweilige Wirkmechanismus pro oben angeführtem Wirkstoff kurz beispielhaft skizziert.

**Baclofen** (das  $\beta$ -(p-Chlorphenyl)-Derivat der  $\gamma$ -Aminobuttersäure) ist ein zentral wirksames Muskelrelaxans, das am GABA<sub>B</sub>-Rezeptor wirkt. 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 (12).

**Tizanidin** bindet an die  $\alpha$ 2-Adrenorezeptoren im zentralen Nervensystem und aktiviert diese. Diese aktivierten Rezeptoren sind inhibitorisch, d.h. sie führen zur Abschwächung von Nervenimpulsen (13, 14).

**Tetrazepam** besitzt eine mittlere bis hohe Affinität zu zentralen und peripheren Benzodiazepinrezeptoren. Tetrazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Reihe der 1,4-Benzodiazepine mit den Muskeltonus dämpfenden, spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Tetrazepam antikonvulsive Wirkungen indirekt gesteuert über das GABAerge System (15).

**Dantrolen** entkoppelt Reiz und Kontraktion des Skelettmuskels durch Hemmung der Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Es wirkt hier spezifisch, d.h. Dantrolen wirkt an der quergestreiften Muskulatur relaxierend, beeinflusst aber weder die neuro-muskuläre Übertragung noch hat es messbare Wirkung auf die elektrisch erregbare Oberflächenmembran (16).

**Tolperison** ist ein zentral wirksames Muskelrelaxans mit Eigenschaften ähnlich denen von Lokalanästhetika. Es zeigt eine Strukturähnlichkeit mit Lidocain und wirkt wie Lidocain über seine membranstabilisierende Aktivität. Tolperison reduziert dosisabhängig den Einstrom von Natriumionen durch isolierte Nervenmembranen. Außerdem wurde eine inhibitorische Wirkung auf spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle nachgewiesen, was den Schluss zulässt, dass Tolperison zusätzlich zu einem membranstabilisierenden Effekt auch die Freisetzung von Neurotransmittern reduziert (17).

Der Wirkmechanismus von Sativex<sup>®</sup> unterscheidet sich von dem anderer Arzneimittel, die zur Behandlung der Spastik bei MS eingesetzt werden, da es vorwiegend am Endocannabinoid-System wirkt. Dieses konnte bisher therapeutisch nicht durch Fertigarzneimittel beeinflusst werden. Der neue und innovative Kombinationswirkstoff THC:CBD im Verhältnis 1:1 reguliert über das Endocannabinoid-System verschiedene Neurotransmittersysteme und wird

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

u.a. in der Behandlung der Spastik bei MS-Patienten eingesetzt, deren bisherige Medikation nicht ausreichend ist. Bei der Therapie mit Sativex<sup>®</sup> handelt es sich um eine Zusatztherapie, unter der die individuelle Vormedikation fortgeführt wird.

## 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)  | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| Sativex <sup>®</sup> wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. | 18.05.2011                    | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.   |                               |                                   |

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Sativex<sup>®</sup> mit Stand Juni 2011 entnommen (5).

### 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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<br>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der<br>Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet  | —                                |

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.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

| Land       | Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)   | Datum der Zulassungs-erteilung    | Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup> |
|------------|---|-----------------------------------|---|
| Kanada     | Marketing authorization with conditions (NOC/c): SATIVEX may be useful as adjunctive treatment for the symptomatic relief of neuropathic pain in adult patients with multiple sclerosis.<br><br>(Dt: Sativex kann als Zusatzbehandlung zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit neuropathischen Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose (MS) nützlich sein)  | Approved NOC/c:<br>15. April 2005 | kein Bezug  |
|            | Marketing authorization with conditions (NOC/c): SATIVEX may be useful as adjunctive analgesic treatment in adult patients with advanced cancer who experience moderate to severe pain during the highest tolerated dose of strong opioid therapy for persistent background pain.<br><br>(Dt: Sativex kann nützlich sein als zusätzliche analgetische Therapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung, die moderate bis schwere Schmerzen trotz der am höchsten verträglichen Opioid Therapie aufgrund ihrer Dauerschmerzbehandlung haben.   | Approved NOC/c:<br>15. April 2005 | kein Bezug  |
|            | Standard marketing authorization (NOC): SATIVEX is useful as adjunctive treatment for symptomatic relief of spasticity in adult patients with multiple sclerosis (MS) who have not responded adequately to other therapy and who demonstrate meaningful improvement during an initial trial of therapy.<br><br>(Dt: Sativex ist als Zusatzbehandlung von 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, nützlich.) | Approved NOC:<br>12. August 2010  | A   |
| Neuseeland | Sativex is indicated as add-on treatment, for symptom improvement in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis (MS) who have not responded adequately to other anti-spasticity medication and who demonstrate clinically significant improvement in spasticity related symptoms during an initial trial of therapy.<br><br>(Dt: Sativex ist zur Zusatzbehandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik  | 22. Oktober 2010                  | A   |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

|  |  |                |   |
|--|--|----------------|---|
|  | 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, indiziert.)  |                |   |
| <b>EUROPA</b>  |  |                |   |
| Großbritannien   | Die folgende Indikation gilt für alle genannten europäischen Länder:<br><br>Sativex is indicated as treatment for symptom improvement in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis (MS) who have not responded adequately to other anti-spasticity medication and who demonstrate clinically significant improvement in spasticity related symptoms during an initial trial of therapy.<br>(Dt: Sativex ist indiziert zur Symptomverbesserung bei 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.) | 16. Juni 2010  | A |
| Spanien  |  | 27. Juli 2010  |   |
| Tschechien   |  | 06. April 2011 |   |
| Dänemark   |  | 06. Juni 2011  |   |
| a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben. |  |                |   |

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Als Referenzen dienen die Fachinformation aus Kanada, Neuseeland und Großbritannien (18-20). Die britische SmPC (19) dient als einheitliche SmPC für alle europäischen Länder, da Großbritannien im europäischen MRP-Zulassungsverfahren „reference member state“ war (Sativex, procedure No: UK/H/2462/01/E01).

### 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 zugelassenen Arzneimittel wurden den deutschen S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie entnommen (8, 9) und mit den

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Fachinformationen, die auf der Internetseite der Roten Liste heruntergeladen wurden (5), abgeglichen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden das Data Sheet und die Fachinformationen von Sativex<sup>®</sup> herangezogen. Die Beschreibung der Wirkmechanismen der einzelnen Arzneimittel erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen.

Der internationale Zulassungsstatus wurde den Fachinformationen von Sativex<sup>®</sup> der jeweiligen Länder und Firmen entnommen.

## **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Hoffman AF, Lupica CR. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(7):2470-9. Epub 2000/03/24.
2. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in pharmacological sciences*. 2009;30(10):515-27. Epub 2009/09/05.
3. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical hypotheses*. 2006;66(2):234-46. Epub 2005/10/08.
4. Shakespeare D. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Review). *The Cochrane Library*. 2009(1).
5. Almirall Hermal GmbH: Fachinformation Sativex<sup>®</sup> Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Stand: Juni 2011.
6. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex<sup>®</sup>), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011;18(9):1122-31. Epub 2011/03/03.
7. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10(5):589-95. Epub 2004/10/09.
8. DGN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.

9. DGN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Therapie des spastischen Syndroms: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
10. BfArM. Bewertung der Expertengruppe Off-label im Bereich Neurologie / Psychiatrie nach §35b Abs. 3 SGB V zur OFF-LABEL-Indikation von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose. 2011.
11. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. European neurology. 2006;56(2):78-105. Epub 2006/09/13.
12. ratiopharm: Fachinformation Baclofen-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten. Stand: April 2007.
13. Novartis Pharma: Fachinformation Sirdalud<sup>®</sup> (Tizanidinhydrochlorid). Stand: April 2011.
14. Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. Expert opinion on pharmacotherapy. 2008;9(12):2209-15. Epub 2008/08/02.
15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation Musaril<sup>®</sup> (Tetrazepam). Stand: Juni 2011.
16. SpePharm Holding BV: Fachinformation Dantamacrin<sup>®</sup> (Dantrolen). Stand: Januar 2009.
17. STADAPharm: Fachinformation Tolpersion-HCl-STADA<sup>®</sup> Filmtabletten. Stand: Mai 2009.
18. GW Pharma Ltd: Product Monograph <sup>N</sup>Sativex<sup>®</sup>. Stand: August 2010.
19. GW Pharma Ltd.: Summary of Product Characteristics: Sativex Oromucosol Spray. Stand: Mai 2011.
20. Novartis New Zealand Ltd.: Data Sheet Sativex<sup>®</sup> Oromucosal Spray. Stand: April 2011.