

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	10
2.3 Endpunkte.....	22
2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	23
2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	26
2.4 Statistische Methoden	43
2.5 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene	47
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	50
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	50
3.2 Mortalität	53
3.3 Morbidität	53
3.4 Lebensqualität	60
3.5 Sicherheit.....	61
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	65
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cannabidiol (Epidyolex®).....	65
4.2 Design und Methodik der Studie	66
4.3 Mortalität	67
4.4 Morbidität.....	67
4.5 Lebensqualität	71
4.6 Sicherheit.....	71
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	73
Referenzen	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie GWEP1424.....	10
Tabelle 3:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1424.....	15
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in Studie GWEP1424	15
Tabelle 5:	Charakterisierung GWEP1332 Teil B.....	16
Tabelle 6:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1332 Teil B	21
Tabelle 7:	Charakterisierung der Intervention in Studie GWEP1332 Teil B.....	21
Tabelle 8:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B.....	23
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	26
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	26
Tabelle 11:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	37
Tabelle 12:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	39
Tabelle 13:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B	42
Tabelle 14:	Analysepopulation Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform	46
Tabelle 15:	Analysepopulation Studie GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform.....	46
Tabelle 16:	Verzerrungspotential der Studien GWEP1424 und GWEP1332	47
Tabelle 17:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie GWEP1424	48
Tabelle 18:	Allgemeine Angaben Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B.....	50
Tabelle 19:	Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1424 – Sicherheitspopulation	52
Tabelle 20:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (primäre Wirksamkeitsanalyse)	54
Tabelle 21:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Sensitivitätsanalyse).....	55
Tabelle 22:	Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Responderanalysen Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% , Anstieg $> 0\%$) ...	55
Tabelle 23:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen	56
Tabelle 24:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit der Anfälle gesamt" in der Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen	57
Tabelle 25:	Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen	57

Tabelle 26: Ergebnisse für Veränderung des CGIC im Vergleich zu Baseline in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende.....	58
Tabelle 27: Ergebnisse für den CGIC (Responder: Verbesserung) in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende.....	59
Tabelle 28: Ergebnisse für Veränderung des QOLCE im Vergleich zu Baseline in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen.....	60
Tabelle 29: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation).....	62
Tabelle 30: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation).....	63
Tabelle 31: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation).....	64
Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GWEP1424.....	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendarstellung GWEP1424.....	14
Abbildung 2: Studiendarstellung GWEP1332 Teil B	20

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse
CGIC	Caregiver Global Impression of Change
DS	Dravet-Syndrom
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Cannabidiol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cannabidiol zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cannabidiol in seiner Sitzung am 7. Januar 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Oktober 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Januar 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Cannabidiol (Epidyolex®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), die mit Cannabidiol, zusammen mit Clobazam, adjuvant behandelt werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Begründung, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff				
GWEP1332 Teil A und Teil B ¹⁾ (GWPCARE1)	ja	nein	Teil A: nein Teil B: ja	Teil A: nicht FI-konform ²⁾
GWEP1424 ¹⁾ (GWPCARE2)	ja	ja	ja	-
GWEP1415 (GWPCARE5)	nein	nein	nein	Nicht FI-konform ³⁾ , laufend, einarmig, Studienende geplant für Juni 2020
Studien zu externen Kontrollen				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Keine adjuvante Behandlung der Studienintervention; Cannabidiol-Monotherapie in verschiedenen Dosierungen untersucht.

³⁾ In Studie GWEP1415 war eine Dosierung außerhalb der Empfehlung der Fachinformation (bis maximal 20 mg/kg/Tag) möglich. 68,3 % der DS-Sicherheitspopulation der Studie GWEP1415 nahm Cannabidiol zusammen mit Clobazam ein. Die Einnahme von Cannabidiol nach Dosierung gliederte sich für diese Sicherheitspopulation wie folgt: 20 mg/kg/Tag oder weniger: 24,0 %; > 20 bis < 30 mg/kg/Tag: 26,3 %; ≥ 30 mg/kg/Tag: 28,7 %; unbekannt/fehlend: 21,1%. D. h. ca. 76 % der Studienpopulation erhält eine Dosierung außerhalb der Zulassung bzw. die Dosierung ist unbekannt/fehlend [10].

Abkürzungen: DS: Dravet-Syndrom; EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Bei den Studien GWEP1332 (GWPCARE1) und GWEP1424 (GWPCARE2) handelt es sich um die Zulassungsstudien zum Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex®).

Die doppelt verblindete, placebokontrollierte Zulassungsstudie GWEP1332 teilt sich in einen Teil A und einen Teil B auf. In Teil A der Studie wurde die Sicherheit verschiedener Dosierungen einer Cannabidiol-Monotherapie im Vergleich zu Placebo untersucht (Studienarme 1. Cannabidiol 5 mg/kg/Tag, 2. Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, 3. Cannabidiol 20 mg/kg/Tag, 4. Placebo). Dabei wurden Häufigkeit, Art und Schwere von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie die Auswirkungen auf Vitalparameter, körperliche Untersuchungsparameter (einschließlich Gewicht), EKG-Befunde, Laborparameter und Änderungen der Anfallshäufigkeit beurteilt. In Teil B der Studie wurde die Wirksamkeit von Cannabidiol (20 mg/kg/Tag) als Fachinformation (FI)-konforme, adjuvante, anti-epileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf die prozentuale Veränderung in der Häufigkeit krampfhafter Anfälle untersucht.

Die Studie GWEP1415 (GWPCARE5) ist eine einarmige, Open-Label-Extensionsstudie, mit einer geplanten Studiendauer von 5 Jahren, mit Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder Dravet Syndrom (DS), die zuvor an den randomisierten, placebokontrollierten Studien GWEP1332 und GWEP1424 (Indikation DS) sowie GWEP1414 und GWEP1423 (Indikation LGS) teilnahmen. Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitsicherheit von Cannabidiol bei Kindern und Jugendlichen mit DS oder LGS. Bisher sind 278 DS- und

366 LGS-Patientinnen und -Patienten in die Studie eingeschlossen worden. Die Studie ist laufend; das Studienende für Juni 2020 geplant [13].

Im Rahmen der Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) erfolgte eine Anpassung des Anwendungsgebietes dahingehend, dass die Einnahme von Cannabidiol zusammen mit Clobazam erfolgen muss. In den Zulassungsstudien waren verschiedene antiepileptische Medikamente entsprechend der Versorgung als Begleitmedikation erlaubt. Die in den Studien GWEP1424, GWEP1332 Teil B und GWEP1415 eingeschlossene Studienpopulation entspricht daher nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Cannabidiol, weshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich Daten einer Teilpopulation (FI-konform) herangezogen werden können. Diese Teilpopulation beinhaltet alle Personen, die Cannabidiol (bis maximal 20 mg/kg/Tag) zusammen mit Clobazam als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom erhalten haben. In Studie GWEP1424 liegt dieser Anteil bei ca. 65 % der Studienpopulation, in der Studie GWEP1332 Teil B sind es 65 % (bezogen auf die Sicherheitspopulation). In der Studie GWEP1415 liegt dieser Anteil lediglich bei 30,4 % (bezogen auf die Sicherheitspopulation), wobei die genaue Dosierung unklar ist (\leq 20 mg/kg/Tag).

Zur Nutzenbewertung von Cannabidiol wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Cannabidiol [11]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien GWEP1424 (GWPCARE2) [14] und GWEP1332 (GWPCARE1) [12]
- Publikation zur Studie GWEP1332: Devinsky et al. 2017 [6]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Cannabidiol basieren auf den Zulassungsstudien GWEP1424 (GWPCARE2) und GWEP1332 Teil B (GWPCARE1). Die Studien und die Intervention werden in Tabelle 2 bis Tabelle 7 charakterisiert.

Studie GWEP1424

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie GWEP1424

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Studie GWEP1424 (GWPCARE2) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante antiepileptische Behandlung gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 18 Jahre) mit dem Dravet-Syndrom. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 ¹⁾ auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag). Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen.
Population	Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten und deren Betreuungsperson waren gewillt und in der Lage (nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals) alle Studienanforderungen zu erfüllen. • Patient war männlich oder weiblich und im Alter zwischen 2 und 18 Jahre (einschließlich).

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Dravet-Syndroms, welches nicht gänzlich durch derzeit verfügbare Antiepileptika kontrolliert werden konnte. • Patientin/Patient erlitt 4 oder mehr konvulsive Anfälle (d. h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) während der ersten 28 Tage der Baselineperiode. • Patientin/Patient nahm ein oder mehrere Antiepileptika in einer Dosis, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen unverändert blieb. • Jegliche antiepileptische Medikation oder Intervention (einschließlich ketogene Diät oder VNS) waren über einen Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening stabil und Patientin/Patient und Betreuer waren bereit, ein unverändertes Regime während der gesamten Studie aufrechtzuerhalten (ketogene Diät und die VNS-Behandlungen wurden nicht als Antiepileptika betrachtet). • Patientin/Patient und/oder Elternteil(e) / gesetzliche Vertreter waren gewillt ihre/n behandelnde/n Ärztin/Arzt und Fachärztin/Facharzt über die Teilnahme an der Studie zu informieren. • Patientinnen/Patienten haben ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baselineperiode geführt; Patientinnen/Patienten, die sich nicht konform verhielten, wurden als nicht geeignet für die Fortsetzung der Studie eingestuft. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch bedeutsame instabile Erkrankungen. • Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch bedeutsame Erkrankungen im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung. • Patientin/Patient hatte, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, klinisch bedeutsame abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung. • Patientin/Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, die zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung gemessen wurden. • Patientin/Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, die Beurteilung des EKGs beeinträchtigte. • Patientin/Patient wies innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig eine Alkoholabhängigkeit oder Substanzabhängigkeit auf oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholhaltige Getränke. • Patientin/Patient hatte gegenwärtig oder in der Vergangenheit innerhalb 3 Monate vor Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Konsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®)). • Patientin/Patient war nicht gewillt, während des Studienzeitraums auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Konsum, medizinischen Cannabis oder synthetischer Cannabinoid-basierter Medikamente (einschließlich Sativex®) zu verzichten. • Patientin/Patient wies in der Vergangenheit Symptome (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht) im Zusammenhang mit einem Abfall des Blutdrucks aufgrund von Haltungsschäden auf. • Patientin/Patient hatte im Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Studienvisite Alkohol zu sich genommen und/oder war nicht gewillt auf das Trinken von Alkohol während der Studie zu verzichten. • Patientin/Patient hatte eine bekannte oder vermutete Hypersensitivität ggü. Cannabinoiden oder einem Trägerstoff des klinischen Prüfpräparats (z. B. Sesamöl). • Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten waren im gebärfähigen Alter; außer sie waren dazu bereit sicherzustellen, dass sie oder der Partner hoch-effektive Empfängnisverhütungsmethoden über die Dauer der Studie und 3 Monate darüber hinaus anwendet. Hocheffektive Methoden der Empfängnisverhütung waren definiert als solche, die allein oder in Kombination, eine geringe Versagens-

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>häufigkeit aufweisen (d. h. weniger als 1 % pro Jahr), wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen / hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasktomierte Partner oder sexuelle Enthaltsamkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem anderen Prüfpräparat teilgenommen. • Patientin/Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen. • Patientin/Patient wies bei Screening (Studiensite 1) oder Randomisierung (Studiensite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion auf, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST > 5 × ULN ○ ALT oder AST > 3 × ULN und (TBL > 2 × ULN oder INR > 1,5) ○ ALT oder AST > 3 × ULN verbunden mit Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im oberen rechten Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %) Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Personen, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen. • Einer körperlichen Untersuchung zufolge wies die Patientin / der Patient Anomalien auf, die, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden. • Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 gemäß C-SSRS bei Screening.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Screening: N = 285 Randomisierung: N = 199</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 67 Intervention: 10 mg/kg/Tag Cannabidiol • N = 67 Intervention: 20 mg/kg/Tag Cannabidiol • N = 65 Kontrolle: Placebo¹⁾
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren Die Studie wurde in 38 internationalen Studienzentren durchgeführt: 23 in den USA, 7 in Spanien, 3 in Polen, 2 in Australien, 2 in den Niederlanden, 1 in Israel</p> <p>Studienzeitraum Datum des Studienbeginns: 13.04.2015 Datum Studienabschluss: 09.04.2018 Amendment 1: 15.03.2019²⁾</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle³⁾ im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Häufigkeit konvulsiver, gesamtter und nicht konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline³⁾: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt ○ Anzahl Responder, definiert als eine ≥ 50%ige Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline ○ Anzahl Patientinnen/Patienten mit einem Anstieg von > 25 %, Anstieg ≥ 0 bis ≤ 25 %, Reduktion > 0 bis < 25 %, Reduktion ≥ 25 % auf < 50 %, Reduktion ≥ 50 % auf < 75 % oder Reduktion ≥ 75 % in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline ○ Anzahl Responder, definiert also solche mit einer Reduktion ≥ 25 %, ≥ 75 % oder 100 % in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline (insgesamt und 4-wöchentlich) ○ Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl Tage ohne konvulsive Anfälle ● Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) ● Veränderung der Subtypen von Anfällen ● Episoden von Status epilepticus⁴⁾ ● Einsatz von Notfallmedikation ● Epilepsiebedingte Hospitalisierungen ● Dauer der Subtypen von Anfällen (CGICSD) ● Schlafstörungen (0–10 NRS) ● Tagschläfrigkeit (ESS) ● Lebensqualität (QOLCE) ● Wachstum und Entwicklung (IGF-1-Level, Tanner-Stadium) ● Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II) ● Bewertung des kognitiven Verhaltens (CAB) ● Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle ● Anzahl Tage ohne konvulsive Anfälle ● Pharmakokinetik ● Vorhandensein von THC und seinen Hauptmetaboliten im Plasma ● Plasmakonzentration durch begleitende antiepileptische Medikation ● Sicherheit (einschließlich C-SSRS, Cannabis Withdrawal Scale (CWS) oder Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (PCWS))
Subgruppenanalysen	<p>Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt sowie für Patientinnen/Patienten mit einer Reduktion $\geq 50\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle für folgende Subgruppenmerkmale geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–12 Jahre, 13–18 Jahre) ● Geschlecht (männlich, weiblich) ● Region (USA, Rest der Welt) ● Einnahme von CLB (ja, nein) ● Einnahme von VPA (ja, nein) ● Einnahme von STP (ja, nein) ● Einnahme von CLB und STP (ja/ja, ja/nein, nein/ja, nein/nein) ● Einnahme von Levetiracetam (ja, nein) ● Einnahme von Topiramat (ja, nein) ● Durchschnittliche Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (nach Terzentilen: ≤ 1 beobachtet, > 1 beobachtet, ≤ 2 beobachtet, > 2 beobachtet) ● Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente (< 3, ≥ 3) ● Anzahl früherer antiepileptischer Medikamente (< 4, ≥ 4) ● Anzahl früherer und begleitender antiepileptischer Medikamente (< 8, ≥ 8)

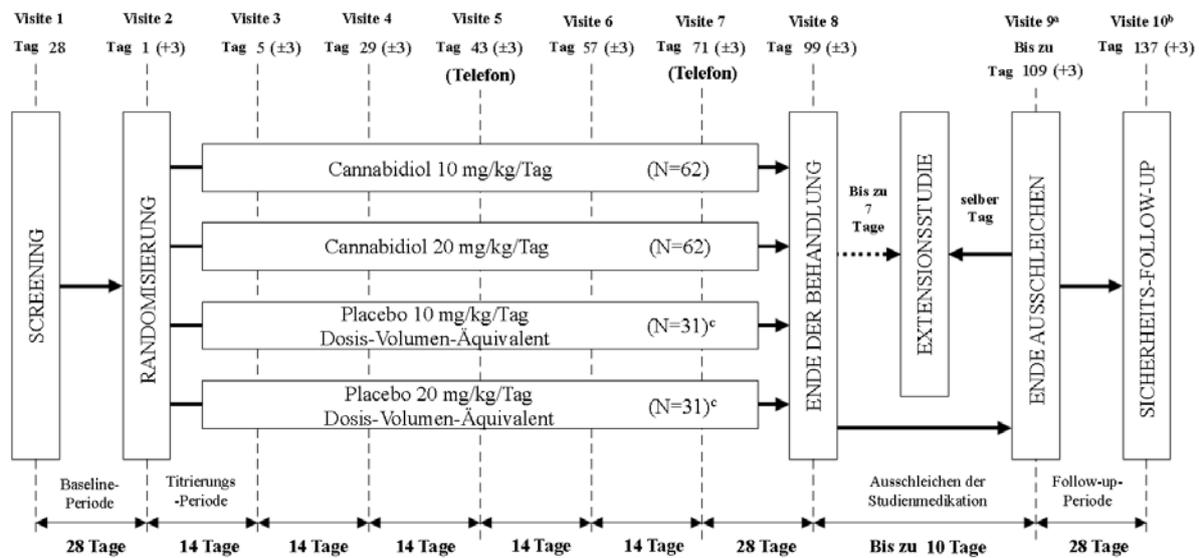
¹⁾ Randomisierung erfolgte in die Studienarme: 10 mg/kg/Tag Cannabidiol, 20 mg/kg/Tag Cannabidiol, 10 mg/kg/Tag Placebo, 20 mg/kg/Tag Placebo. Die Placebogruppen wurden für die Wirksamkeitsanalysen gepoolt.

²⁾ Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen.

³⁾ Konvulsive Anfälle wurden definiert als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, klonisch oder atonisch und nicht-konvulsive Anfälle als myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Anfälle mit Absenzen.

⁴⁾ Status epilepticus ist definiert als jeder Anfall mit einer Dauer von 30 Minuten oder länger.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CAB: Cognitive Assessment Battery; CLB: Clobazam; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CGICSD: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; INR: International Normalised Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; NRS: Numerical Rating Scale; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; STP: Stiripentol; TBL: Gesamtbilirubin; THC: Tetrahydrocannabinol; ULN: Obergrenze für die Normalwerte; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; VNS: Vagusnerv-Stimulation; VPA: Valporinsäure.



- Für Personen, die bei Studienvisite 8 nicht in die offene Extensionsstudie übergegangen sind oder für diejenigen, die die Studienmedikation abgebrochen und ausgeschlichen haben. Personen, die die Behandlung abgeschlossen haben, sich jedoch gegen eine Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden oder diejenigen, die die Studienteilnahme vorher abbrechen, erhielten wöchentliche (± 3 Tage) Anrufe zur Nachbeobachtung der Sicherheit von Studienvisite 9 (oder ab dem Tag der endgültigen Dosierung) bis zu Studienvisite 10.
- Für Personen, die nicht in die offene Extensionsstudie übergegangen sind oder diejenigen, die die Studienteilnahme abgebrochen haben; kann telefonisch erfolgen.
- Die beiden Placeboarme wurden für die Wirksamkeitsanalysen zusammengefasst.

Abbildung 1: Studiendarstellung GWEP1424

Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte Studie von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag als adjuvante antiepileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo über 14 Wochen bei Personen mit dem Dravet-Syndrom.

An das Screening schloss sich eine 28-tägige Baselineperiode an, in der die Studienteilnehmenden mindestens vier Krampfanfälle (tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) erleiden mussten. Im nächsten Schritt erfolgte die Randomisierung und eine 14-tägige Titrationsperiode, in der die entsprechenden Studienarme auf die gewünschte Dosis des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden. Daran schloss sich die 12-wöchige Erhaltungsperiode an, sodass sich eine Behandlungsdauer von insgesamt 14 Wochen ergibt. Nach Ende der Studienmedikation (innerhalb von 7 Tagen) war es für die Studienteilnehmenden möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen. Für alle, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergangen, erfolgte eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine vierwöchige Nachbeobachtung.

Zwei fixe Dosierungen des Prüfpräparats (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) wurden untersucht. Die höhere Dosis, um die potentielle Wirksamkeit zu maximieren, die niedrigere Dosis, um eine niedrigere effektive Dosis zu erforschen.

Für das Studienprotokoll der Studie GWEP1424 (Studienbeginn 13.04.2015) werden sieben Änderungen beschrieben. Die relevanten Änderungen finden sich in der nachfolgenden Tabelle 3, Änderungen eins bis drei erfolgten vor Studienbeginn.

Tabelle 3: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1424

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Amendment 4 (29.05.2015)	Nicht umgesetzt, da das Amendment nochmal geändert und die neuen Änderungen in Amendment 5 umgesetzt wurden.
Amendment 5 (29.06.2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der statistischen Analysen für den primären und die sekundären Endpunkte, dass die gesamte Behandlungsdauer (Titration plus Erhaltungsperiode) berücksichtigt wurde. • Ergänzung von Responder- und Sensitivitätsanalysen für die mittlere Anzahl Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche. • Erläuterung der Einschlusskriterien für konvulsive Anfälle, dass als Bezug für die Eignung einer Patientin / eines Patienten nur die ersten 28 Tage der Baselineperiode herangezogen werden sollen. • Klärung der Altersbeschränkung zur Verwendung der C-SSRS zur Berücksichtigung von Entwicklungsverzögerungen sowie des Alters.
Amendment 6 (23.02.2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Anhebung des geplanten Stichprobenumfangs von 50 auf 62 Personen. • Änderung der statistischen Analyse für Anfallsdaten von parametrischen zu nicht-parametrischen Methoden. • Ergänzende Messungen zu THC und Cannabidiol und wichtigen Metaboliten. • Klärung, dass alle klinischen Symptome, die Anlass zur Sorge geben, die sich aus möglichen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln ergeben mit der medizinischen Leitung des pU diskutiert werden mussten und bei Bedarf entsprechende Anpassungen der antiepileptischen Behandlung.
Amendment 7 (06.09.2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der primären Analysen und einiger Sensitivitätsanalyse vom Wilcoxon-Rangsummentest zu einer Analyse mit einem negativ-binominalen Regressionsmodell; Änderung der Formulierung des primären Endpunktes. • Klärung des Verhältnisses der Patientenzuteilung in vier Behandlungsarme (Epidyolex 10 mg/kg/Tag, Epidyolex 20 mg/kg/Tag, Placebo 10 mg/kg/Tag, Placebo 20 mg/kg/Tag) in 2:2:1:1. Die zwei Placebogruppen sollten für die Analyse gepoolt werden. Der Stichprobenumfang änderte sich nicht.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; THC: Tetrahydrocannabinol.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in Studie GWEP1424

Intervention	Kontrolle
Cannabidiol ¹⁾ (Epidyolex) ²⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u> <ul style="list-style-type: none"> • 10 bzw. 20 mg/kg/Tag • Zweimal täglich (morgens und abends) als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen • Titrationsperiode 2 Wochen, mit einer Anfangsdosis von zweimal täglich 2,5 mg/kg (gesamt 5 mg/kg/Tag) auf zweimal täglich 5 mg/kg (gesamt 10 mg/kg/Tag) oder auf zweimal täglich 10 mg/kg (gesamt 20 mg/kg/Tag), danach Erhaltungsperiode 	Placebo ³⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u> Wie Intervention

Intervention	Kontrolle
<p>Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol wird als adjuvante Behandlung zusammen mit AED⁵⁾ verabreicht • Die Dosierungen der begleitenden AED mussten mindestens vier Wochen lang vor dem Screening stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben • Nicht-pharmakologische Therapien (z. B. ketogene Diät, VNS) mussten ebenfalls mindestens vier Wochen vor dem Screening und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil sein <p>Weitere erlaubte Begleitmedikation Die Verwendung von Notfallmedikamenten bei Bedarf</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche neuen Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) oder Änderungen der Dosierung • Gelegentlicher Cannabiskonsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) innerhalb von drei Monaten vor oder während der Studie • Einnahme eines anderen Prüfpräparates in einer klinischen Studie innerhalb von sechs Monaten vor oder während der Studie • Einnahme von Felbamat weniger als ein Jahr vor dem Screening 	

¹⁾ Die Prüfsubstanz in Form einer ölhaltigen Lösung setzt sich zusammen aus 100 mg/ml Cannabidiol, 79 mg/ml Ethanol, 0,5 mg/ml Sucralose, 0,2 mg/ml Erdbeeraroma, Sesamöl zum Auffüllen der Lösung bis 1 ml.

²⁾ Epidyolex-Zusammensetzung: Jeder ml der Lösung enthält 100 mg Cannabidiol; sonstige Bestandteile 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol [10].

³⁾ Die Kontrollsubstanz (Placebo) setzt sich zusammen aus 79 mg/ml Ethanol, 0,5 mg/ml Sucralose, 0,2 mg/ml Erdbeeraroma, Sesamöl zum Auffüllen der Lösung bis 1 ml.

⁴⁾ In der Fachinformation zu Epidyolex wird darauf verwiesen, dass die Einnahme konsequent entweder mit o. ohne Nahrungsaufnahme erfolgen sollte, da Nahrung zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen kann [10]. In Studie GWEP1424 waren keine Einschränkungen der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz vorgegeben [14].

⁵⁾ Clobazam zusammen mit Cannabidiol erhielten insgesamt 63,6 % der Studienpopulation von GWEP1424.

Abkürzungen: AED: Antiepileptisches Medikament; VNS: Vagusnerv-Stimulation

Studie GWEP1332 Teil B

Tabelle 5: Charakterisierung GWEP1332 Teil B

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Studie GWEP1332 (GWPCARE1) ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, zweiteilige Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der dosisabhängigen Sicherheit und Pharmakokinetik von Cannabidiol (Teil A), gefolgt von der Untersuchung Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol (Teil B) bei Kindern und jungen Erwachsenen mit dem Dravet-Syndrom. Patientinnen/Patienten wurden entweder in Teil A oder Teil B der Studie aufgenommen; eine Teilnahme in beiden Teil-Studien war nicht möglich.</p> <p><u>GWEP1332 Teil B</u> Studie GWEP1332 Teil B ist eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante antiepileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 18 Jahre) mit dem Dravet-Syndrom. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen.</p>
Population	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen/Patienten und deren Betreuungsperson waren gewillt und in der Lage (nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals), alle Studienanforderungen zu erfüllen • Patient war männlich oder weiblich und im Alter zwischen 2 und 18 Jahre (einschließlich)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Dravet-Syndroms, welches nicht gänzlich durch derzeit verfügbare Antiepileptika kontrolliert werden konnte • Patientin/Patient erlitt 4 oder mehr konvulsive Anfälle (d. h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) während der ersten 28 Tage der Baselineperiode • Patientin/Patient nahm ein oder mehrere Antiepileptika in einer Dosis ein, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen unverändert blieb • Jegliche antiepileptische Medikation oder Intervention (einschließlich ketogene Diät oder VNS) waren über einen Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening stabil und Patientin/Patient und Betreuungsperson waren bereit, ein unverändertes Regime während der gesamten Studie aufrechtzuerhalten (ketogene Diät und die VNS-Behandlungen wurden nicht als Antiepileptika betrachtet) • Patientin/Patient und/oder Elternteil(e) / gesetzliche Vertreter waren gewillt ihre/n behandelnde/n Ärztin/Arzt und Fachärztin/Facharzt über die Teilnahme an der Studie zu informieren • Patientinnen/Patienten haben ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baselineperiode geführt; Patientinnen/Patienten, die sich nicht konform verhielten, wurden als nicht geeignet für die Fortsetzung der Studie eingestuft <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch bedeutsame instabile Erkrankungen • Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch bedeutsame Erkrankungen im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung • Patientin/Patient hatte, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, klinisch bedeutsame abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung • Patientin/Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, die zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung gemessen wurden • Patientin/Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, die Beurteilung des EKGs beeinträchtigte • Patientin/Patient wies innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig eine Alkohol- oder Substanzabhängigkeit auf oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholhaltige Getränke • Patientin/Patient hatte gegenwärtig oder in der Vergangenheit innerhalb 3 Monate vor dem Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Konsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®)) • Patientin/Patient war nicht gewillt, während des Studienzeitraums auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Konsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) zu verzichten • Patientin/Patient wies in der Vergangenheit Symptome (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht) im Zusammenhang mit einem Abfall des Blutdrucks aufgrund von Haltungsschäden auf • Patientin/Patient hatte im Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Studienvisite Alkohol zu sich genommen und/oder war nicht gewillt auf das Trinken von Alkohol während der Studie zu verzichten • Patientin/Patient hatte im Zeitraum von 3 Tagen vor dem Screening Grapefruit oder Grapefruitsaft konsumiert und/oder war nicht gewillt auf den Konsum während der Studie zu verzichten • Bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Cannabinoiden oder einem Trägerstoff des klinischen Prüfpräparats (z. B. Sesamöl). • Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten waren im gebärfähigen Alter; außer sie waren dazu bereit sicherzustellen, dass sie oder der Partner hoch-

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>effektive Empfängnisverhütungsmethoden über die Dauer der Studie und 3 Monate darüber hinaus anwenden. Hocheffektive Methoden der Empfängnisverhütung waren definiert als solche, die allein oder in Kombination, eine geringe Versagenshäufigkeit aufweisen (d. h. weniger als 1 % pro Jahr), wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen / hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasktomierte Partner oder sexuelle Enthaltbarkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem anderen Prüfpräparat teilgenommen • Patientin/Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen • Jegliche bedeutsame Krankheit oder Erkrankung, die nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, entweder die Patientin / den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdete, das Ergebnis der Studie beeinflussen könnte oder die Fähigkeit der Patientin / des Patienten, an der Studie teilzunehmen, beeinflussen könnte. • Patientin/Patient wies bei Screening (Studiensite 1) oder Randomisierung (Studiensite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion auf, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT > 5 x ULN und (TBL > 2 x ULN) ○ ALT oder AST > 3 x ULN und (TBL > 2 x ULN oder INR > 1,5) Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Personen, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen • Einer körperlichen Untersuchung zufolge wies die Patientin / der Patient Anomalien auf, die, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden • Patientin/Patient war zuvor bereits in die Studie randomisiert; Teilnehmende aus Teil A der Studie konnten nicht an Teil B der Studie teilnehmen • Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 gemäß C-SSRS bei Screening
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Screening: N = 177 Randomisierung: N = 120</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 61 Cannabidiol • N = 59 Placebo
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren Die Studie wurde in 23 internationalen Studienzentren durchgeführt: 14 in den USA, 4 in Frankreich, 3 in Großbritannien, 2 in Polen</p> <p>Studienzeitraum Datum des Studienbeginns: 30.03.2015 Datum Studienabschluss: 26.11.2015 Addendum 1: 30.06.2017¹⁾ Addendum 2: 13.12.2018²⁾</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle³⁾ im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Responder, definiert als $\geq 50\%$ige Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline • Anzahl Responder, definiert als eine Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ oder 100% der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline • Anzahl Personen mit einer $> 25\%$igen Verschlechterung, -25 bis $+25\%$, keiner Veränderung, 25–50%iger Verbesserung, 50–75%iger Verbesserung oder

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>> 75%iger Verbesserung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patientinnen/Patienten ohne konvulsive Anfälle • Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt • Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle • Veränderung der Häufigkeit von Anfällen nach Subtypen • Auftreten von Anfällen, die nicht in der Baselineperiode stattfanden • Status epilepticus⁴⁾ • Einsatz von Notfallmedikation • Epilepsiebedingte Hospitalisierungen • Dauer der Subtypen von Anfällen (CGICSD) • Schlafstörungen (0–10 NRS) • Tagschläfrigkeit (ESS) • Lebensqualität (QOLCE) • Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II) • Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) • Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle • Plasmakonzentration durch begleitende antiepileptische Medikation • Sicherheit (einschließlich C-SSRS)
Subgruppenanalysen	<p>Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt sowie für Personen mit einer Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle für folgende Subgruppenmerkmale geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2–5, 6–12, 13–18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • Einnahme von CLB (ja, nein) • Einnahme von VPA (ja, nein) • Einnahme von STP (ja, nein) • Durchschnittliche Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (nach Terzilen: ≤ 1 beobachtet, > 1 beobachtet, ≤ 2 beobachtet, > 2 beobachtet) • Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente (< 3, ≥ 3) • Anzahl früherer antiepileptischer Medikamente (< 4, ≥ 4) • SCN1A-Mutation positiv

¹⁾ Folgende relevante Änderungen wurden für das Addendum 1 durchgeführt:

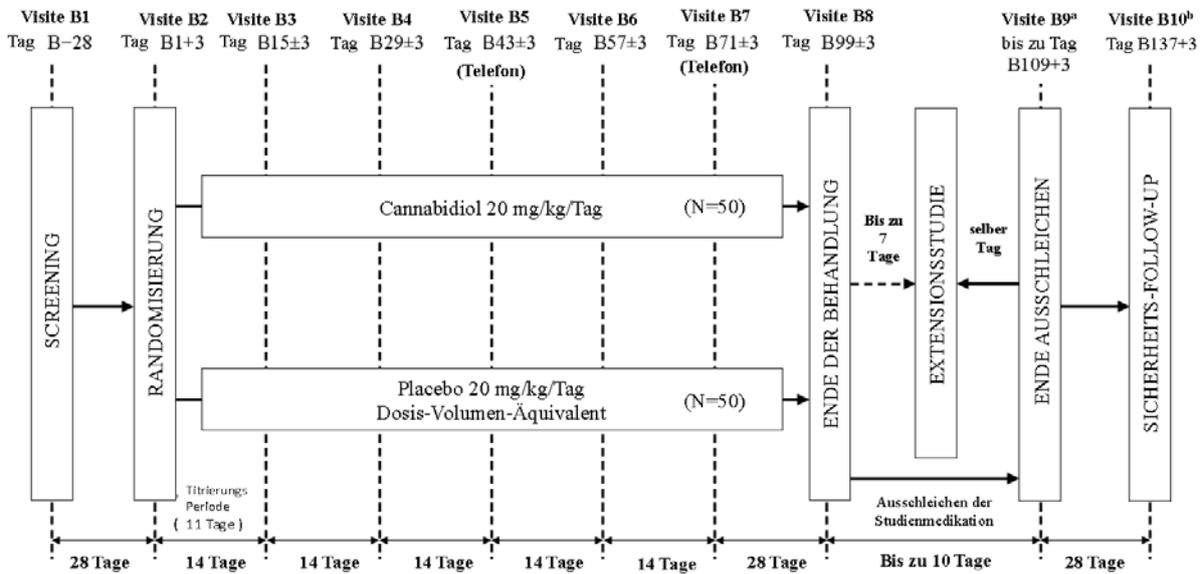
Einführung eines Konsortiums (ESC) zur Sicherstellung einer konsistenten Charakterisierung der Anfallssubtypen zwischen den Ländern bzw. Studienzentren, die zu einer Reklassifikation und post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen führten. Die Ergebnisse der Primär- und Sensitivitätsanalyse waren vergleichbar.

²⁾ In Addendum 2 wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen.

³⁾ Konvulsive Anfälle wurden definiert als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, klonisch oder atonisch und nicht-konvulsive Anfälle als myoklonische, zählbare partielle und andere partielle oder Anfälle mit Absenzen.

⁴⁾ Status epilepticus ist definiert als jeder Anfall mit einer Dauer von 30 Minuten oder länger.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CLB: Clobazam; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CGICSD: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; INR: International Normalised Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; NRS: Numerical Rating Scale; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; STP: Stiripentol; TBL: Gesamtbilirubin; ULN: Obergrenze für die Normalwerte; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; VNS: Vagusnerv-Stimulation; VPA: Valproinsäure.



- Für Personen, die bei Studienvisite 8 nicht in die offene Extensionsstudie übergegangen sind oder für diejenigen, die die Studienmedikation abgebrochen und ausgeschlichen haben. Personen, die die Behandlung abgeschlossen haben, sich jedoch gegen eine Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden oder diejenigen, die die Studienteilnahme vorher abbrechen, erhielten wöchentliche (± 3 Tage) Anrufe zur Nachbeobachtung der Sicherheit von Studienvisite B9 (oder ab dem Tag der endgültigen Dosierung) bis zu Studienvisite B10.
- Für Personen, die nicht in die offene Extensionsstudie übergegangen sind oder diejenigen, die die Studienteilnahme abgebrochen haben; kann telefonisch erfolgen.

Abbildung 2: Studiendarstellung GWEP1332 Teil B

Studie GWEP1332 Teil B ist eine doppelblinde, randomisierte Studie von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag als adjuvante antiepileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo über 14 Wochen.

An das Screening schloss sich eine 28-tägige Baselineperiode an, in der die Studienteilnehmenden mindestens vier Krampfanfälle (tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) erleiden mussten. Im nächsten Schritt erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1 und eine 14-tägige Titrationsperiode, in der die entsprechenden Studienarme auf die gewünschte Dosis des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden. Daran schloss sich die 12-wöchige Erhaltungsperiode an, sodass sich insgesamt eine Behandlungsdauer von 14 Wochen ergibt. Nach Ende der Studienmedikation war es für die Studienteilnehmenden möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen (innerhalb von 7 Tagen). Für alle, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergangen, erfolgte eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine vierwöchige Nachbeobachtung.

Die relevanten Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1332 Teil B (Studienbeginn 30.03.2015) sind in Tabelle 6 aufgeführt, Änderungen eins bis vier erfolgten vor Studienbeginn.

Tabelle 6: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1332 Teil B

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Amendment 5 (30.03.2015)	Das Protokoll wurde nie bei entsprechenden Behörden eingereicht oder an einem Untersuchungsstandort umgesetzt. <ul style="list-style-type: none"> • Adaption verschiedener statistischer Methoden. • Es wurde festgelegt, dass die Studienteilnehmenden nach Alter (2–5, 6–12 und 13–18 Jahre) über die Behandlungsarme verteilt werden. • Erhöhung der Anzahl der benötigten Personen von 80 auf 100.
Amendment 6 (31.03.2015)	Länderspezifische Protokolländerungen; das Protokoll wurde nie bei entsprechenden Behörden eingereicht oder an einem Untersuchungsstandort umgesetzt.
Amendment 7 (29.05.2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Analysen der primären und sekundären Endpunkte für die gesamte Behandlungsperiode, welche die Titrierungsperiode und die Erhaltungsperiode beinhaltet. • Ergänzung von Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt und Anpassung der Methodik für einige Sensitivitätsanalysen. • Ergänzung des Einschlusskriteriums, um nur Personen einzubeziehen, die ihr IVRS-Tagebuch an mindestens 25 Tagen der Baselineperiode abgeschlossen haben. • Ergänzung der Messung der Plasmakonzentration begleitender antiepileptischer Medikamente als sekundärer Endpunkt für alle Patientinnen/Patienten. • Ergänzung, dass, wenn sich die Plasmakonzentrationen der begleitenden antiepileptischen Behandlung nach Verabreichung der Prüfsubstanz ändern sollten, die Dosierung der begleitenden antiepileptischen Behandlung nach Absprache mit dem medizinischen Prüfpersonal je nach klinischem Bedarf angepasst werden könnte. • Erläuterung der Einschlusskriterien für konvulsive Anfälle, dass als Bezug für die Eignung einer Person nur die ersten 28 Tage der Baselineperiode herangezogen werden sollen; für die statistische Auswertung werden jedoch die Daten aller Tage verwendet und auf den Durchschnitt über 28 Tage adjustiert. • Klärung der Verwendung der C-SSRS nur bei Personen, die nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals fähig sind das Instrument zu verstehen und die Fragen beantworten zu können.
Amendment 8 (Juli 2015)	Protokolländerung 8 und das entsprechende Protokoll Version 9 sind länderspezifisch (nur Frankreich).

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; IVRS: Interactive Voice Response System.

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in Studie GWEP1332 Teil B

Intervention	Kontrolle
Cannabidiol ¹⁾ (Epidyolex) ²⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/kg/Tag • Zweimal täglich (morgens und abends) als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen • Titrationsperiode 2 Wochen, mit einer Anfangsdosis von zweimal täglich 2,5 mg/kg (gesamt 5 mg/kg/Tag) auf zweimal täglich 10 mg/kg (gesamt 20 mg/kg/Tag), danach Erhaltungsperiode 	Placebo ³⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u> Wie Intervention

Intervention	Kontrolle
<p>Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol wird als adjuvante Behandlung zusammen mit AED⁵⁾ verabreicht • Die Dosierungen der begleitenden AED mussten mindestens vier Wochen lang vor dem Screening stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben • Nicht-pharmakologische Therapien (z. B. ketogene Diät, VNS) mussten ebenfalls mindestens vier Wochen vor dem Screening und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil sein <p>Weitere erlaubte Begleitmedikation Die Verwendung von Notfallmedikamenten bei Bedarf</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche neuen Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) oder Änderungen der Dosierung innerhalb von vier Wochen vor oder während der Studie • Gelegentlicher Cannabiskonsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) innerhalb von drei Monaten vor oder während der Studie • Einnahme eines anderen Prüfpräparates in einer klinischen Studie innerhalb von sechs Monaten vor oder während der Studie 	

¹⁾ Die Prüfsubstanz in Form einer ölhaltigen Lösung setzt sich zusammen aus 100 mg/ml Cannabidiol, 79 mg/ml Ethanol, 0,5 mg/ml Sucralose, 0,2 mg/ml Erdbeeraroma, Sesamöl zum Auffüllen der Lösung bis 1 ml.

²⁾ Epidyolex-Zusammensetzung: Jeder ml der Lösung enthält 100 mg Cannabidiol; sonstige Bestandteile 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol [10].

³⁾ Die Kontrollsubstanz (Placebo) setzt sich zusammen aus 79 mg/ml Ethanol, 0,5 mg/ml Sucralose, 0,2 mg/ml Erdbeeraroma, Sesamöl zum Auffüllen der Lösung bis 1 ml.

⁴⁾ In der Fachinformation zu Epidyolex wird darauf verwiesen, dass die Einnahme konsequent entweder mit o. ohne Nahrungsaufnahme erfolgen sollte, da Nahrung zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen kann [10]. In Studie GWEP1332 Teil B wurde die Prüfsubstanz ohne Rücksicht auf die Mahlzeiten eingenommen [12].

⁵⁾ Clobazam zusammen mit Cannabidiol erhielten insgesamt 65 % der Studienpopulation GWEP1332 Teil B.

Abkürzungen: AED: Antiepileptisches Medikament; VNS: Vagusnerv-Stimulation

2.3 Endpunkte

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, beurteilt. Dazu wurden das Dossier zur Nutzenbewertung von Cannabidiol, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt.

2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 8: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Studie GWEP1424			
_1)	Mortalität	-	-
Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ²⁾	Morbidity	ja	ja
Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt		nein	ja
Anzahl Tage ohne konvulsive Anfälle ³⁾		nein	nein
Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle ⁴⁾		ja	ja
Veränderung der Subtypen von Anfällen ⁵⁾		nein	nein
Status epilepticus		ja	ja
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)		ja	ja
Dauer der Anfälle (mittels CGICSD)		nein	ja
Epilepsiebedingte Hospitalisierung		nein	ja
Schlafstörungen (mittels 0–10 NRS)		nein	ja
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)		nein	nein
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)		ja	ja
Bewertung des kognitiven Verhaltens (mittels CAB)		nein	ja
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE)	Lebensqualität	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse ⁶⁾	Sicherheit	ja	ja
Suizidalität (mittels C-SSRS)		nein	ja
GWEP1332 Teil B			
_1)	Mortalität	-	-
Prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ²⁾	Morbidity	k.A. ⁷⁾	ja
Veränderung der Häufigkeit Anfälle gesamt		k.A. ⁷⁾	ja
Anzahl Personen ohne konvulsive Anfälle ³⁾		k.A. ⁷⁾	nein
Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle ⁴⁾		k.A. ⁷⁾	ja
Veränderung der Subtypen von Anfällen ⁵⁾		k.A. ⁷⁾	nein
Status epilepticus		k.A. ⁷⁾	ja

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle		k.A. ⁷⁾	nein
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)		k.A. ⁷⁾	ja
Dauer der Anfälle (mittels CGICSD)		k.A. ⁷⁾	ja
Epilepsiebedingte Hospitalisierung		k.A. ⁷⁾	ja
Schlafstörungen (mittels 0–10 NRS)		k.A. ⁷⁾	ja
Tagschläfrigkeit (mittels ESS)		k.A. ⁷⁾	nein
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)		k.A. ⁷⁾	ja
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE)	Lebensqualität	k.A. ⁷⁾	ja
Unerwünschte Ereignisse ⁶⁾	Sicherheit	k.A. ⁷⁾	ja
Suizidalität (mittels C-SSRS)		k.A. ⁷⁾	ja

¹⁾ Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erfasst; Todesfälle sind im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben worden.

²⁾ Konvulsive Anfälle beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.

³⁾ Der Endpunkt wird per se als patientenrelevant angesehen. Die Anzahl an Personen ohne konvulsive Anfälle ist bereits durch den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" umfasst. Der Endpunkt lässt keinen Rückschluss auf das Ausbleiben eines Anfalls an den jeweiligen Tagen zu, noch impliziert sie eine reduzierte Krankheitslast durch eine verminderte Anfallshäufigkeit (da mehrere Anfälle kumuliert an einem Tag auftreten könnten).

⁴⁾ Nicht-convulsive Anfälle beinhalten alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absenzen.

⁵⁾ Als Subtypen sind im Studienprotokoll folgende Anfälle definiert: atonische, tonische, tonisch-klonische, klonische, myoklonische, Absenzen (typische und atypische), zählbare partielle und andere partielle Anfälle. Der Endpunkt wird per se als patientenrelevant angesehen, allerdings werden die Subtypen in den 3 Kategorien (konvulsiv, nicht-convulsiv und gesamt) bereits miterfasst und werden daher nicht mehr gesondert berücksichtigt.

⁶⁾ Todesfälle wurden im Rahmen Sicherheitsbewertung erfasst.

⁷⁾ Der pU hat die Studie GWEP1332 nicht im Nutzendossier zu Cannabidiol AWG A dargestellt. Begründung für Nichtberücksichtigung der Studie: Keine Dosierung nach Fachinformation.

Abkürzungen: CAB: Cognitive Assessment Battery; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CGICSD: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; k.A.: keine Angabe; NRS: Numerical Rating Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition.

Mit dem Dossier zu Cannabidiol legt der pU Unterlagen für die Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-convulsiver Anfälle

Zur Beurteilung einer Veränderung in der Häufigkeit epileptischer Anfälle werden im Rahmen der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B verschiedene Endpunkte untersucht. Unterschieden werden dabei die konvulsiven Anfälle von den nicht-convulsiven Anfällen:

- Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline (primärer Endpunkt GWEP1424)
- Prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline (primärer Endpunkt GWEP1332 Teil B)

- Responderanalysen:
 - a) Anzahl Responder, definiert als eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline
 - b) Anzahl Personen mit einem Anstieg von $> 25\%$, Anstieg ≥ 0 bis $\leq 25\%$, Reduktion > 0 bis $< 25\%$, Reduktion $\geq 25\%$ auf $< 50\%$, Reduktion $\geq 50\%$ auf $< 75\%$ oder Reduktion $\geq 75\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline (nur GWEP1424)
 - c) Anzahl Personen mit einer $> 25\%$ igen Verschlechterung, -25 bis $+25\%$ keiner Veränderung, 25 – 50% iger Verbesserung, 50 – 75% iger Verbesserung oder $> 75\%$ iger Verbesserung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline (nur GWEP1332 Teil B)
 - d) Anzahl Responder, definiert als solche mit einer Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ oder 100% in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline (insgesamt und 4-wöchentlich)
- Anzahl Tage ohne konvulsive Anfälle (nur GWEP1424)
- Anzahl Personen ohne konvulsive Anfälle (nur GWEP1332 Teil B)
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle
- Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle
- Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt
- Veränderung der Subtypen von Anfällen

Das DS ist durch eine Vielzahl von epileptischen Anfällen und eine hohe Anfallshäufigkeit gekennzeichnet. Die Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle wird daher per se als patientenrelevant erachtet. Als konvulsive Anfälle werden im Rahmen der Studie alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen oder atonischen Anfälle betrachtet. Zu den nicht-konvulsiven Anfallstypen gehören myoklonische Anfälle, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, neben dem primären Endpunkt, die Responder mit einer Reduktion / einem Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle, die Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle und der Anfälle gesamt als relevant erachtet. Alle weiteren Endpunkte zur Veränderung der Anfälle werden nicht herangezogen, da die wesentlichen patientenrelevanten Aspekte bereits durch die dargestellten Endpunkte wiedergegeben werden. Außerdem erscheinen Informationen zur Anfallsfreiheit bezogen auf alle Anfälle von Interesse, da nicht nur konvulsive Anfälle als relevant erachtet werden.

Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale

Die Tagesschläfrigkeit wurde mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) erhoben. Die ESS ist ein Fragebogen entwickelt zur Selbsteinschätzung der Tagesschläfrigkeit. In den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B ist der Fragebogen durch die Betreuungsperson der Patientin bzw. des Patienten ausgefüllt worden.

Mit dem Fragebogen wird für 8 typische Alltagssituationen untersucht, wie wahrscheinlich es ist einzuschlafen, anstatt nur Müdigkeit zu fühlen. Als Bezugszeitraum wird die gewohnte Lebensweise in letzter Zeit angegeben. Es wird unterschieden zwischen keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit einzuschlafen. Zur Auswertung des Fragebogens wird die Summe der Einzelantworten berechnet, d. h. der Gesamtwert kann zwischen 0 und 24 liegen. Ein Gesamtwert > 10 wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet (11–12: Leichte übermäßige Tagesschläfrigkeit; 13–15: Moderate übermäßige Tagesschläfrigkeit; 16–24: Schwere übermäßige Tagesschläfrigkeit). Zu den 8 Alltagssituationen gehören: 1) im Stuhl sitzen und lesen, 2) Fernsehen, 3) inaktiv bei einer

Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen), 4) als Mitfahrer im Auto für mindestens 1 Stunde ohne Pause, 5) Hinlegen nachmittags, wenn die Umstände es zulassen, 6) während einer Unterhaltung, 7) beim Sitzen nach dem Mittagessen, 8) in einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält. Bei der ESS handelt es sich um ein generisches Instrument zur Untersuchung der Tagesschläfrigkeit. Eine Validierung des Fragebogens erfolgte in einer gesunden Population und unter anderem bei Personen mit Narkolepsie. Der pU legt weder Unterlagen zur Validierung der ESS bei DS oder Epilepsieerkrankungen vor noch bewertet er den Endpunkt in seinem Nutzen-dossier zu Cannabidiol als patientenrelevant. Dieser Einschätzung wird gefolgt, da die Fremdeinschätzung im vorliegenden Kontext als schwierig erachtet wird und einige der abgefragten Situationen nicht zutreffen können, z. B. bei Kleinkindern [15,16].

2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (s. Tabelle 8) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 9 bis Tabelle 12.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Mortalität
Operationalisierung	<u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u> Mortalität ist in den vorliegenden Studien nicht als eigenständiger Endpunkt erfasst. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben (siehe Tabelle 12).

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle
Operationalisierung	<u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u> Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle Konvulsive Anfälle sind definiert als tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle. Die (prozentuale, nur GWEP1332 Teil B) Veränderung der Häufigkeit aller konvulsiven Anfälle wird über die gesamte Behandlungszeit (Titrations- und Erhaltungszeitraum) der Studie im Vergleich zu Baseline bewertet. Anzahl sowie Art des konvulsiven Anfalls wird täglich von der Patientin / dem Patienten oder der Betreuungsperson mittels sprachgestütztem, elektronischem Telefontagebuch (IVRS) erfasst und klassifiziert. Die Betreuungspersonen erhielten vor Studienbeginn (während Baselineperiode und Screening) ein Training zum richtigen Umgang mit dem IVRS. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen (idealerweise am Tag des Besuchs oder anderweitig innerhalb von 3 Tagen). <u>Responderanalysen</u> Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie folgende Responderanalysen hinsichtlich der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle durchgeführt: a) Anzahl Responder, definiert als eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>b) Anzahl Personen mit einem Anstieg von > 25 %, Anstieg ≥ 0 bis ≤ 25 %, Reduktion > 0 bis < 25 %, Reduktion ≥ 25 auf < 50 %, Reduktion ≥ 50 auf < 75 % oder Reduktion ≥ 75 % in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline (nur GWEP1424)</p> <p>c) Anzahl Personen mit einer > 25%igen Verschlechterung, -25 bis +25 % keiner Veränderung, 25–50%iger Verbesserung, 50–75%iger Verbesserung oder > 75%iger Verbesserung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline (nur GWEP1332 Teil B)</p> <p>d) Anzahl Responder, definiert also solche mit einer Reduktion ≥ 25 %, ≥ 75 % oder 100 % der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline (insgesamt und 4-wöchentlich)</p> <p>Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle Nicht-konvulsive Anfälle sind definiert als myoklonische Anfälle, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen. Die Veränderung der Häufigkeit aller nicht-konvulsiven Anfälle wird über die gesamte Behandlungszeit (Titrations- und Erhaltungszeitraum) der Studie im Vergleich zu Baseline bewertet. Die Anzahl sowie die Art des nicht-konvulsiven Anfalls wird täglich von der Patientin / dem Patienten oder der Betreuungsperson mittels sprachgestütztem, elektronischem Telefontagebuch (IVRS) erfasst und klassifiziert. Die Betreuungspersonen erhielten vor Studienbeginn (während Baselineperiode und Screening) ein Training zum richtigen Umgang mit dem IVRS. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen.</p> <p>Veränderung der Anfälle gesamt Anfälle gesamt sind definiert als die Kombination konvulsiver (tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische) und nicht-konvulsiver (myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Anfälle mit Absenzen) Anfälle.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung des Endpunktes erfolgte täglich ab der Screeningvisite über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie mittels IVRS. Die Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1424. Für die Studie GWEP1332 Teil B liegen keine entsprechenden Auswertungen vor. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitgehend nachvollziehbar. Unklar bleibt, ob Patientinnen/Patienten, die geistig und körperlich fähig waren eine Bewertung ihrer Anfälle vorzunehmen, ebenfalls ein Training zum Umgang mit dem elektronischen Telefontagebuch erhielten. Zudem erscheint eine Erhebung und Klassifizierung der epileptischen Anfälle durch die Patientinnen/Patienten selbst als schwierig.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz <u>Validität</u> Die Erhebung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle erfolgte standardisiert mittels sprachgesteuertem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS). Ein unabhängiges ESC definierte die Anfallstypen und überprüfte die durch das IVRS vorgenommene Klassifizierung der Anfälle. Sofern ein Anfallstyp seitens ESC reklassifiziert werden musste, wurden die Betreuungspersonen durch das Prüfpersonal kontaktiert und nochmals geschult, sodass der Anfall ab dem Zeitpunkt mittels IVRS korrekt klassifiziert wurde. Angaben zu Dauer und Inhalten der Schulung wurden nicht identifiziert. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Die Anfälle wurden folgenden Typen zugeordnet: tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch, myoklonisch, zählbar partiell, andere partiell, Absenzen. Zählbare partielle Anfälle wurden definiert als partielle/fokale Anfälle mit einer motorischen oder einer Verhaltenskomponente, die es ermöglichten solche Anfälle leicht zu identifizieren und damit zu zählen. Andere partielle Anfälle wurden definiert als</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Partial-/Fokalkrampfanfälle, die schwer zu identifizieren und daher schwer zu erkennen (zählbar) sind, z. B. solche ohne motorische Komponente oder mit unverändertem Bewusstsein. Die Erhebung der Anfallshäufigkeit wird insgesamt als adäquat erachtet. Zur Validierung der angegebenen Responseschwellen legt der pU keine Unterlagen vor. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit ist aufgrund der schweren Symptomatik bei Personen mit DS ein primäres Therapieziel und daher von hoher klinischer Relevanz. Und auch in der Leitlinie der EMA zu klinischen Studien bei epileptischen Erkrankungen werden diese als wichtige Effektivariablen angegeben [9].</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Der Endpunkt wird als patientenrelevant bewertet. Die Erkrankung DS ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von Anfällen, die bereits im ersten Lebensjahr auftreten. Neben konvulsiven Anfällen treten nach dem ersten Lebensjahr auch andere Arten von Anfällen auf. Das DS ist eine der am stärksten behandlungsresistenten Formen der Epilepsie [27]. Dabei sind alle Anfallsarten sehr refraktär gegenüber konventionellen antiepileptischen Therapien, insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.</p>
Endpunkt	Status epilepticus
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Status epilepticus ist definiert als jegliche Art von Anfall (konvulsiv und nicht-konvulsiv), der 30 Minuten oder länger andauert. Die Erhebung erfolgt täglich mittels sprachgesteuertem elektrischem Telefontagebuch (IVRS) durch die Patientin / den Patienten oder die Betreuungsperson. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung des Endpunktes erfolgte täglich ab der Screeningvisite über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie mittels IVRS. Die Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1424. Für die Studie GWEP1332 Teil B liegen keine entsprechenden Auswertungen vor. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar bleibt, ob Patientinnen/Patienten, die geistig und körperlich fähig waren eine Bewertung ihrer Anfälle vorzunehmen, ebenfalls ein Training zum Umgang mit dem elektronischen Telefontagebuch erhielten. Zudem erscheint eine Erhebung und Klassifizierung der epileptischen Anfälle durch die Patienten/Patientinnen selbst als schwierig.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz <u>Validität</u> Das Auftreten eines Status epilepticus erfolgte standardisiert mittels sprachgesteuertem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS). Darüber hinaus wurde unterschieden, ob es sich dabei um einen konvulsiven oder nicht-konvulsiven Anfallstyp handelte. Ein unabhängiges ESC definierte die Anfallstypen und überprüfte die durch das IVRS vorgenommene Klassifizierung der Anfälle. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Sofern ein Anfallstyp seitens ESC reklassifiziert werden musste, wurden die Betreuungspersonen durch das Prüfpersonal kontaktiert und nochmals geschult, sodass der Anfall ab dem Zeitpunkt vom IVRS korrekt klassifiziert wurde. Angaben zu Dauer und Inhalten der Schulung</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>wurden nicht identifiziert. Die Erhebung des Endpunktes wird insgesamt als adäquat erachtet.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Der Endpunkt "Status epilepticus" wird als patientenrelevant bewertet. Bei einem Status epilepticus handelt es sich per Definition um eine langandauernde epileptische Aktivität, je nach Anfallstyp auch mit Bewusstseinsstörungen verbunden. Episoden von Status epilepticus sind sehr belastende Ereignisse, dessen Komplikationen lebensbedrohlich sein können. Neben einer signifikanten Reduzierung und Dauer von Krampfanfällen hat die Vermeidung von Status epilepticus die höchste Priorität in der Behandlung [2,7,26]. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.</p>
Endpunkt	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Mittels CGIC wurde der allgemeine Funktionsstatus der Patientin / des Patienten durch die Betreuungsperson bewertet. Die Betreuungsperson wurden jeweils vor Einleitung der Studienmedikation während Studienvisite 2 (Tag 1) gebeten, eine kurze schriftliche Charakterisierung über den Gesamtzustand der Patientin / des Patienten abzugeben, als Merkhilfe bei späteren Studienvisiten. In den darauffolgenden Studienvisiten sollte mit Beginn der Studienbehandlung der Gesamtzustand des Kindes mittels 7-teiliger Skala (Vergleich des Zustandes jetzt mit dem Zustand vor der Behandlung, siehe Studienvisite 2) bewertet werden. Niedrige Werte auf der Skala entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustandes (sehr stark verbessert (1), stark verbessert (2), geringfügig verbessert (3), keine Veränderung (4), geringfügig verschlechtert (5), stark verschlechtert (6), sehr stark verschlechtert (7)). Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Eine Bewertung der Skala erfolgt für die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Responder-Punktwerte 1, 2 und 3) sowie für die Veränderung gegenüber Baseline.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Erhebung erfolgte während Studienvisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8. Die Auswertung erfolgte für die relevante FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1424. Für die Studie GWEP1332 Teil B liegen keine entsprechenden Auswertungen vor. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz <u>Validität</u> Mit dem CGIC wird der Gesamtzustand der Patientin / des Patienten erfasst und bewertet, inwieweit sich seit Beginn der Therapie eine Verbesserung oder Verschlechterung des Gesundheitszustandes einstellte. Dazu musste an den geplanten Erhebungszeitpunkten von der Betreuungsperson der Patientin / des Patienten eine Frage zum Gesamtzustand beantwortet werden. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-teiligen Skala von sehr stark verbessert (1) bis sehr stark verschlechtert (7). Aus Konsistenzgründen sollte die Einschätzung immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Die Erfassung des Endpunktes erscheint entsprechend standardisiert und valide. Zur Validität des Instrumentes konnten weder aus den Unterlagen des pU sowie aus einer orientierenden Recherche Informationen identifiziert werden, sodass eine</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>abschließende Bewertung nicht getroffen werden kann. Problematisch ist zudem, dass keine Selbsteinschätzung durch die Patientin / den Patienten, sondern eine Fremdeinschätzung durch die Betreuungsperson erfolgt. Im Kontext der DS-Erkrankung, die mit milden bis schweren kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht und bei der auch sehr junge Personen (ab 2 Jahren) betroffen sind, erscheint eine Selbsteinschätzung durch die Patientinnen und Patienten jedoch schwer umsetzbar, weshalb die Erhebung des Endpunktes durch die Betreuungsperson als angemessen angesehen wird. Jegliche Veränderung im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes wird als relevant erachtet, auch wenn die Einschätzung des Gesundheitszustandes subjektiv durch Fremdbeurteilung erfolgt. Aufgrund der erforderlichen intensiven Betreuung der betroffenen Person ist davon auszugehen, dass hier eine adäquate Einschätzung durch die Betreuungsperson möglich ist.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Die Einschätzung der Patientin / des Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Funktionsstatus wird als patientenrelevant bewertet. In der vorliegenden Therapiesituation DS soll die pflegende Person den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten bewerten. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung der Patientin / des Patienten zum Krankheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet gestaltet sich die Erhebung in Form einer Selbsteinschätzung jedoch schwierig, sodass auch die Einschätzung der betreuenden Person im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Der Endpunkt wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Ergebnisse des Endpunktes werden nachfolgend dargestellt.</p>
Endpunkt	Dauer der Anfälle (CGICSD)
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Die Dauer der Anfälle wurde mittels CGICSD erhoben. Auf einer dreistufigen Skala soll eingeschätzt werden, wie sich die durchschnittliche Dauer der Anfälle mit der Behandlung im Vergleich zu Baseline verändert hat. Die Angabe der durchschnittlichen Dauer zu Baseline diente als Merkhilfe für die spätere Erhebung des Endpunktes. Die Bewertung erfolgte durch die Betreuungsperson der Patientin / des Patienten. Niedrigere Werte auf der Skala entsprechen einer kürzeren Anfallsdauer (Verringerung der durchschnittlichen Dauer (1), keine Veränderung (2), Erhöhung der durchschnittlichen Dauer (3)).</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu Baseline und zu Studienvisite 8 (EoT). Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B. Auswertungen für die relevante FI-konforme Teilpopulation liegen weder für Studie GWEP1424 noch für Studie GWEP1332 Teil B vor.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz <u>Validität</u> Mithilfe des CGICSD wurde der Gesamteindruck zur durchschnittlichen Dauer der Anfälle ermittelt. Die Erhebung erfolgte durch die betreuende Person. Diese wurde vor Beginn der Studienbehandlung (Studienvisite 2, Tag 1) gebeten die durchschnittliche Dauer der Anfälle der Patientin / des Patienten zu beschreiben. Diese Beschreibung</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>diente als Gedächtnisstütze für die 2. Erhebung des CGICSD zum Ende der Behandlung (Studiervisite 8). Auf einer dreistufigen Skala wurde für jeden Anfalls-Subtyp eingeschätzt, wie sich die durchschnittliche Dauer der Anfälle (Zustand jetzt mit dem Zustand vor der Behandlung) verändert hat. Niedrigere Werte auf der Skala entsprechen einer kürzeren Anfallsdauer (Verringerung der durchschnittlichen Dauer (1), keine Veränderung (2), Erhöhung der durchschnittlichen Dauer (3)).</p> <p>Die Dauer eines Anfalls lässt keine direkte Schlussfolgerung auf die Häufigkeit und Schwere epileptischer Anfälle zu. Darüber hinaus ist unklar wie sensitiv relevante Veränderungen der Anfallsdauer durch die subjektive Bewertung der Betreuungsperson erfasst werden können.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Der Endpunkt "CGICSD" wird als patientenrelevant erachtet. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Validität des Endpunktes wird kritisch gesehen; auf eine Darstellung der Ergebnisse des CGICSD wird verzichtet. Schwere und lang andauernde epileptische Anfälle sind über den Endpunkt "Status epilepticus" abgedeckt.</p>
Endpunkt	Epilepsiebedingte Hospitalisierung
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Epilepsiebedingte Hospitalisierungen umfassen die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte, die nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals epilepsiebedingt waren. Die epilepsiebedingten Krankenhausaufenthalte wurden durch die Betreuungsperson gemeldet und entsprechend im CRF dokumentiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu jeder Studiervisite ab Visite 2 (Tag 1) über den gesamten Studienzeitraum (einschließlich Sicherheits-Follow-up) im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden Nebenwirkungen (SUE).</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B. Auswertungen für die relevante FI-konforme Teilpopulation liegen weder für Studie GWEP1424 noch für Studie GWEP1332 Teil B vor.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz <u>Validität</u> Hospitalisierungen wurden durch die Betreuungsperson mitgeteilt und vom ärztlichen Prüfpersonal als epilepsiebedingt beurteilt. Unklar bleibt, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Zudem finden sich keine Informationen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Validität des Endpunktes kann abschließend nicht beurteilt werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Der Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierung" wird als patientenrelevant bewertet. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Schlafstörungen (0–10 NRS)
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Schlafstörungen wurden mit einer numerischen Skala (NRS) von 0 (= extrem gut geschlafen) bis 10 (= überhaupt nicht schlaffähig) bewertet. Die Betreuungsperson wurde gebeten auf einer Skala von 0 bis 10 den Wert anzugeben, der am besten die Schlafstörung des Kindes in der letzten Woche beschreibt. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte während Studiervisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B. Auswertungen für die relevante FI-konforme Teilpopulation liegen weder für Studie GWEP1424 noch für Studie GWEP1332 Teil B vor.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><u>Validität</u></p> <p>Die Schlafstörung-NRS ist Instrument zur Ermittlung von Schlafstörungen innerhalb der letzten Woche. Die Erfassung erfolgt durch die Betreuungsperson der Patientin / des Patienten mittels einer numerischen Skala von 0 (extrem gut geschlafen) bis 10 (überhaupt nicht schlaffähig). Die NRS ist als Selbsteinschätzungsinstrument in der Bewertung der Schmerzintensität etabliert.</p> <p>Zur Einschätzung von Schlafstörungen mittels NRS liegen keine Untersuchungen vor. Problematisch wird bei dem vorliegenden Endpunkt auch die Fremdeinschätzung gesehen, da es fraglich erscheint, wie sensitiv eine Beurteilung des Schlafs durch die betreuende Person erfolgen kann. Die Endpunkterhebung wird insgesamt als nicht valide angesehen.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Schlafstörungen werden per se als patientenrelevant erachtet. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Aufgrund unzureichender Validität des Endpunktes wird dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
Endpunkt	Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Die Bewertung des adaptiven Verhaltens erfolgte mittels Vineland-II (oder VABS). Ziel der Vineland-II ist es die persönlichen und sozialen Fähigkeiten von Kindern oder Erwachsenen in alltäglichen Situationen zu erfassen, im Besonderen bei Personen, die geistig zurückgeblieben sind oder mit Schwierigkeiten andere Testsituationen zu bestehen. Die Beurteilung des adaptiven Verhaltens erfolgt durch die Betreuungsperson. Es gibt verschiedene Versionen des Instruments. Die vorliegende Betreuer-Version umfasst 5 Domänen, die wiederum 2–3 Subdomänen (insgesamt 11 Subdomänen) enthalten. Alle Items sind zur Beantwortung an spezifische Altersspannen geknüpft, weshalb nur bestimmte Items für eine Patientin / einen Patienten beantwortet werden müssen.</p> <p><u>Adaptive Verhaltensdomänen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kommunikation (99 Items) <ul style="list-style-type: none"> ○ Rezeptiv (≥ 0 Jahre) ○ Expressiv (≥ 0 Jahre) ○ Geschriebene Sprache (≥ 3 Jahre)

Endpunktkategorie Morbidität

- Fähigkeiten des alltäglichen Lebens (109 Items)
 - Persönlich (≥ 0 Jahre)
 - Häuslich (≥ 1 Jahre)
 - Gemeinschaft (≥ 1 Jahre)
- Soziale Fähigkeiten (99 Items)
 - Zwischenmenschliche Beziehungen (≥ 0 Jahre)
 - Spielen und Freizeit (≥ 0 Jahre)
 - Bewältigungsstrategien (≥ 1 Jahre)
- Motorische Fähigkeiten (76 Items)
 - Grobmotorik (≥ 0 bis < 7 Jahre)
 - Feinmotorik (≥ 0 bis < 7 Jahre)

Maladaptives Verhalten

- Index für maladaptives Verhalten (36 Items)
 - Teil A (≥ 3 Jahre)
 - Teil B (≥ 3 Jahre)
 - Teil C (≥ 3 Jahre)
- Maladaptive verhaltenskritische Elemente (Teil D, 14 Items, ≥ 3 Jahre)

Die Antwortoptionen entsprechen einer Häufigkeitsabfrage des jeweiligen Items und reichen von 2 (= üblicherweise), 1 (= manchmal), 0 (= niemals) bis DK (= weiß nicht). Bei einigen Items existiert als weitere Antwortoption N/O (= nicht möglich), sofern bislang keine entsprechende Situation aufgetreten ist. Beispielsweise die Arbeitsleistung, sofern die betroffene Person nicht arbeitstätig ist. In der Domäne "Index für maladaptives Verhalten" gibt es die Antwortoptionen 2 (= oft), 1 (= manchmal) und 0 (= nie). In der Subdomäne Teil D soll zusätzlich das Ausmaß der Kategorie mit schwerwiegend (S) oder moderat (M) bewertet werden. Abgefragt wird dabei der Zustand zum aktuellen Zeitpunkt.

Für jede Subdomäne wird, basierend auf den Antworten der jeweiligen Items der Subdomäne, ein Rohwert berechnet. Die Subdomänenwerte werden zu Domänenwerten zusammengefasst. Die Domänen Kommunikation, Selbstständigkeit, soziale Fähigkeiten und motorische Fähigkeiten ergeben zusammen den Summenwert für das adaptive Verhalten. Für den Index für maladaptives Verhalten wird der Summenwert (Rohwert) der Werte der drei Subdomänen (Teil A–C) gebildet. Anhand dieser Werte und des Alters der Patientinnen/Patienten wird folgendes bestimmt:

- v-Skalenwert: Ist eine Art Standardwert-Skala (standardisiert nach Alter), die die individuelle, relative Funktionsfähigkeit beschreibt; Punktzahl 1–24
- 90%-KI für die v-Skalenwerte
- Anpassungsfähigkeit (Adaptives Level): Ein Mittel, um die Leistung eines Individuums mit Begriffen zu beschreiben, die vielseitig sind (gering, mittelmäßig gering, angemessen, mittelmäßig hoch, hoch); für das maladaptive Verhalten: durchschnittlich, erhöht oder klinisch signifikant
- Altersäquivalent: Gibt das durchschnittliche Alter für den errechneten Wert an (nicht für Index des maladaptiven Verhaltens und maladaptive verhaltens-kritische Elemente)

Für jede adaptive Verhaltensdomäne wird die Summe der v-Skalenwerte der Subdomänen zusammen mit dem Alter der Patientinnen und Patienten zur Berechnung folgender Werte verwendet:

- Standardwerte für die Domäne (standardisiert nach Alter), Punktwerte 20–160
- 90%-KI für den Standardwert der Domäne
- Adaptives Level (gering, mittelmäßig gering, adäquat, mittelmäßig hoch, hoch)

Über das Aufsummieren der Standardwerte der adaptiven Verhaltensdomänen wird das adaptive Verhalten zusammengefasst, wobei die Domäne motorische Fähigkeiten für Personen ≥ 7 Jahre ausgeklammert wird.

Zur Berechnung des Indexes für maladaptives Verhalten müssen alle Items innerhalb eines Abschnittes beantwortet werden, andernfalls wird der Wert nicht berechnet. Sofern ≥ 2 Items einer Subdomäne mit 0 (= weiß nicht) oder nicht beantwortet werden,

Endpunktkategorie Morbidität																																		
	<p>werden Subdomänen-, Domänen- und der Summenwert für das adaptive Verhalten als fehlend gewertet.</p> <p><i>Adaptive Level nach v-Skalenwert und Standardwert</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Adaptives Level</th> <th style="width: 35%;">v-Skalenwert für Subdomänen und Index für maladaptives Verhalten</th> <th style="width: 35%;">Standardwert für Domäne und zusammengefasstes adaptives Verhalten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">Domänen adaptives Verhalten</td> </tr> <tr> <td>gering</td> <td style="text-align: center;">1–9</td> <td style="text-align: center;">20–70</td> </tr> <tr> <td>mittelmäßig gering</td> <td style="text-align: center;">10–12</td> <td style="text-align: center;">71–85</td> </tr> <tr> <td>adäquat</td> <td style="text-align: center;">13–17</td> <td style="text-align: center;">86–114</td> </tr> <tr> <td>mittelmäßig hoch</td> <td style="text-align: center;">18–20</td> <td style="text-align: center;">115–129</td> </tr> <tr> <td>hoch</td> <td style="text-align: center;">21–24</td> <td style="text-align: center;">130–160</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">Maladaptives Verhalten</td> </tr> <tr> <td>klinisch signifikant</td> <td style="text-align: center;">21–24</td> <td></td> </tr> <tr> <td>erhöht</td> <td style="text-align: center;">18–20</td> <td></td> </tr> <tr> <td>durchschnittlich</td> <td style="text-align: center;">1–17</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung erfolgte während Studiervisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8. Die Auswertung erfolgte für die relevante FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1424. Für die Studie GWEP1332 Teil B liegen keine entsprechenden Auswertungen vor. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</p>	Adaptives Level	v-Skalenwert für Subdomänen und Index für maladaptives Verhalten	Standardwert für Domäne und zusammengefasstes adaptives Verhalten	Domänen adaptives Verhalten			gering	1–9	20–70	mittelmäßig gering	10–12	71–85	adäquat	13–17	86–114	mittelmäßig hoch	18–20	115–129	hoch	21–24	130–160	Maladaptives Verhalten			klinisch signifikant	21–24		erhöht	18–20		durchschnittlich	1–17	
Adaptives Level	v-Skalenwert für Subdomänen und Index für maladaptives Verhalten	Standardwert für Domäne und zusammengefasstes adaptives Verhalten																																
Domänen adaptives Verhalten																																		
gering	1–9	20–70																																
mittelmäßig gering	10–12	71–85																																
adäquat	13–17	86–114																																
mittelmäßig hoch	18–20	115–129																																
hoch	21–24	130–160																																
Maladaptives Verhalten																																		
klinisch signifikant	21–24																																	
erhöht	18–20																																	
durchschnittlich	1–17																																	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der pU ordnet den Endpunkt der Kategorie Lebensqualität zu. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Da die Vineland-II ein Instrument zur Erfassung des adaptiven Verhaltens ist und Entwicklungsstörungen zur Krankheitssymptomatik des DS gehören, wird der Endpunkt der Kategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz <u>Validität</u> Die Vineland-II ist ein standardisiertes und in der klinischen Forschung etabliertes Instrument zur Bewertung der Gesamleistung der adaptiven Funktionalität von Personen im Alter von 0 bis 90 Jahren. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten und eine zusätzliche, optionale Domäne zum maladaptiven Verhalten. Darüber hinaus besitzt es ergänzende Normen für spezielle Patientenpopulationen, wie z. B. Menschen mit Autismus. Der pU führt keine Quellen zur Validierung des Endpunktes oder zum Einsatz des Instrumentes in der vorliegenden Indikation an. Die psychometrischen Gütekriterien sind in mehreren Studien, u. a. bei Menschen mit Autismus oder geistiger Behinderung und verschiedenen Altersgruppen, untersucht. Es zeigten sich u. a. eine gute Reliabilität (z. B. Test-Retest, Interrater-Reliabilität), interne Konsistenz, Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität. Die Vineland-II wurde zudem für Personen mit Epilepsie im Kindesalter eingesetzt. Insgesamt wird die Validität des Instruments als hinreichend angesehen. Wie sensitiv mit dem Instrument Veränderungen aufgrund einer Intervention erfasst werden können, ist nicht beschrieben. Eine etablierte klinische Relevanzschwelle (MID) wird weder in der Literatur noch seitens des pU beschrieben [1,4,17,18,24]. Unklarheit besteht weiterhin darüber, wie sich die v-Skalenwerte aus den kalkulierten Subdomänenwerten ergeben. Darüber hinaus gibt es keine Angaben über die Referenzpopulation, die den Standardwerten zugrunde liegt. Die Erhebung des Endpunktes erfolgt durch eine Fremdeinschätzung des altersabhängigen, adäquaten, adaptiven Verhaltens. Dies erscheint in der vorliegenden Indikation</p>																																	

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>akzeptabel; zum einen aufgrund der Krankheits symptomatik, zum anderen, weil davon auszugehen ist, dass die betreuende Person die Patientin / den Patienten täglich betreut und deren/dessen Funktionalität entsprechend gut einschätzen kann.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Der Endpunkt "Bewertung des adaptiven Verhaltens" wird als patientenrelevant eingestuft. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse des Endpunktes werden nachfolgend berichtet.</p>
Endpunkt	Bewertung des kognitiven Verhaltens (CAB)
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424</u></p> <p>Die Erfassung der kognitiven Funktion erfolgte über eine Cognitive Assessment Battery (CAB), bei der unterschiedliche Funktionen der Patientinnen und Patienten mittels verschiedener neuropsychologischer Tests gemessen werden. Die Patientinnen und Patienten beziehungsweise die jeweilige betreuende Person sollten die unterschiedlichen Tests so vollständig wie möglich absolvieren. Es wird erwartet, dass einige Patientinnen/Patienten nur einen Teil des Tests fertigstellen und andere den Test überhaupt nicht durchführen können, sodass bestimmte Tests einer Einschätzung der Eltern bedürfen.</p> <p><u>Patientenbezogene Tests</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Intelligenz: <ul style="list-style-type: none"> ○ WPPSI-4–T-Score: Rezeptiver Wortschatz, Matrix Reasoning, Fehlersuche ○ WASI-2-T-Score: Wortschatz, Matrix Reasoning ○ WISC-4 and WAIS-4: Coding Scaled Score, Digit Span (vorwärts, rückwärts, am längsten vorwärts, am längsten rückwärts) • Aufmerksamkeit, Exekutiv: <ul style="list-style-type: none"> ○ Skalenwerte des D-KEFS • Sprache: <ul style="list-style-type: none"> ○ Expressive One-Word Picture Vocabulary Test, 4th Edition ○ NEPSY-2-Wortbildung • Visuell-räumlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Developmental Test of Visual Motor Integration-6 • Geschicklichkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Purdue Steckbrett (dominierende Hand, nicht-dominante Hand und beide Hände) <p><u>Betreuerbezogene Tests</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exekutiv: Behavior Rating Inventory of Executive Function • Aufmerksamkeit: ADHD Checklist • Stimmung/Angst: BASC-2 • Zusätzlich: Freifeld für Verhaltensbericht <p>Je nach Instrument bzw. Test wurden zur Auswertung standardisierte Werte für die Skalen oder Indexwerte gebildet (T-Werte, Z-Werte sonstige Standardwerte). Die unterschiedlichen Tests werden nur in definierten Altersklassen eingesetzt. Maßgeblich ist dabei das Alter bei Eintritt in die Studie. Da die Einschätzung durch psychomatisch erfahrenes Personal vorgenommen werden soll, wird der Test nur in einer Auswahl Studienzentren mit entsprechender Expertise bei der Durchführung kognitiver Tests eingesetzt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die CAB wurde zu Studienvisite 2 u. Studienvisite 8 bzw. bei Studienabbruch erhoben. Die Auswertungspopulation ist nicht spezifiziert. Lediglich eine Zusammenfassung je Studienarm war geplant.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Der Endpunkt wird durch den pU als nicht patientenrelevant eingeschätzt, zudem können in den vorliegenden Studienunterlagen keine ausreichenden Informationen zu den einzelnen Tests und Auswertungen identifiziert werden. Aus den Unterlagen geht zudem nicht eindeutig hervor, welcher Test tatsächlich eingesetzt wurde. Da die CAB nur in ausgewählten Studienzentren mit entsprechender Erfahrung für die Durchführung von neuropsychologischen Tests eingesetzt werden, sind lediglich CAB-Daten einer selektiven Patientenpopulation erfasst. Es ist unklar, inwiefern diese Patientenpopulation repräsentativ für die gesamte Studienpopulation ist. Zudem ist nicht ersichtlich, wie viele der Studienzentren an der Erhebung des Endpunktes beteiligt waren. Insgesamt wurden jeweils weniger als 35 % der Teilnehmenden eines Studienarms (ITT-Population) über den Endpunkt erfasst.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><u>Validität</u></p> <p>Es liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die Validität der CAB abschließend bewerten zu können. Auch die Auswahl der erhobenen Funktionen und Tests ist nicht begründet.</p> <p>Abgesehen von der Einschätzung durch psychometrisch erfahrene Personen liegen keinerlei Informationen zum Einsatz der Tests vor und ob diese standardisiert durchgeführt wurden. Eine Bewertung der Objektivität ist somit ebenfalls nicht möglich. Auch die standardisierten Werte, die zur Auswertung der Testergebnisse gebildet werden (T-Werte, Z-Werte, sonstige Standardwerte) sind nicht nachvollziehbar.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Das kognitive Verhalten wird in der vorliegenden Indikation DS als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Aufgrund der unklaren Operationalisierung und der fraglichen Validität wird die kognitive Funktion mittels CAB nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Abkürzungen: ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BASC-2: Behavior Assessment System for Children – Second Edition; CAB: Cognitive Assessment Battery; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CGICSD: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration; CRF: Case Report Form; D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; DS: Dravet-Syndrom; EMA: European Medicines Agency; EoT: End of Treatment; ESC: Epilepsie-Studienkonsortium; FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MID: Minimal Important Difference; NRS: Numerical Rating Scale; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; WASI-2: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – Second Edition; WAIS-4: Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition; WISC-4: Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition; WPPSI-4: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Edition.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Der QOLCE-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung der Auswirkungen einer Epilepsie und deren Behandlung auf die Alltagsfunktionen bei Kindern mit Epilepsie ab 4 bis 18 Jahren in verschiedenen Lebensbereichen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 77 Items und wird von der Betreuungsperson bzw. den Eltern ausgefüllt. Zusammengefasst ergeben die Items 16 Subskalen und 7 Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Aktivitäten <ul style="list-style-type: none"> ○ körperlichen Einschränkungen (10 Items) ○ Energie/Fatigue (2 Items) • Wohlbefinden <ul style="list-style-type: none"> ○ Depression (4 Items) ○ Angst (6 Items) ○ Kontrolle/Hilflosigkeit (4 Items) ○ Selbstvertrauen (5 Items) • Kognition <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufmerksamkeit (5 Items) ○ Erinnerungsvermögen (6 Items) ○ Sprache (8 Items) ○ sonstige kognitive Fähigkeiten (3 Items) • Soziale Aktivitäten <ul style="list-style-type: none"> ○ Interaktion (3 Items) ○ soziale Aktivitäten (3 Items) ○ Stigma (1 Item) • Verhalten (15 Items) • Allgemeine Gesundheit (generische Subskala mit 1 Item) • Lebensqualität (1 Item) <p>Die Items werden auf einer 5- oder 6-Punkte-Skala bewertet und beziehen sich auf die vergangenen 4 Wochen: sehr häufig, ziemlich oft, manchmal, fast nie, niemals, nicht zutreffend. In Abhängigkeit vom jeweiligen Item konnten die Befragten aus unterschiedlichen Antwortoptionen wählen. Zur Auswertung erfolgte eine lineare Transformation der Items auf einer 100-Punkte-Skala (1 = 0, 2 = 25, 3 = 50, 4 = 75 und 5 = 100), wobei höhere Werte der Einzelitems oder Skalen für eine bessere Funktionalität stehen. Als nicht zutreffend beantwortete Items gelten für die Berechnung der Subskalen und Gesamtwerte des QOLCE entsprechend als fehlende Werte. Aus allen Items einer Subskala werden Summenwerte über die Mittelwerte gebildet. Der Gesamtwert der Lebensqualität bildet sich aus den berechneten Mittelwerten der Subskalen. Sofern < 50 % der Items innerhalb einer Subskala fehlen (einschließlich nicht zutreffend) wird der Mittelwert der beantworteten Items für die Bewertung der Subskala herangezogen. Werden ≥ 50 % der Items innerhalb einer Subskala nicht beantwortet erfolgt keine Auswertung der Subskala und sie wird nicht für die Gesamtbewertung berücksichtigt. Wenn weniger als 8 der 16 Subskalenwerte fehlten wurde der Gesamtwert der Lebensqualität aus den Mittelwerten der vorliegenden Subskalenwerte gebildet. Sofern mehr als 8 Subskalenwerte fehlten wurde kein Gesamtwert der Lebensqualität berechnet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu Baseline und zu Studiervisite 8 (EoT).</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die relevante FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1424. Für Studie GWEP1332 Teil B liegen keine entsprechenden Auswertungen vor. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</p>
Bewertung	Die Operationalisierung des QOLCE ist nachvollziehbar. Allerdings erscheint fraglich, warum die Analyse einiger Subskalen nur explorativ geplant war. Da der Fragebogen ausschließlich für Personen im Alter von 4 bis 18 Jahren entwickelt und validiert wurde,

Endpunktkategorie Lebensqualität

ist unklar, inwiefern auch Kinder unter 4 Jahren mit diesem Instrument bewertet werden können. Dazu wird im Nutzendossier nicht weiter ausgeführt.

Validität und Patientenrelevanz
Validität

Der QOLCE ist ein Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren mit Epilepsie. Der Fragebogen besteht aus 77 Items in 5 Domänen und 16 Subskalen.

In einer Querschnittsstudie mit 63 Eltern von Kindern mit refraktärer Epilepsie wurden die psychometrischen Gütekriterien des QOLCE untersucht.

Reliabilität und Validität des Fragebogens konnten nachgewiesen werden, wobei lediglich Informationen aus einer Studie an Kindern mit operativer Therapie identifiziert werden konnten. Die Subskalen sowie der Gesamtscore des QOLCE zeigten eine gute interne Konsistenz mit Werten im Cronbach's alpha zwischen 0,72 und 0,93 für die Subskalen und 0,93 für den Gesamtscore. Eine weitere Untersuchung fokussierte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Personen mit unterschiedlichen Epilepsie-Syndromen. In allen Subskalen des QOLCE sowie im Gesamtscore zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei den symptomatischen Syndromen im Vergleich zu den idiopathischen Syndromen. Die Fähigkeit des Instruments Veränderungen zu detektieren wurde lediglich (longitudinal) an einer Kohorte von Kindern mit Epilepsie untersucht, die eine Epilepsie-Chirurgie erhielten. Kindern, die post-Intervention anfallsfrei waren, wurden signifikant höhere und damit verbesserte Werte für fast alle Subskalen sowie den Gesamtscore attestiert, verglichen mit Kindern, die weiterhin Anfälle erlitten [3,20,21,22].

Die Items des Fragebogens scheinen die Aspekte der Lebensqualität von Kindern mit Epilepsie gut abzubilden. Inwiefern sich hierbei Einschränkungen für Personen mit DS ergeben bzw. eine Vergleichbarkeit gegeben ist, kann abschließend nicht beurteilt werden. Es liegen keine Informationen in Bezug auf die klinische Relevanz (MID) von Veränderungen vor.

Neben der dargelegten australischen Validierung des QOLCE liegt auch eine Validierungsstudie für eine US-amerikanische Patientenpopulation vor [23]. Nach der Übersetzung des ursprünglichen Fragebogenentwurfs (91 Items) und einer methodisch vergleichbaren, separaten Validierungsstudie resultierte mit dem USQOLCE eine amerikanische Version des Fragebogens mit 79 Items und Veränderungen der Subskalen Angst, Interaktionen und Verhalten. Die Unterschiede zwischen den Fragebögen werden von der Autorengruppe auf interkulturelle Unterschiede zurückgeführt. Da sich die Mehrheit der Studienzentren beider Studien (GWEP1424 und GWEP1332) in den USA befinden, ist unklar warum der QOLCE und nicht der USQOLCE eingesetzt wurde. Eine entsprechende Rationale seitens des pU liegt nicht vor.

Insgesamt wird der QOLCE als valide angesehen. Aufgrund des engen Patienten-Betreuer-Verhältnisses, erscheint eine Fremdbeurteilung der Lebensqualität plausibel und adäquat. Da das Instrument für Kinder ab 4 Jahren entwickelt wurde ist fraglich, ob der QOLCE auch bei jüngeren Studienteilnehmenden eingesetzt wurde.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt "Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE" wird als patientenrelevant erachtet.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden nachfolgend dargestellt.

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; DS: Dravet-Syndrom; EoT: End of Treatment; FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MID: Minimal Important Difference; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy.

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Die Erhebung von UE war in beiden Studien überwiegend vergleichbar. Unterschiede ergeben sich für die Auswertung und Auswertepopulation.</p> <p>UE waren in beiden Studien definiert als alle neu auftretende unerwünschte oder unbeabsichtigte Ereignisse oder Symptome (inklusive abnormaler Laborwerte), Diagnosen oder Verschlechterungen von bereits zur Screeningvisite bestehenden Beschwerden. Ein durch eine Studienprozedur hervorgerufenen Ereignis wurde als UE erfasst. Es wurden nicht die chirurgischen bzw. studienbedingten Prozeduren sondern die zugrundeliegende medizinische Ursache als UE erfasst. Elektive Hospitalisierungen für bereits vor der Studie bestehende Beschwerden oder elektive Prozeduren wurden ebenfalls nicht als UE definiert. Als Ausnahme wurden UE erfasst, die während der Hospitalisierung zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten. Diese wurden als SUE definiert.</p> <p>Bei einem tödlichen Ereignis sollte die zugrundeliegende Ursache als SUE berichtet werden.</p> <p>Alle UE wurden in beiden Studien als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst und nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit MedDRA (Version 17.1) codiert.</p> <p>Zusätzlich wurden potentielle Fälle von durch Medikamente induzierte Leberschäden untersucht. Sofern die a priori definierten Kriterien (erhöhte Laborparameter und ggf. Symptome) zutrafen, waren die Bedingungen für ein Ausscheiden aus der Studie erfüllt und es wurde als medizinisch bedeutsam angesehen.</p> <p><u>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wird definiert als UE, die:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führten, • lebensgefährdend waren, • zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten, • zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Unfähigkeit führten, • zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten, • als medizinisch bedeutsam durch das ärztliche Prüfpersonal angesehen wurden¹⁾. <p><u>Schweregrad von UE</u></p> <p>Für die Beschreibung des Schweregrads eines UE sollten für beide Studien die Terme mild, moderat oder schwer verwendet und stets der schwerste/schlimmste Schweregrad dokumentiert werden. Die Beurteilung des Schweregrades sollte nach klinischem Urteilsvermögen vorgenommen werden.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Ab Studienvsiste 1 (Screening, 28 Tage vor Baseline) über den gesamten Studienzeitraum (bis Studienvsiste 10, d. h. 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis).²⁾</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die relevante FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1424. Für die Studie GWEP1332 Teil B liegen keine entsprechenden Auswertungen vor. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar.</p> <p>Bei der Schweregradeinteilung der UE wurde in beiden Studien keine Definition der Terme vorgenommen, sodass die Klassifizierung im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals lag. Es bleibt unklar inwieweit eine einheitliche Schweregradeinteilung vor dem Hintergrund einer multizentrischen Studie vorgenommen werden konnte.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Eine Schweregradeinteilung war in beiden Studien vorgesehen. Es wurden keine Definition für die Terme "mild", "moderat", "schwer" a priori festgelegt. Die Beurteilung</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>sollte nach klinischem Ermessen vorgenommen werden, was kritisch gesehen wird, da eine einheitliche Beurteilung der UE fraglich ist. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der UE in Abhängigkeit der Schweregradeinteilung abgesehen.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wird als patientenrelevant und die Erhebung als größtenteils valide angesehen.</p>
Endpunkt	Suizidalität (C-SSRS)
Operationalisierung	<p><u>GWEP1424 und GWEP1332 Teil B</u></p> <p>Die C-SSRS ist ein standardisiertes klinisches Interview zur systematischen Bewertung und strengen Überwachung suizidaler unerwünschter Ereignisse während der gesamten Studie sowie anderen Situationen. Erfasst wird das Ausmaß an suizidalen Gedanken und welche Maßnahmen ergriffen wurden (einschließlich Vorbereitung) sich das Leben zu nehmen (Selbstmordverhalten). Die C-SSRS wurde vom ärztlichen Prüfpersonal oder einer entsprechend qualifizierten Vertretung³⁾ ausgefüllt. Die Erhebung sollte wenn möglich während der gesamten Studie von derselben Person durchgeführt werden. Die Befragung erfolgte nur für Patientinnen/Patienten ab 6 Jahren; zudem mussten die Befragten nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals in der Lage sein die Fragen zu verstehen und zu beantworten.</p> <p>Das Instrument gibt es in verschiedenen Versionen und umfasst je nach Version 13 bis 18 Items.</p> <p>Die in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorliegende Version der C-SSRS ist konzipiert für Kinder. Sie besteht aus 4 Domänen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) <u>Suizidgedanken</u>, 5 Items: Je nach Beantwortung der Items 1 und 2 (ja/nein) werden die Items 3 bis 5 beantwortet oder nicht: (1) Ich wünschte, ich wäre tot; (2) Unspezifische aktive Suizidgedanken; (3) Aktive Suizidgedanken mit allen Möglichkeiten (kein Plan) ohne Handlungsabsicht; (4) Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan; (5) Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht. b) <u>Intensität der Gedanken</u>, 1 Item: Angabe des schlimmsten Gedankens und wie häufig diese Gedanken auftraten. c) <u>Suizidales Verhalten</u>, 5 bzw. 6 Items: Baseline – Fragen zu 5 Typen von Suizidversuchen: (1) aktueller Versuch; (2) unterbrochener Versuch; (3) gescheiterter Versuch; (4) vorbereitendes Handeln oder Verhalten; (5) suizidales Verhalten. In den Studienvisiten nach Baseline wird ein weiteres Item abgefragt: (6) vollendeter Suizid. Ja-/Nein-Antworten und teilweise Angaben zur Anzahl der Versuche. d) <u>Letalität des suizidalen Verhaltens</u>, 2 Items: Nur für aktuelle Suizidversuche zu beantworten. Angabe Datum des jüngsten Versuchs, tödlichen Versuchs, initialen/ersten Versuchs. In den Studienvisiten nach Baseline wird jeweils nur die Angabe des tödlichen Versuchs erfragt. <p>Der Bezugszeitraum für die Baselinebefragung umfasst das bisherige Leben, bei allen weiteren Studienvisiten bezieht sich die Befragung auf die Zeit zwischen der letzten und der aktuellen Studienvisite.</p> <p>Bewertet werden die Kategorien jegliche Suizidalität⁴⁾ sowie Suizidgedanken und suizidales Verhalten, vollständige Suizidalität, Auftreten von Suizidgedanken⁵⁾, Verschlechterung der Suizidgedanken⁶⁾ und Auftreten von suizidalem Verhalten⁷⁾.</p> <p>Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung für die Domänen Suizidgedanken und suizidales Verhalten pro abgefragtem Item. Angaben zur Bildung der Summenwerte finden sich weder in Nutzendossier des pU noch in den Studienunterlagen.</p> <p>Wenn die C-SSRS bei Screening oder Baseline nicht abgeschlossen wurde, wird die Patientin / der Patient nicht für die Auswertungen "Auftreten oder Verschlechterung von Suizidgedanken oder -verhalten“ berücksichtigt.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung der C-SSRS erfolgte während Studienvsitate 1, 2 (Tag 1),3, 4, 6, 8, und 9. Die Auswertung erfolgte für die relevante FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1424. Für die Studie GWEP1332 Teil B liegen keine entsprechenden Auswertungen vor. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Die C-SSRS ist ein standardisiertes Instrument zur Bewertung von Selbstmordverhalten und -vorstellungen. Dabei wird es unter anderem zur strengen Überwachung der Suizidalität in klinischen Studien eingesetzt. Die in den Studien vorliegende Version der C-SSRS ist konzipiert für Kinder und umfasst 13 Items. Die Skala wird immer durch eine Klinikerin / einen Kliniker oder anderes qualifiziertes Personal erhoben. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu Baseline und an sechs weiteren darauffolgenden Studienvsiten. Das letzte Mal zum Ende des Ausschleichens der Studienmedikation (Studienvsitate 9). Bewertet werden die Kategorien jegliche Suizidalität⁴⁾ sowie Suizidgedanken und suizidales Verhalten, vollständige Suizidalität, Auftreten von Suizidgedanken⁵⁾, Verschlechterung der Suizidgedanken⁶⁾ und Auftreten von suizidalem Verhalten⁷⁾. Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung für die Domänen Suizidgedanken und suizidales Verhalten pro abgefragtem Item. Summenwerte werden pro Domäne gebildet, eine Gewichtung erfolgt nicht. Höhere Werte verweisen auf ein höheres suizidales Verhalten oder häufige Suizidgedanken.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><u>Validität</u> Validität und Reliabilität der C-SSRS wurden in drei multizentrischen Studien untersucht [19]: Jugendliche / Junge Erwachsene nach Suizidversuch (N = 124), Jugendliche / junge Erwachsene mit Depressionen (N = 312) und erwachsene Patienten, die wegen psychischer Probleme eine Notaufnahme aufsuchten (N = 237). Die C-SSRS zeigt dabei gute divergente und konvergente Validität, interne Reliabilität und Veränderungssensitivität. Untersuchungen an Kindern wurden nicht identifiziert, sodass eine Übertragbarkeit für einen Großteil der vorliegenden Population unsicher ist. Es erscheint fraglich, wie sachgerecht bzw. aussagekräftig eine Einschätzung von Selbstmordverhalten und -gedanken bei kognitiven Beeinträchtigungen der Patientin / des Patienten getroffen werden kann. Da der Endpunkt nur für Personen ab 6 Jahren und für jene Personen, die in der Lage waren die Fragen zu verstehen und zu beantworten, erhoben wurde, ist eine Selektion der eingeschlossenen Population durch das ärztliche Prüfpersonal vorgenommen worden. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob überhaupt Patientinnen/Patienten für den Endpunkt berücksichtigt wurden. Die Endpunkterhebung wird insgesamt kritisch gesehen.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Suizidalität und selbstverletzendes Verhalten sind patientenrelevante Endpunkte. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Endpunkt wird nachfolgend berücksichtigt.</p>

¹⁾ Wichtige medizinische Ereignisse müssen nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder tödlich sein oder zu einer Hospitalisierung führen, können aber dazu führen, dass Maßnahmen unternommen werden, um die oben genannten Ereignisse zu vermeiden. Beispiele können sein: Intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause auf Grund eines allergischen Bronchospasmus, Blutdyskrasie oder Anfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung oder zu einer Drogenabhängigkeit bzw. einem Drogenmissbrauch führen.

²⁾ TEAE werden ab Randomisierung berichtet; die Analyse erfolgte ab Behandlungsbeginn.

- ³⁾ Eine qualifizierte Vertretung wurde definiert als Arzt, Osteopath, Krankenschwester und Krankenpfleger, klinischer Psychologe oder Arzthelfer, die lizenziert waren und die C-SSRS-Ausbildung innerhalb der letzten 2 Jahre absolviert hatten.
- ⁴⁾ Suizidalität ist definiert als Auftreten von mindestens einem Selbstmordverhalten oder Selbstmordgedanken.
- ⁵⁾ Die Entstehung von Suizidgedanken ist definiert als das Nichtvorhandensein von Suizidgedanken zu Baseline und das Berichten über jede Art von Suizidgedanken zu jedem Zeitpunkt nach Baseline.
- ⁶⁾ Die Verschlechterung der Suizidgedanken ist definiert als Verschlechterung des schwersten Suizidgedankens zu Baseline.
- ⁷⁾ Die Entstehung von suizidalem Verhalten ist definiert als das Nichtvorhandensein von suizidalem Verhalten zu Baseline und das Berichten über jegliche Art von suizidalem Verhalten zu jedem Zeitpunkt nach Baseline.

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; FI: Fachinformation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse folgender Endpunkte der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt:

- Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Veränderung nicht-konvulsiver Anfälle, Veränderung Anfälle gesamt
- Status epilepticus
- Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)
- Epilepsiebedingte Hospitalisierung
- Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)
- Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)
- Unerwünschte Ereignisse
- Suizidalität (C-SSRS)

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

Studienvisite (Tag) Endpunkt	1 ¹⁾ Tag -28	2 ²⁾ Tag 1	3 Tag 15	4 Tag 29	5 Tag 43	6 Tag 57	7 Tag 71	8 ³⁾ Tag 99	9 ⁴⁾ Tag 109	10 ⁵⁾ Tag 137
Anfälle ⁶⁾										
Status epilepticus ⁶⁾										
CGIC		X	X	X		X		X		
Epilepsiebedingte Hospitalisierung		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vineland-II		X	X	X		X		X		
QOLCE		X						X		
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS	X	X	X	X		X		X		X

¹⁾ Studienvisite 1 entspricht der 28-tägigen Baselineperiode.

²⁾ Studienvisite 2 entspricht Tag 1 der Studie.

³⁾ Studienvisite 8 entspricht dem Ende der Behandlung. Die Studienteilnehmenden konnten in eine Open-Label-Extensionsstudie übertreten; jene Personen, die die Behandlung beendeten, schlichen die Studienmedikation über 10 Tage aus.

⁴⁾ Studienvisite 9: Am Ende der Heruntertitration der Studienmedikation bei Personen, die am Ende der Behandlungsphase nicht an der Open-Label-Extensionsstudie teilgenommen haben bzw. die vorzeitig die Studie abbrechen.

⁵⁾ Studienvisite 10: Für Personen, die nicht an der Open-Label-Extensionsstudie teilgenommen haben oder die die Studie abgebrochen haben; kann telefonisch durchgeführt werden (Sicherheits-Follow-up).

⁶⁾ Epileptische Anfälle und entsprechend auch der Status epilepticus wurden täglich mittels IVRS erhoben.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; IVRS: Interactive Voice Response System; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition.

2.4 Statistische Methoden

Die vorliegenden Analysen erfolgten auf Basis des finalen SAP der Studie GWEP1424 vom 5. Oktober 2018 und der Studie GWEP1332 Teil B vom 3. November 2015.

Die Entblindung der Datenbanken erfolgte in der Studie GWEP1424 am 17. November 2018 und in der Studie GWEP1332 Teil B am 10. März 2016.

Die Studienplanung der Studie GWEP1424 sah vor 186 Personen im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag, Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag zu verteilen. Die Randomisierung wurde zusätzlich nach Altersgruppe stratifiziert: 2–5 Jahre, 6–12 Jahre und 13–18 Jahre.

Für einen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, der zwei Verteilungen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 vergleicht, war eine Stichprobe von $N = 62$ pro Studienarm (die Placebo-Studienarme sind zusammengefasst) erforderlich, um eine statistische Power von 80 % zu erreichen.

Insgesamt sollten 100 Personen in die Studie GWEP1332 Teil B randomisiert werden und im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo verteilt werden. Die Randomisierung wurde darüber hinaus nach Altersgruppen stratifiziert: 2–5 Jahre, 6–12 Jahre und 13–18 Jahre.

Unter der Annahme, dass Studienteilnehmende im Placeboarm eine mittlere Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle von 18 % (gegenüber dem Ausgangswert) erreichen, war eine Stichprobe von $N = 50$ pro Behandlungsarm ausreichend, um einen Unterschied von 32 % zwischen den Behandlungen zu detektieren (d. h. Personen unter 20 mg/kg/Tag würden mindestens 50 % weniger konvulsive Anfälle erleiden). Weitere Annahmen sind: Standardabweichung von 56 % bei einem 2-seitigen 5%igen Signifikanzniveau und 80 % Power.

Die Auswertungen wurden jeweils für den gesamten Behandlungszeitraum und ergänzend nur für den Erhaltungszeitraum vorgenommen.

Hinweis: Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst nicht die gesamte Studienpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B, sondern lediglich eine Teilpopulation der Personen, die während der Studie Cannabidiol zusammen mit Clobazam einnahmen. Diese Population wird im Rahmen der Nutzenbewertung als Teilpopulation FI-konform bezeichnet.

Analyse primärer Endpunkt

GWEP1424

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als die Veränderung der konvulsiven Anfallshäufigkeit während der Behandlungsperiode im Vergleich zu Baseline.

Primäre Nullhypothese: Nach einer Behandlungsdauer von 14 Wochen zeigt sich kein Unterschied in der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline zwischen den Studienarmen 20 mg/kg/Tag Cannabidiol und Placebo.

Die gemäß SAP vorgesehene primäre Analyse erfolgt mittels negativer Binomialregression für die Summe der konvulsiven Anfälle während der Behandlungszeit auf Basis der ITT-Population. Die konvulsive Anfallshäufigkeit (28-Tage-Durchschnitt) sowie die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit werden gegenüber Baseline dargestellt. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert konvulsiver Anfallshäufigkeit berechnet sich folgendermaßen:

$$\left(\frac{\text{Häufigkeit während der Behandlungsperiode}}{\text{Häufigkeit während der Baselineperiode}} - 1 \right) \times 100$$

Die Anfallshäufigkeit für jeden Zeitraum basierte dabei auf einem 28-Tage-Durchschnitt:

$$\frac{\text{Anzahl Anfälle in der Periode}}{\text{Anzahl berichteter Tage für IVRS in der Periode}} \times 28$$

Nur Endpunkte bzgl. konvulsive Anfälle betreffend; für Personen ohne Ereignis eines konvulsiven Anfalls während der Baselineperiode berechnet sich die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline wie folgt:

$$(\text{Häufigkeit während der Behandlungsperiode} + 1) \times 100$$

Es wurde ein Mixed-Effekt-Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) für alle während der Baselineperiode und Behandlungsperiode beobachteten konvulsiven Anfälle durchgeführt, bei allgemein linearem, negativ binomialem Modell. Das Modell beinhaltet eine Stratifizierung nach Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–12 Jahre, 13–18 Jahre), Zeitpunkt, Behandlungsarm, Behandlungsarm nach Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als fixe Effekte und Patientin/Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl Tage mit Anfallsbericht als Offset. Die präspezifizierte parametrische Auswertung der Anfallsdaten mittels ANCOVA-Modell wurden nach Studienbeginn im Rahmen des Amendments 6 in eine nicht-parametrische Methode (Wilcoxon-Rangsummentest) geändert. Mit Amendment 7 war für die primäre Analyse und einige Sensitivitätsanalysen eine negative Binomial-Regression anstelle des Wilcoxon-Rangsummentest geplant (Amendment 7).

Für den primären Endpunkt waren darüber hinaus eine Vielzahl von Sensitivitätsanalysen geplant, u. a.:

- Wilcoxon-Rangsummentest für prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle während der Behandlungszeit gegenüber Baseline mittels Hodges-Lehmann-Schätzung für die mediane Differenz (einschließlich 95%-KI) zwischen Cannabidiol (10 und 20 mg/kg/Tag) und Placebo.
- Rang-basierte Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Stratifizierungsfaktor Altersgruppe (2–5, 6–12 und 13–18 Jahre) als Kovariate und Behandlungsgruppe als fixen Faktor.

Sofern eine Person die Behandlung vorzeitig abbrach, so wird die primäre Analyse aus allen verfügbaren Daten, während der Behandlungszeit, vor dem Ausscheiden der Person berechnet.

GWEP1332 Teil B

Es liegen keine Ergebnisse zur FI-konformen Teilpopulation der Studie GWEP1332 Teil B vor.

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte unter Verwendung eines Wilcoxon-Rangsummentest und für die Differenz der Mediane mittels Hodges-Lehmann, wie in Studie GWEP1424.

Analyse sekundäre Endpunkte

Es liegen keine Ergebnisse zur FI-konformen Teilpopulation der Studie GWEP1332 Teil B vor. Nachfolgend wird lediglich auf die Analysen der sekundären Endpunkte in der Studie GWEP1424 eingegangen.

GWEP1424

Die Analyse der sekundären Endpunkte bzgl. der Veränderung der Häufigkeit epileptischer Anfälle (nicht-convulsive Anfälle, Anfälle gesamt) wurden der primären Analyse entsprechend ausgewertet. Der Endpunkt Status epilepticus wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test ohne Stratifizierung bewertet. Die Responderanalysen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–12 Jahre, 13–18 Jahre) durchgeführt.

Die Response/Punktzahl des CGCI (Caregiver Global Impression of Change) wurde für jeden Studienarm sowohl kategorisch als auch kontinuierlich zusammengefasst. Die Auswertung des CGIC erfolgte unter Einsatz ordinal logistischer Regression zu Behandlungsende (Studienvisite 8) und zur letzten Studienvisite (wenn abweichend vom Ende der Behandlung). Zusätzlich erfolgte im Modul 4 post hoc eine Auswertung anhand der LS-MWD (Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz) und über die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g, jeweils mit 95%-Konfidenzintervall (KI). Eine Auswertung erfolgte für den Anteil Personen mit einer Verbesserung des Allgemeinzustandes (leicht verbessert, stark verbessert oder sehr stark verbessert) bei ihrem letzten Besuch (d. h. unter Einbeziehung des LOCF (Last Observation Carried Forward), der letzte Besuch, bei dem die CGIC-Bewertung für einen einzelnen Patienten durchgeführt wurde). Geplant war eine Erhebung des Endpunktes bis zu Studienvisite 8 (EoT). Zusätzlich ist im Nutzendossier eine Auswertung des Endpunktes zu Studienende dargestellt.

Die Veränderung gegenüber Baseline des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II) wurde mittels ANCOVA ausgewertet. Für jede Analyse enthielt das Modell Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlungsarm als festen Faktor. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung nach ordinal logistischer Regression. Zur Berechnung des Indexes für fehlangepasstes Verhalten müssen alle Items innerhalb eines Abschnittes beantwortet werden, andernfalls wird der Wert nicht berechnet. Sofern ≥ 2 Items einer Subdomäne mit 0 (= weiß nicht) oder nicht beantwortet werden, werden Subdomänen-, Domänen- und der Summenwert für das adaptive Verhalten als fehlend gewertet.

Für die Lebensqualität mittels QOLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy) über den Behandlungszeitraum wird die Veränderung zu Baseline pro Behandlungsarm für die Skalen Lebensqualität gesamt, die Subskalen Aufmerksamkeit/Konzentration, Erinnerungsvermögen, Sprache und sonstige kognitive Eigenschaften, sowie die Skala Verhalten wiedergegeben und mittels ANCOVA analysiert. Fehlende Antworten bzw. die Antwort "nicht zutreffend" gelten für die Berechnung der Subskalen und Gesamtwerte des QOLCE entsprechend als fehlende Werte. Sofern $< 50\%$ der Items innerhalb einer Subskala fehlen (einschließlich "nicht zutreffend") wird der Mittelwert der beantworteten Items für die Bewertung der Subskala herangezogen. Werden $\geq 50\%$ der Items innerhalb einer Subskala nicht beantwortet erfolgt keine Auswertung der Subskala und wird nicht für die Gesamtbewertung berücksichtigt. Wenn weniger als 8 der 16 Subskalenwerte fehlten wurde der Gesamtwert der Lebensqualität aus den Mittelwerten der vorliegenden Subskalenwerte gebildet. Sofern mehr als 8 Subskalenwerte fehlten wurde kein Gesamtwert der Lebensqualität berechnet.

Bei fehlenden und/oder unvollständigen Daten für unerwünschte Ereignisse wird der früheste Beginn des Auftretens oder die längste Dauer während des Behandlungszeitraums gewählt. Der Beginn (Datum/Zeitpunkt) darf nicht nach dem Zeitpunkt des Verschwindens des UE liegen. Das Verschwinden (Datum/Zeitpunkt) wurde nicht angerechnet, wenn das UE weiterbesteht. Bei fehlender Schweregradzuteilung oder Kausalität wird ein Worst-Case-Ansatz verfolgt. Bei fehlendem Schweregrad wird als "schwer" imputiert; bei fehlender Kausalität mit ja, in Beziehung zur Studienmedikation.

Analysepopulationen

GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

Intention-to-Treat (ITT): Die ITT-Population beinhaltet alle Personen, die auf die Studienarme randomisiert wurden und das Studienmedikament erhalten hatten sowie Post-Baselinedaten zur Wirksamkeit vorweisen können. Die ITT-Population umfasst den primären Datensatz für alle Wirksamkeitsanalysen. Patientendaten wurden nach Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden.

Per-Protokoll (PP): Die PP-Population beinhaltet alle Personen, die die Studie ohne solche Protokollabweichungen abgeschlossen haben, die die Bewertung der Wirksamkeit beeinträchtigen. Patientendaten wurden nach Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden.

Sicherheitspopulation: Die Sicherheitspopulation umfasst alle auf die Studienarme randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Patientendaten wurden nach erhaltener Behandlung ausgewertet. Von der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen wurden jene Personen, die keine Studienbehandlung eingenommen haben.

In den Tabellen 13 und 14 finden sich die Angaben zu den Analysepopulationen der Teilpopulation FI-konform.

Tabelle 14: Analysepopulation Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform

Analysepopulation	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N
ITT	45	40	41
PP	42	34	40
Sicherheit	44	41	41

Abkürzungen: FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; PP: Per Protokoll.

Tabelle 15: Analysepopulation Studie GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform

Analysepopulation	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N	Placebo N
ITT	40	38
PP	34	35
Sicherheit	40	38

Abkürzungen: FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; PP: Per Protokoll.

Subgruppenanalysen

GWEP1424

Zur Beurteilung der Effektheterogenität war geplant entsprechende Analysen für den primären Endpunkt und den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt "Reduktion um $\geq 50\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" durchzuführen (siehe Tabelle 2).

Alle statistischen Signifikanzen wurden auf dem Niveau 0,05 ohne formale Anpassung auf Multiplizität getestet

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wird die Effektmodifikatorenanalyse mit einer negativen binominalen Regressionsanalyse durchgeführt (siehe beschriebene Analyse für den primären Endpunkt). Das Modell wird ergänzt um Kovariablen für jede Ebene des zu testenden Effekts, individuell und Interaktion mit Zeit, Interaktion mit Behandlungsarm sowie Interaktion mit Zeit und Behandlung. Für jeden Effekt wird ein eigenes Modell verwendet.

Für den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt Reduktion $\geq 50\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle werden Personen mit einer $\geq 50\%$ igen Reduktion der Anfallshäufigkeit mittels logistischer Regression modelliert, einschließlich Stratifizierung nach Altersgruppe und Behandlungsarm. Das Modell beinhaltet auch Kovariablen für jede Ebene des zu testenden Effekts, individuell und Interaktion mit dem Behandlungsarm. Für jeden Effekt wird ein separates Modell verwendet.

GWEP1332 Teil B

Subgruppenanalysen werden für den primären Endpunkt sowie die sekundären Wirksamkeitsparameter Anzahl Responder mit $\geq 50\%$ ige Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle und für Anzahl Personen ohne konvulsive Anfälle durchgeführt (siehe Tabelle 5). Alle statistischen Signifikanzen werden auf dem Niveau von 0,05 ohne formale Anpassung auf Multiplizität getestet.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene

Tabelle 16: Verzerrungspotential der Studien GWEP1424 und GWEP1332

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Studienpersonal	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
GWEP1424	ja	ja	ja	ja	nein	ja ¹⁾	unklar
GWEP1332	ja	ja	ja	ja	nein	ja ²⁾	unklar

¹⁾ Aufgrund der Zulassung werden nur Daten einer Teilpopulation (N = 127) der Studienpopulation (N = 196) herangezogen, die a priori nicht geplant war und entsprechend auch nicht stratifiziert randomisiert wurde; in Studie GWEP1424 ca. 65 % der Studienpopulation.

²⁾ Aufgrund der Zulassung werden nur Daten einer Teilpopulation (N = 78) der Studienpopulation (N = 120) herangezogen, die a priori nicht geplant war und entsprechend auch nicht stratifiziert randomisiert wurde; in Studie GWEP1332 Teil B 65 % der Studienpopulation (bezogen auf die Sicherheitspopulation).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 6 dargestellt.

Für die Studie GWEP1332 Teil B liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation FI-konform vor. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ist damit nicht möglich und wird nachfolgend nur für Studie GWEP1424 dargestellt.

Tabelle 17: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie GWEP1424

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾	nein	unklar
Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾	nein	unklar
Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾	nein	unklar
Status epilepticus	ja	unklar ¹⁾	ja	nein	unklar
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)	ja	unklar ¹⁾	ja ³⁾⁴⁾	nein	hoch
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	unklar
Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)	ja	unklar ¹⁾	nein	unklar ⁵⁾	unklar
Lebensqualität					
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	unklar
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	unklar
Suizidalität (C-SSRS)	ja	unklar ¹⁾	nein	ja ⁶⁾	unklar

¹⁾ Keine Angaben zum Umgang mit Protokollverletzung und Lost to Follow-up in der zulassungsrelevanten Teilpopulation; Umsetzung des ITT-Prinzips nicht einschätzbar. In der Gesamtpopulation der Studien keine Hinweise auf Verzerrungsmöglichkeiten das ITT-Prinzip betreffend.

²⁾ Die Methodik der statistischen Analyse für die Anfallsdaten wurden nach Studienbeginn im Rahmen des Amendments 6 von parametrischen zu nicht-parametrischen Methoden geändert. Darüber hinaus erfolgte eine Änderung der primären Analyse und einiger Sensitivitätsanalysen vom Wilcoxon-Rangsummentest zu einer Analyse mit negativ-binomialen Regressionsmodell (Amendment 7).

³⁾ In Modul 4 wird LOCF post hoc als Imputationsstrategie angegeben. Es werden keine Angaben gemacht, wie häufig in den Behandlungsarmen imputiert wurde.

⁴⁾ In Modul 4 werden post hoc LS-MWD berechnet, die einen Vorteil gegenüber der Intervention zeigen für die FI-konforme Teilpopulation ($p = 0,008$). Im SAP war a priori eine ordinal logistische Regression als Analyseverfahren definiert, bei der sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Intervention Cannabidiol 10mg/kg/Tag zeigt ($p = 0,018$). Ergebnisse für die FI-konforme Teilpopulation werden für diese prä-spezifizierte Analyseverfahren nicht vorgelegt.

- ⁵⁾ Eine Einschätzung der Rücklaufquoten ist nicht möglich. Daher kann der Einfluss auf eine mögliche Verzerrung nicht beurteilt werden.
- ⁶⁾ Der Endpunkt ist nur für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und für diejenigen, die in der Lage waren die Fragen zu verstehen und zu beantworten, erhoben worden. Diese Einschätzung erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal, sodass eine Selektion der eingeschlossenen Population durch das ärztliche Prüfpersonal vorgenommen wurde. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob überhaupt Personen für den Endpunkt berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; SAP: Statistischer Analyseplan; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Es liegen zwei Studien (GWEP1424 und GWEP1332 Teil B) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol (Epidyolex®) zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom vor.

Die Studienpopulation der vorliegenden Studien weicht dabei von der Population des zugelassenen Anwendungsgebietes ab. Das Anwendungsgebiet umfasst Cannabidiol zusammen mit Clobazam für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom. Für die Nutzenbewertung werden daher die Daten von einer Teilpopulation der Studienpopulation herangezogen, die dem Anwendungsgebiet entsprechend behandelt wurden. Der Anteil dieser Teilpopulation (Teilpopulation FI-konform) liegt pro Studienarm zwischen 59,4 % und 68,8 % innerhalb der Studiepoptulation.

Tabelle 18: Allgemeine Angaben Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾
GWEP1424			
Randomisiert, n	67	67	65
ITT-Population, n (%)	66 (99)	67 (100)	65 (100)
Teilpopulation FI-konform – ITT-Population ²⁾ , n (%)	45 (67,2)	40 (59,7)	41 (63,1)
Teilpopulation FI-konform – Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	44 (65,7)	41 (61,1)	41 (63,1)
<i>Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)</i>			
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	k.A.	k.A.	k.A.
Aufgrund von UE	k.A.	k.A.	k.A.
Entscheidung des Arztes	k.A.	k.A.	k.A.
Lost to Follow-up	k.A.	k.A.	k.A.
Protokollverletzung	k.A.	k.A.	k.A.
Entzug der Einverständniserklärung	k.A.	k.A.	k.A.
Andere	k.A.	k.A.	k.A.
Behandlungsdauer Median (min;max)	k.A.	k.A.	k.A.
Beobachtungsdauer Median (min;max)	k.A.	k.A.	k.A.
Relevante Protokollverletzungen, n (%)	k.A.	k.A.	k.A.
Übergang Extensionsstudie GWEP1415, n (%)	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B			
Randomisiert, n (%)	-	61	59
ITT-Population, n (%)	-	61 (100)	59 (100)
Teilpopulation FI-konform – ITT-Population ²⁾ , n (%)	-	40	38
Teilpopulation FI-konform – Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	-	40 (65,6)	38 (64,4)

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾
<i>Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)</i>			
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	-	k.A.	k.A.
Aufgrund von UE	-	k.A.	k.A.
Entscheidung des Arztes	-	k.A.	k.A.
Lost to Follow-up	-	k.A.	k.A.
Protokollverletzung	-	k.A.	k.A.
Entzug der Einverständniserklärung	-	k.A.	k.A.
Andere	-	k.A.	k.A.
Behandlungsdauer Median (min;max)	-	k.A.	k.A.
Beobachtungsdauer Median (min;max)	-	k.A.	k.A.
Relevante Protokollverletzungen, n (%)	-	k.A.	k.A.
Übergang Extensionsstudie GWEP1415, n (%)	-	k.A.	k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

²⁾ Bezogen auf alle randomisierten Personen in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Die Studienpopulation der Studie GWEP1424 bestand aus Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren. Das mittlere Alter der drei Studienarme lag dabei zwischen 8,9 und 9,7 Jahren. Die größte Altersgruppe bildeten, insbesondere in den beiden Interventionsarmen, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren. Innerhalb der Placebogruppe war die Verteilung der Altersgruppen sehr ausgeglichen. Das Geschlechterverhältnis war innerhalb der Studienarme Placebo und Cannabidiol 10 mg/kg/Tag annähernd gleich verteilt. Lediglich im Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag lag das Verhältnis bei etwa 60 % männlich zu 40 % weiblich. Die meisten Studienzentren gab es in den USA und die Studienteilnehmenden waren vorwiegend kaukasischer Abstammung. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente sind nicht bekannt.

Vor Studienbeginn waren die häufigsten Anfallstypen, die sich ereigneten, generalisierte tonisch-klonische Anfälle, gefolgt von myoklonischen Anfällen, Absencen und komplex partiellen Anfällen.

Für die Studie GWEP1332 Teil B liegen keine entsprechenden Daten für die FI-konforme Teilpopulation vor.

Tabelle 19: Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1424 – Sicherheitspopulation

Studie GWEP1424	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	8,9 (4,0) 8,2 (2,8; 17,7)	9,7 (4,0) 10,3 (2,6; 18,5)	9,2 (4,9) 8,9 (2,2; 18,1)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 2–5 Jahre 6–12 Jahre 13–18 Jahre	13 (29,6) 23 (52,3) 8 (18,2)	10 (24,4) 22 (53,7) 9 (22,0)	13 (31,7) 16 (39,0) 12 (29,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	22 (50,0) 22 (50,0)	24 (58,5) 17 (41,5)	19 (46,3) 22 (53,7)
<i>Abstammung (genetisch) n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz/afroamerikanisch asiatisch Ureinwohner amerikanisch Andere	36 (81,8) 1 (2,3) 0 0 7 (15,9)	38 (92,7) 0 1 (2,4) 0 2 (4,9)	34 (82,9) 2 (4,9) 3 (7,3) 1 (2,4) 1 (2,4)
<i>Länder, n (%)</i> Australien Israel Niederlande Polen Spanien USA	6 (13,6) 0 7 (15,9) 1 (2,3) 9 (20,5) 21 (47,7)	3 (7,3) 0 4 (9,8) 7 (17,1) 5 (12,2) 22 (53,7)	1 (2,4) 2 (4,9) 4 (9,8) 3 (7,3) 8 (19,5) 23 (56,1)
<i>Körpergröße (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	128,2 (20,0) 121,9 (93,5; 171,0)	133,1 (22,6) 133,0 (96,8; 174,5)	129,2 (24,2) 129,5 (90,0; 173,5)
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	33,0 (17,2) 26,3 (15,7; 88,9)	37,0 (21,8) 32,9 (14,0; 133,8)	33,4 (16,1) 27,2 (14,0; 70,0)
<i>Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i> 1 2 3 4 5 VNS Ketogene Diät		k.A.	k.A.
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i> MW (SD) Median (min; max)		k.A.	k.A.

Studie GWEP1424	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41
<i>Anfallstypen während Baselineperiode, n (%)</i>			
Tonisch	9 (20,5)	11 (26,8)	11 (26,8)
Klonisch	5 (11,4)	2 (4,9)	7 (17,1)
Generalisiert tonisch-klonisch	34 (77,3)	30 (73,2)	35 (85,4)
Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	8 (18,2)	6 (14,6)	9 (22,0)
Atonisch	4 (9,1)	7 (17,1)	8 (19,5)
Tonisch/atonisch (nicht differenzierbar)	1 (2,3)	0	2 (4,9)
Myoklonisch	22 (50,0)	22 (53,7)	23 (56,1)
Hemiklonisch	11 (25,0)	9 (22,0)	4 (9,8)
Komplex partiell	18 (40,9)	15 (36,6)	20 (48,8)
Absence	18 (40,9)	21 (51,2)	13 (31,7)
Konvulsiver Status E. (> 30 Min.)	3 (6,8)	9 (22,0)	8 (19,5)
Nicht-konvulsiver Status E. (> 30 Min.)	4 (9,1)	2 (4,9)	3 (7,3)
Andere	0	2 (4,9)	3 (7,3)
<i>Anzahl konvulsive Anfälle während Baselineperiode</i>			
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.
Median (min; max)			
<i>Anzahl nicht-konvulsive Anfälle während Baselineperiode</i>			
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.
Median (min; max)			

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Status E.: Status epilepticus; VNS: Vagusnerv-Stimulation.

3.2 Mortalität

GWEP1424

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung untersucht. (vgl. Abschnitt 0)

GWEP1332 Teil B

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung untersucht. Zu Studie GWEP1332 Teil B liegen keine Auswertungen zur FI-konformen Teilpopulation vor.

3.3 Morbidität

Es werden keine Ergebnisse zu Morbiditätspunkten der Studie GWEP1332 Teil B vorgelegt.

Epileptische Anfälle

GWEP1424

Im Rahmen der Studie GWEP1424 wurde die Veränderung des Auftretens verschiedener Anfallstypen untersucht. Die konvulsiven Anfallstypen umfassen hierbei alle als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch klassifizierten Anfälle. Zu den nicht-konvulsiven Anfallstypen zählen alle als myoklonisch, zählbare partiell und andere partiell bewerteten Anfälle oder Absenzen. Die

Bewertung des Status epilepticus beinhaltet jegliche Art von Anfall (konvulsiv und nicht-konvulsiv), der 30 Minuten oder länger andauert.

Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Daten für die primär geplante Wirksamkeitsanalyse sind lediglich in Modul 4 des Nutzendossiers und nur für die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo (gepoolt) verfügbar.

Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Einnahme von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um insgesamt 37 % (Behandlungseffekt: 0,63; 95%-KI: [0,44; 0,88]; $p = 0,0083$, Tabelle 20). Die Sensitivitätsanalyse ergab einen ähnlichen Effekt. Die konvulsive Anfallshäufigkeit verringerte sich im Vergleich zu Baseline im Median um 58,1 % (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag) bzw. 33,3 % (Placebo) und erreichte eine Median-Differenz von 18,55 (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo). Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 21).

Für Responder mit einer Reduktion von ≥ 75 % in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention Cannabidiol 10 mg/kg/Tag mit einem Relativen Risiko (RR) von 3,78 (95%-KI: [1,38; 10,4]; $p = 0,004$). Alle weiteren Responderanalysen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen bei jedoch gleicher Effektrichtung (Tabelle 22).

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (primäre Wirksamkeitsanalyse)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag			Cannabidiol vs. Placebo
	N ²⁾	Baseline [95%-KI]	Verhältnis Behandlung/ Baseline [95%-KI]	N ²⁾	Baseline [95%-KI]	Verhältnis Behandlung/ Baseline [95%-KI]	
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁴⁾	45	k.A.	0,39 [0,31; 0,50]	41	k.A.	0,62 [0,49; 0,80]	0,63 [0,44; 0,88] 0,0083
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁴⁾	41	k.A.	k.A.	41	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

²⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

³⁾ Behandlungseffekt entspricht negativ-binomialem Modell, Stratifizierungsfaktoren Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als fixe Effekte und Patientin/Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl Tage mit Anfallsberichten als Offset.

⁴⁾ Konvulsive Anfälle beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Sensitivitätsanalyse)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ²⁾	Median Baseline (Q1; Q3)	Median Veränderung zu Baseline (Q1; Q3)	n/N ²⁾	Median Baseline (Q1; Q3)	Median Veränderung zu Baseline (Q1; Q3)	
GWEP1424							
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁵⁾	45/45	13,1 (6,0; 31,2)	-58,1 (-81,8; -14,7)	41/41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-18,55 [-34,15; 0,72] 0,0596
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁵⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

²⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

³⁾ Behandlungseffekt entspricht dem Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.

⁴⁾ Berechnung p-Wert basierend auf einem WilcoxonT-Test.

⁵⁾ Konvulsive Anfälle beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Q: Quartil.

Tabelle 22: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Responderanalysen Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% und Anstieg $> 0\%$)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 45 ¹⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
GWEP1424	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ²⁾	RR [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	31 (68,9)	k.A.	24 (58,5)	1,09 [0,78; 1,51] 0,33	k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	25 (55,6)	k.A.	15 (36,6)	1,51 [0,95; 2,42] 0,06	k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	16 (35,6)	k.A.	4 (9,8)	3,78 [1,38; 10,4] 0,004	k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle 100%					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	2 (4,44)	k.A.	1 (2,44)	1,98 [0,18; 21,4] 0,57	k.A.

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 45 ¹⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
GWEP1424	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert²⁾	RR [95%-KI] p-Wert
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 %					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

²⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Die nicht-konvulsive Anfallshäufigkeit reduzierte sich unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Median um 78,8 % und unter Placebo um 59,3 %. Die Median-Differenz -21,72 zugunsten der Cannabidiol-Behandlung ($p = 0,0823$) ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ²⁾	Median Baseline (Q1; Q3)	Median Veränderung zu Baseline (Q1; Q3)	n/N ²⁾	Median Baseline (Q1; Q3)	Median Veränderung zu Baseline (Q1; Q3)	Behandlungs- effekt ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
Häufigkeit nicht- konvulsiver Anfälle ⁵⁾	34/45	9,7 (6,0; 82,0)	-78,8 (-95,2; -34,1)	32/41	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; -11,3)	-21,72 [-37,42; 0,47] 0,0823
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
Häufigkeit nicht- konvulsiver Anfälle ⁵⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

²⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

³⁾ Behandlungseffekt entspricht dem Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.

⁴⁾ Berechnung p-Wert basierend auf einem WilcoxonT-Test.

⁵⁾ Nicht-konvulsive Anfälle beinhalten alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absenzen.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Q: Quartil.

Veränderung der Häufigkeit Anfälle gesamt

Die Ergebnisse zum Endpunkt Häufigkeit der Anfälle gesamt zeigen eine statistisch signifikante Reduktion konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle zugunsten der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag. Die Median-Differenz beträgt -22,9 (95%-KI: [-37,22; -6,31]; $p = 0,0057$).

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit der Anfälle gesamt" in der Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ²⁾	Median Baseline (Q1; Q3)	Median Verände- rung zu Baseline (Q1; Q3)	n/N ²⁾	Median Baseline (Q1; Q3)	Median Verände- rung zu Baseline (Q1; Q3)	
GWEP1424							Behandlungs- effekt³⁾ [95%-KI] p-Wert⁴⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
Häufigkeit Anfälle gesamt ⁵⁾	45/45	23,0 (10,4;100)	-60,0 (-88,1; -36,1)	41/41	46,0 (13,0;193)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-22,90 [-37,22; -6,31] 0,0057
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
Häufigkeit Anfälle gesamt ⁵⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

²⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

³⁾ Behandlungseffekt entspricht dem Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.

⁴⁾ Berechnung p-Wert basierend auf einem WilcoxonT-Test.

⁵⁾ Anfälle gesamt beinhalten alle konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfallstypen.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Q: Quartil.

Status epilepticus

Unter der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag traten bei 2 Studienteilnehmenden konvulsive Status epilepticus und bei 3 Studienteilnehmenden nicht-konvulsive Status epilepticus auf; unter Placebo waren es 4 und 3 Studienteilnehmende.

Tabelle 25: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 45 ¹⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
GWEP1424	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	p-Wert²⁾	p-Wert²⁾
Konvulsiver Status epilepticus ³⁾	2 (4,44)	k.A.	4 (9,76)	0,09	k.A.
Nicht-konvulsiver ⁴⁾ Status epilepticus	3 (6,67)	k.A.	2 (4,88)	0,68	k.A.

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

²⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

³⁾ Konvulsiver Status epilepticus beinhaltet jegliche Art eines konvulsiven Anfall (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert.

⁴⁾ Nicht-konvulsiver Status epilepticus beinhaltet jegliche Art eines nicht-konvulsiven Anfalls (myoklonischen, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen), der 30 Minuten oder länger andauert.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben.

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)

GWEP1424

Es liegen Diskrepanzen zwischen den eingereichten Unterlagen vor. Aufgrund der für die Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten war jedoch eine korrekte Zuordnung der Daten nach Studienarm möglich. Die Auswertung des CGIC war bis zum Behandlungsende (Studienvisite 8) geplant. Darüber hinaus stellt der pU in seinem Nutzendossier eine weitere Auswertung für die Veränderung zum Studienende dar. Diese Auswertung war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen. Es ist unklar auf welche Studienvisite sich diese Auswertung bezieht, zumal nach Behandlungsende ein Übergang in eine offene Extensionsstudie möglich war, oder ob hier alle Studienabbrüche berücksichtigt wurden. Es zeigt sich bei der post hoc in Modul 4 dargestellten Analyse sowohl für den Behandlungszeitraum als auch zum Studienende eine statistisch signifikante Veränderung zwischen den Vergleichsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27).

Im SAP war eine a priori definierte logistische Regression als Analyseverfahren vorgesehen. Die Ergebnisse liegen jedoch nur für die gesamte Studienpopulation vor, bei der sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (N = 63) gegenüber Placebo (N = 64) zeigt (Odds Ratio: 2,78; 95%-KI: [1,47; 5,29], p = 0,0018).

Tabelle 26: Ergebnisse für Veränderung des CGIC im Vergleich zu Baseline in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag		Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag		Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n/N ¹⁾ (%)	LS-MW (SE)	n/N ¹⁾ (%)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
CGIC – Cannabidiol 10 mg/kg/Tag						
Baseline ²⁾	-	-	-	-	-	-
Veränderung zu Behandlungsende (Studienvisite 8)	42/45 (93)	2,64 (0,17)	41/41 (100)	3,46 (0,16)	-0,82 [-1,28; -0,36] 0,0007	-0,77 [-1,22; -0,32] k.A.
Veränderung zu Studienende ³⁾	45/45 (100)	2,60 (0,17)	41/41 (100)	3,46 (0,16)	-0,85 [-1,31; -0,40] 0,0004	-0,80 [-1,24; -0,36] k.A.
CGIC – Cannabidiol 20 mg/kg/Tag						
Baseline	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Veränderung zu Behandlungsende (Studienvisite 8)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Veränderung zu Studienende	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

- ¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.
- ²⁾ Die Einschätzung des allgemeinen Funktionsstatus zu Baseline erfolgte rein deskriptiv, durch eine kurze Beschreibung der betreuenden Person. Eine Einschätzung auf der siebenstufigen Skala wurde zu Baseline nicht vorgenommen.
- ³⁾ Auswertung für den Zeitpunkt Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen; Auswertung unter Verwendung von LOCF; keine Angaben zur Anzahl Imputation fehlender Werte.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; FI: Fachinformation; k.A. keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler.

Tabelle 27: Ergebnisse für den CGIC (Responder: Verbesserung) in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
GWEP1424	Patienten mit Ereignis n/N¹⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N¹⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N¹⁾ (%)	RR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾	RR [95%-KI] p-Wert
Verbesserung ⁴⁾ CGIC zu Behand- lungsende	30/41 (73,2)	k.A.	17/41 (41,5)	1,76 [1,17;2,65] 0,008	k.A.
Verbesserung ⁴⁾ CGIC zu Studien- ende ⁵⁾	32/44 (72,7)	k.A.	17/41 (41,5)	1,75 [1,17;2,63] 0,007	k.A.

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

²⁾ Unstratifiziertes Modell.

³⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁴⁾ Verbesserung ist definiert als die Punktwerte 1 (sehr stark verbessert), 2 (stark verbessert) und 3 (leicht verbessert) auf der Skala Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck (CGIC).

⁵⁾ Auswertung für den Zeitpunkt Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen; Auswertung unter Verwendung von LOCF; keine Angaben zur Anzahl fehlender Werte.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of ChangeM; FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; RR: Relatives Risiko.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Für die Teilpopulation FI-konform liegen keine Ergebnisse zum Endpunkt epilepsiebedingte Hospitalisierungen vor.

Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

GWEP1424

Es liegen relevante Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum Endpunkt und den eingereichten Datenauswertungen des pU vor. Eine korrekte Zuordnung der vorgelegten Daten nach Studienarm war nicht möglich, weshalb die Ergebnisse zum Endpunkt nicht dargestellt werden können.

3.4 Lebensqualität

Es liegen keine Auswertungen zur Lebensqualität für die Studie GWEP1332 Teil B vor.

GWEP1424

Es liegen relevante Diskrepanzen zwischen den im Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum Endpunkt und den eingereichten Datenauswertungen des pU vor. Diese betreffen insbesondere eine fehlerhafte Beschriftung der entsprechenden Auswertungen. Aufgrund der für die Auswertung berücksichtigten Personen war jedoch eine korrekte Zuordnung der Daten nach Studienarm möglich.

Ergebnisse zur Lebensqualität mittels QOLCE sind in Tabelle 28 dargestellt. Es zeigen sich weder in den Subskalen noch für die Lebensqualität gesamt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Domänen "Kognition" und "Wohlbefinden" sind die Rücklaufquoten nach den vorliegenden Angaben des pU < 70 % (außer Subskala Aufmerksamkeit/Konzentration). Die Ergebnisse dieser Skalen werden nicht dargestellt.

Tabelle 28: Ergebnisse für Veränderung des QOLCE im Vergleich zu Baseline in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 45 ¹⁾			Placebo 10/20 mg/kg/Tag N = 41			Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n ¹⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ²⁾ LS-MW (SE)	n ¹⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ²⁾ LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
QOLCE – Körperliche Aktivität								
Körperliche Einschrän- kungen	41 (91)	19,1 (12,6)	-0,66 (1,77)	38 (93)	21,3 (14,9)	-2,03 (1,77)	1,38 [-3,55; 6,30] 0,58	0,12 [-0,32; 0,57] k.A.
Energie/ Fatigue	42 (93)	55,7 (18,6)	1,49 (3,46)	39 (95)	57,4 (18,1)	1,66 (3,47)	-0,17 [-9,74; 9,40] 0,97	-0,01 [-0,44; 0,43] k.A.
QOLCE – Kognition								
Aufmerk- samkeit/ Konzent- ration	36 (80)	-	-	31 (76)	-	-	-	-
Erinnerung	19 (42)	-	-	20 (49)	-	-	-	-
Sprache	31 (69)	-	-	22 (54)	-	-	-	-
Sonstige kognitive Fähigkeiten	29 (64)	-	-	24 (59)	-	-	-	-
QOLCE – Wohlbefinden								
Depression	26 (58)	-	-	28 (68)	-	-	-	-
Angst	25 (56)	-	-	20 (49)	-	-	-	-
Kontrolle/ Hilflosigkeit	24 (53)	-	-	20 (49)	-	-	-	-

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 45 ¹⁾			Placebo 10/20 mg/kg/Tag N = 41			Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n ¹⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ²⁾ LS-MW (SE)	n ¹⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ²⁾ LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Selbstver- trauen	24 (53)	-	-	18 (44)	-	-	-	-
QOLCE – Soziale Aktivitäten								
Soziale Interaktion	32 (71)	46,2 (29,3)	3,99 (6,15)	27 (66)	30,9 (27,5)	8,50 (6,59)	-4,52 [-22,43; 13,4] 0,62	-0,13 [-0,64; 0,38] k.A.
Soziale Aktivität	36 (80)	19,1 (21,6)	15,45 (4,56)	36 (88)	16,1 (16,1)	8,22 (4,46)	7,23 [-5,37; 19,82] 0,26	0,27 [-0,20; 0,73] k.A.
Stigma	30 (67)	48,3 (36,5)	14,91 (7,49)	30 (73)	42,5 (31,6)	4,91 (7,32)	10,00 [-10,78; 30,8] 0,34	0,25 [-0,26; 0,75] k.A.
QOLCE – Verhalten								
Verhalten	37 (82)	50,3 (11,2)	4,32 (1,86)	32 (78)	53,0 (15,7)	0,12 (1,95)	4,20 [-1,09; 9,48] 0,12	0,38 [-0,10; 0,86] k.A.
QOLCE – Allgemeine Gesundheit								
Allgemeine Gesundheit	42 (93)	35,7 (28,2)	13,2 (4,75)	41 (100)	26,2 (24,3)	10,8 (4,62)	2,34 [-10,69; 15,4] 0,72	0,08 [-0,35; 0,51] k.A.
QOLCE – Lebensqualität								
Lebens- qualität	42 (93)	53,0 (27,7)	6,81 (4,36)	41 (100)	42,1 (28,7)	3,74 (4,25)	3,06 [-8,90; 15,0] 0,61	0,11 [-0,32; 0,54] k.A.
QOLCE – Lebensqualität gesamt								
Lebens- qualität gesamt	38 (84)	45,1 (13,6)	7,43 (1,94)	29 (71)	43,9 (11,2)	3,52 (2,14)	3,91 [-1,76; 9,58] 0,17	0,34 [-0,15; 0,82] k.A.

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung berücksichtigt. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

²⁾ Auswertungszeitraum Studienvisite 8 (EoT).

Abkürzungen: EoT: End of Treatment; FI: Fachinformation; k.A. keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

3.5 Sicherheit

Es liegen keine Daten zur Sicherheit für die Studie GWEP1332 Teil B vor.

Es liegen keine Angaben zur genauen Expositionsdauer mit der Studienmedikation vor. In der Gesamtstudienpopulation war diese vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Die Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation besteht aus 126 Patientinnen und Patienten, verteilt auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (N = 44), Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (N = 41) und Placebo (N = 41). Im Vergleich zur ITT-Population umfasst die Sicherheitspopulation 1 Person weniger im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag.

GWEP1424

Unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag erlitten 91 % der Studienteilnehmenden ein UE, unter Placebo waren es 98 %. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten häufiger im Interventions- als im Kontrollarm auf (23 vs. 17 %), der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht signifikant. Schwere UE werden aufgrund fehlender Definition nicht berichtet. Therapieabbrüche und Todesfälle traten sowohl für die mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag als auch mit Placebo Behandelten nicht auf.

Für den Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag legt der pU keine Daten vor.

Tabelle 29: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44 ¹⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
GWEP1424	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾	RR [95%-KI] p-Wert
UE	40 (90,9)	k.A.	40 (97,6)	-	-
SUE	10 (22,7)	k.A.	7 (17,1)	1,21 [0,53;2,76] 0,66	k.A.
Therapieabbruch aufgrund von UE	0	k.A.	0	-	k.A.
Todesfälle	0	0	0	-	-

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

²⁾ Modell ohne Stratifizierung.

³⁾ Cochrane-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms sind in Tabelle 30 dargestellt. Es zeigte sich lediglich für den Preferred Term "Pneumonie" ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen zugunsten von Placebo (RR: 10,27; 95%-KI: [0,59; 180,05]; $p = 0,04$).

Tabelle 30: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)

Studie GWEP1424	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44 ¹⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾	RR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastro- intestinaltraktes	8 (18,2)	k.A.	10 (24,4)	0,76 [0,33; 1,76] 0,52	k.A.
Diarrhö	7 (15,9)	k.A.	4 (9,8)	1,70 [0,53; 5,45] 0,38	k.A.
Allgemeine Erkran- kungen und Beschwerden am Verbreichungsort	13 (29,6)	k.A.	14 (34,1)	0,86 [0,46; 1,58] 0,50	k.A.
Fieber	9 (20,4)	k.A.	9 (21,9)	0,85 [0,38; 1,89] 0,66	k.A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (47,7)	k.A.	14 (34,1)	1,39 [0,83; 2,32] 0,22	k.A.
Pneumonie	5 (11,4)	k.A.	0 (0,0)	10,27 [0,59; 180,05] 0,04	k.A.
Verletzung, Vergif- tung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (15,9)	k.A.	4 (9,8)	1,68 [0,53; 5,33] 0,35	k.A.
Untersuchungen	7 (15,9)	k.A.	5 (12,2)	1,31 [0,45; 3,80] 0,64	k.A.
Stoffwechsel- u. Er- nährungsstörungen	8 (18,2)	k.A.	7 (17,1)	0,98 [0,40; 2,39] 0,86	k.A.
Appetit vermindert	8 (18,2)	k.A.	6 (14,6)	1,12 [0,44; 2,87] 0,90	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	24 (54,5)	k.A.	23 (56,1)	0,97 [0,66; 1,43] 0,84	k.A.
Psychiatrische Erkrankungen	7 (15,9)	k.A.	5 (12,2)	1,20 [0,41; 3,47] 0,73	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (9,1)	k.A.	8 (19,5)	0,46 [0,15; 1,45] 0,18	k.A.
Erkrankungen der Haut- und Unterhaut	8 (18,2)	k.A.	2 (4,9)	3,74 [0,83;16,85] 0,07	k.A.
Ohne Zuordnung					
Ermüdung	4 (9,1)	k.A.	5 (12,2)	0,72 [0,21; 2,50] 0,60	k.A.
Somnolenz	15 (34,1)	k.A.	8 (19,5)	1,75 [0,83; 3,66] 0,12	k.A.
Status epilepticus	5 (11,4)	k.A.	5 (12,2)	0,93 [0,30; 2,90] 0,80	k.A.

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

²⁾ Modell ohne Stratifizierung.

³⁾ Cochrane-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo.

Tabelle 31: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44 ¹⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
GWEP1424	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾	RR [95%-KI] p-Wert
MedDRA-Systemorganklasse					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (18,2)	k.A.	10 (24,4)	0,76 [0,33; 1,76] 0,52	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	7 (15,9)	k.A.	4 (9,8)	1,70 [0,53; 5,45] 0,38	k.A.
Preferred Term					
Pneumonie	3 (6,8)	k.A.	0	6,53 [0,35; 122,8] 0,12	k.A.
Status epilepticus	5 (11,4)	k.A.	5 (12,2)	0,93 [0,30; 2,90] 0,80	k.A.

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

²⁾ Modell ohne Stratifizierung.

³⁾ Cochrane Mantel Haenszel Test.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Suizidalität (C-SSRS)

Es zeigten sich keine Ereignisse von Selbstmordverhalten und -vorstellungen in der Gesamtpopulation der Studie GWEP1424.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cannabidiol (Epidyolex®)

Gemäß Zulassung wird Cannabidiol (Epidyolex®) zusammen mit Clobazam angewendet bei Patienten ab 2 Jahren zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom oder Dravet-Syndrom [10]. Cannabidiol unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) besteht seit dem 23. September 2019. Im vorliegenden Dokument wird eine Bewertung von Cannabidiol in der Indikation Dravet-Syndrom vorgenommen.

Das Dravet-Syndrom gehört zu den therapierefraktären epileptischen Enzephalopathien bei sonst gesunden Kleinkindern. Krankheitsbeginn ist im 1. Lebensjahr mit häufig klonisch und tonisch-klonischen generalisierten oder einseitigen Krampfanfällen, die anfangs oft mit Fieber verbunden sind, später (2. bis 3. Lebensjahr) kommen andere Anfallstypen hinzu. Häufig entwickelt sich auch ein Status epilepticus. Die Erkrankung ist mit einer hohen Anfallshäufigkeit und konvulsiven Anfällen mit dem plötzlich unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP) assoziiert [5,7]. Betroffene Kinder zeigen eine verzögerte psychomotorische Entwicklung (z. B. Verhaltensauffälligkeiten, Ataxie), oft auch verzögerte Sprachentwicklung sowie milde bis sehr starke kognitive Beeinträchtigungen. Neben einer antiepileptischen Therapie sind ketogene Diät, Vagusnerv-Stimulation und Krankengymnastik u. a. therapeutische Maßnahmen [25,26].

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Cannabidiol basiert auf der Zulassungsstudie GWEP1424 [14]. Von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen. In die zulassungsbegründende Studie waren Kinder und Jugendliche (2–18 Jahre) mit Dravet-Syndrom eingeschlossen. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom. Die Population der Studie GWEP1424 entspricht nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet, weshalb lediglich Daten einer Teilpopulation (FI-konform) herangezogen werden können. Diese Teilpopulation entspricht allen Patientinnen und Patienten, die Cannabidiol zusammen mit Clobazam als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom erhalten haben; der Anteil liegt bei ca. 65 % der Studienpopulation. Cannabidiol ist mit einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bis zu einer maximalen Dosierung von 20 mg/kg/Tag, je nach individuellem klinischen Ansprechen, zugelassen [10].

Eine weitere Zulassungsstudie, GWEP1332, untersucht die dosisabhängige Sicherheit und Pharmakokinetik von Cannabidiol (Studie Teil A), gefolgt von der Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol (20 mg/kg/Tag) als adjuvante antiepileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo (Studie Teil B) bei Kindern und jungen Erwachsenen (2–18 Jahre) mit Dravet-Syndrom. Die Studienteilnehmenden wurden entweder in Teil A oder Teil B der Studie aufgenommen. Studie GWEP1332 Teil B beinhaltet ebenfalls eine Teilpopulation, die das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst. Der Anteil dieser Teilpopulation umfasst 65 % der Studienpopulation (bezogen auf die Sicherheitspopulation) [12].

Beide Studien (GWEP1424 und GWEP1332 Teil B) schließen Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom im Alter von 2 bis 18 Jahre ein. Wie oben beschrieben beinhaltet die zugelassene

Population jedoch Personen ab 2 Jahren, also auch Personen älter als 18 Jahre. Somit ist nur eine bestimmte Patientenpopulation über die Studiendaten abgedeckt, Aussagen zu Erwachsenen mit Dravet-Syndrom sind nicht möglich. Eine Rationale des pU für dieses Vorgehen wurde nicht identifiziert.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der Zulassungsstudie GWEP1424 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Es wurden insgesamt 199 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Behandlungsarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag, Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag randomisiert; die Placeboarme wurden anschließend gepoolt. Zusätzlich wurde die Randomisierung nach Altergruppe stratifiziert: 2–5 Jahre, 6–12 Jahre und 13–18 Jahre. Die FI-konforme Teilpopulation umfasste insgesamt 127 Personen. Nach einer 28-tägigen Baselineperiode, in der die Patientinnen und Patienten mindestens vier Krampfanfälle (tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) erleiden mussten, und der Randomisierung, folgte eine 14-tägige Titrationsperiode, in der die entsprechenden Studienarme auf die gewünschte Dosis des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden. Daran schloss sich die 12-wöchige Erhaltungsperiode an, sodass sich eine Behandlungsdauer von insgesamt 14 Wochen ergibt. Nach Ende der Behandlungsphase war es den Studienteilnehmenden möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen. Für alle, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergangen, erfolgte eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosierung über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine vierwöchige Nachbeobachtung.

Die Zulassungsstudie GWEP1332 Teil B ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Studie. 120 Patientinnen und Patienten (geplant N = 100) wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo randomisiert, wobei – wie in Studie GWEP1424 – zusätzlich eine Stratifizierung nach Altergruppe (2–5 Jahre, 6–12 Jahre und 13–18 Jahre) erfolgte. Die FI-konforme Teilpopulation umfasste 78 Personen. Ähnlich dem Vorgehen in Studie GWEP1424 erfolgte in Studie GWEP1332 Teil B eine 28-tägige Baselineperiode, in der die Patientinnen und Patienten mindestens vier Krampfanfälle (tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) erleiden mussten, sowie eine 14-tägige Titrationsperiode, in der die Studienarme auf die gewünschte Dosierung des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden. Daran schloss sich die 12-wöchige Erhaltungsperiode an. Insgesamt ergibt sich eine Behandlungsdauer von 14 Wochen. Nach Ende der Studienmedikation war es den Studienteilnehmenden möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen (innerhalb von 7 Tagen). Für alle, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergangen, erfolgte ebenfalls eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine vierwöchige Nachbeobachtung.

Beide Studien wurden in einem doppelblinden Studiendesign und mit einer Dauer über 14 Wochen durchgeführt. Eine Studiendauer von 14 Wochen bei einer Dauertherapie wird insbesondere vor dem Hintergrund der Auswirkungen auf die Nachhaltigkeit eines Therapieeffekts und die Langzeitsicherheit als zu kurz angesehen. Die EMA sieht in ihrer Leitlinie zu klinischen Studien bei epileptischen Erkrankungen eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr vor [9].

Der pU reicht die für die relevante Teilpopulation (gemäß Zulassung) erforderlichen Unterlagen lediglich für die Studie GWEP1424 ein. Zudem werden Ergebnisse nur für die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo (gepoolt) vorgelegt. Es besteht Unklarheit darüber, warum

keine Darstellung des Studienarms Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (Studie GWEP1424) und keine Darstellung von Teil B der Studie GWEP1332 erfolgte, da die Dosierung Cannabidiol 20 mg/kg/Tag als empfohlene Höchstdosis vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst ist. Auf eine entsprechende Bewertung der Studienergebnisse musste in diesem Fall verzichtet werden. Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich lediglich auf die Ergebnisse der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie GWEP1424, die ca. 65 % der Studienpopulation umfasst. Daraus ergibt sich eine mögliche Verzerrung auf Studienebene, da eine adäquate stratifizierte Randomisierung nicht mehr gewährleistet ist, woraus sich unbeabsichtigte Imbalancen ergeben können. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert, sodass das Verzerrungspotential auf Studienebene als unklar bewertet wird.

In die Studien waren Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom im Alter zwischen 2 und 18 Jahren eingeschlossen, das durchschnittliche Alter lag in Studie GWEP1424 zwischen 8,9 und 9,7 Jahren. Das Geschlecht war im Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag zu 58,5 % und Placebo zu 46,3 % männlich, ansonsten war das Verhältnis ausgeglichen. Studienteilnehmende mussten während der 28-tägigen Baselineperiode 4 oder mehr konvulsive Anfälle (d. h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) erlitten haben. Vor Studienbeginn waren die häufigsten Anfallstypen, die sich ereigneten, generalisierte tonisch-klonische Anfälle, gefolgt von myoklonischen Anfällen, Absencen und komplex partiellen Anfällen. Angaben zur Anzahl konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle während der Screeningperiode sowie Angaben zu kognitiven Einschränkungen der Patientinnen und Patienten zu Baseline liegen nicht vor. Eine antiepileptische Begleitmediation war möglich (einschließlich ketogene Diät oder Vagusnerv-Stimulation), musste jedoch über einen Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening stabil sein und ein unverändertes Regime sollte über die gesamte Studie aufrechterhalten werden. Innerhalb der Studienpopulation nahmen Patientinnen und Patienten im Median 3 antiepileptische Medikamente ein. Entsprechende Daten zur zulassungskonformen Teilpopulation liegen nicht vor. Es gab keine Einschränkungen für die Einnahme der Prüfsubstanz im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. Eventuelle sich daraus ergebende Konsequenzen, auch im Hinblick auf mögliche Imbalancen innerhalb der FI-konformen Teilpopulation, sind nicht abzuschätzen.

Für den Nachweis der Wirksamkeit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet Syndrom bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren reicht der pU Daten der Studie GWEP1424 zu Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ein.

4.3 Mortalität

Mortalität ist nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben worden.

4.4 Morbidität

In der Kategorie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte "Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle", "Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle", "Veränderung der Häufigkeit Anfälle gesamt", "Status epilepticus", "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)", "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" und "Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)" berichtet.

Epileptische Anfälle

Die Klassifizierung der Anfälle durch die betreuende Person erfolgte nach einer entsprechenden Schulung. Zudem wurden die Anfälle aus Konsistenzgründen immer von derselben Betreuungsperson täglich mittels Interactive Voice Response System (IVRS) erhoben. Weitere Angaben oder Besonderheiten zum genauen Vorgehen der Klassifizierung der Anfälle wurden nicht dargelegt.

Die präspezifizierte parametrische Auswertung der Anfallsdaten mittels ANCOVA-Modell wurden nach Studienbeginn im Rahmen des Amendments 6 in eine nicht-parametrische Methode (Wilcoxon-Rangsummentest) geändert. Mit Amendment 7 war für die primäre Analyse und einige Sensitivitätsanalysen eine negative Binomial-Regression anstelle des Wilcoxon-Rangsummentest geplant (Amendment 7). Diese Methodik wird als adäquat erachtet, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Warum für die sekundären Endpunkte zur Anfallshäufigkeit keine negative Binomial-Regression verwendet wurde, ist nicht dargelegt. Darüber hinaus ist nicht einschätzbar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, da relevante Informationen für die FI-konforme Teilpopulation fehlen. In der Gesamtpopulation der Studien zeigen sich keine Hinweise auf Verzerrungsmöglichkeiten das ITT-Prinzip betreffend. Das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Anfallshäufigkeit wird entsprechend mit unklar bewertet.

Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Zum Ende der 14-wöchigen Behandlung zeigte sich unter Einnahme von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um insgesamt 37 % (0,63; 95%-KI: [0,44; 0,88], $p = 0,0083$ / siehe Tabelle 20). Es liegen keine Baselinedaten zur konvulsiven Anfallshäufigkeit vor und es fehlen Angaben zur Datenvollständigkeit bzw. zu Imputationen, was die Einschätzung der Plausibilität der Ergebnisse erschwert. Die Sensitivitätsanalyse in Form der Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann ergab eine ähnliche Effektrichtung, jedoch verfehlt das Ergebnis knapp die statistische Signifikanz (Tabelle 21). In der Responderanalyse zeigte sich für die Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle von ≥ 75 % ein signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention Cannabidiol 10 mg/kg/Tag mit einem RR von 3,78 (95%-KI: [1,38; 10,4]; $p = 0,004$). Alle weiteren Responderanalysen zur Reduktion der konvulsiven Anfallshäufigkeit ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen (Tabelle 22). Relevant wäre in diesem Zusammenhang auch die Darstellung jeglicher Verschlechterung der konvulsiven Anfallshäufigkeit, d. h. ein Anstieg in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 %. Dazu liegen aktuell keine Ergebnisse vor.

Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Die Ergebnisse zum Endpunkt "Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle" ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo (Tabelle 23).

Häufigkeit der Anfälle gesamt

In der Auswertung "Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt" zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle zugunsten der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag. Die Median-Differenz beträgt -22,9 (95%-KI: [-37,22; -6,31]; $p = 0,0057$ / siehe Tabelle 24).

Status epilepticus

Insgesamt traten nur vereinzelt Episoden von Status epilepticus in beiden Behandlungsarmen auf (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag: N = 5; Placebo: N = 6).

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)

Es liegen Diskrepanzen zwischen den eingereichten Unterlagen vor. Aufgrund der für die Auswertung berücksichtigten Personen war jedoch eine korrekte Zuordnung der Daten nach Studienarm möglich.

Für die Bewertung des "Globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung mittels CGIC" legt der pU eine Responderanalyse für eine Verbesserung auf der CGIC-Skala vor. Die Ergebnisse werden für den Zeitraum bis Behandlungsende und ebenfalls bis Studienende dargestellt. Diese Auswertung zu Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen. Es ist unklar auf welche Studienvisite sich diese Auswertung bezieht, zumal nach Behandlungsende ein Übergang in eine offene Extensionsstudie möglich war, oder ob hier alle Studienabbrüche berücksichtigt wurden. Hier wäre eine Klarstellung wünschenswert. Unklar ist außerdem, warum nicht alle Patientinnen und Patienten des Studienarms Cannabidiol 10 mg/kg/Tag in der Responder-Auswertung berücksichtigt wurden. Zudem wären auch für diesen Endpunkt die Ergebnisse für eine Verschlechterung des "Globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung" (Werte 5,6 und 7 auf der CGIC-Skala) relevant.

Zu Behandlungsende erreichten unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag 30 von 41 und unter Placebo 17 von 41 Studienteilnehmenden eine Verbesserung im Sinne einer 1, 2 oder 3 auf der CGIC-Skala (RR: 1,76; 95%-KI: [1,17; 2,65]; $p = 0,008$). Zu Studienende erreichten 32 von 44 (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag) und ebenfalls 17 von 41 (Placebo) Studienteilnehmende eine Verbesserung auf der CGIC-Skala (RR: 1,75; 95%-KI: [1,17; 2,63]; $p = 0,007$ / siehe Tabelle 27). Die Auswertung zu Studienende erfolgte mittels LOCF, wobei keine Angaben darüber vorliegen, wie viele Werte pro Behandlungsarm ersetzt wurden. Zudem ist unklar, warum im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag zu beiden Auswertungszeitpunkten nicht alle 45 Patientinnen und Patienten des Studienarms, sondern nur 41 (Behandlungsende) bzw. 44 (Studienende) in die Analyse eingingen.

Eine skalenspezifische Relevanzschwelle wurde nicht identifiziert. In der Auswertung mittels Hedges' g liegen die Ergebnisse sowohl für den Behandlungszeitraum als auch zu Studienende komplett oberhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2 zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (Behandlungszeitraum Hedges' g: -0,77; 95%-KI: [-1,22; -0,32] und Studienende Hedges' g: -0,80; 95%-KI: [-1,24; -0,36] / siehe Tabelle 26).

Im SAP wird a priori als Analyseverfahren eine ordinal-logistische Regression definiert, bei der die Ergebnisse jedoch nicht für die FI-konforme Teilpopulation vorliegen. Es zeigt sich jedoch für die Gesamtpopulation, ähnlich wie bei der in Modul 4 post hoc berechneten Analyse, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention.

Darüber hinaus ist nicht einschätzbar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, da relevante Informationen für die FI-konforme Teilpopulation fehlen. In der Gesamtpopulation der Studien gibt es keine Hinweise auf Verzerrungsmöglichkeiten des ITT-Prinzip betreffend. Aufgrund der genannten Limitationen (keine Angaben zu Häufigkeit von Limitationen, das Fehlen der Ergebnisse für die prä-spezifizierte Analyseverfahren, Unsicherheiten des adäquaten Umsetzens des ITT-Prinzip) wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung" als hoch bewertet.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Es wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" vorgelegt.

Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Die Bewertung des adaptiven Verhaltens erfolgte mittels Vineland-II (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition). Da der Fragebogen Vineland-II ein Instrument zur Erfassung des adaptiven Verhaltens ist und Entwicklungsstörungen zur Krankheitssymptomatik des DS gehören, wird der Endpunkt der Kategorie Morbidität zugeordnet. Das Instrument gilt als standardisiertes und in der klinischen Forschung etabliertes Instrument. Unklarheit besteht lediglich über die Zusammensetzung der verwendeten v-Skalenwerte, die sich durch die vorgelegten Unterlagen nicht erschließen.

Es bestehen relevante Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum Endpunkt und den eingereichten Datenauswertungen des pU vor. Eine korrekte Zuordnung der vorgelegten Daten nach Studienarm war nicht möglich, weshalb die Ergebnisse zum Endpunkt nicht dargestellt werden konnten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Bezogen auf die Anfallhäufigkeit zeigen sich in der Nutzenbewertung signifikante Vorteile insbesondere für die Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle sowie für die Veränderung der Anfälle gesamt zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo. Welche konvulsiven Anfälle dabei am häufigsten auftraten ist nicht bekannt. Episoden von Status epilepticus traten im Rahmen der Studie GWEP1424 insgesamt nur selten auf. Aufgrund der Anpassung der statistischen Analyse für die Anfallshäufigkeit, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Zudem ist unklar, ob das ITT-Prinzip in der FI-konformen Teilpopulation adäquat umgesetzt wurde, weil relevante Informationen zur Einschätzung fehlen. Die Aussagesicherheit der Anfallshäufigkeit ist daher als eingeschränkt zu betrachten.

Darüber hinaus zeigte sich in der Bewertung des Globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung mittels CGIC eine Verbesserung durch die Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserung war sowohl zu Behandlungs- als auch zu Studienende zu sehen. Unklar bleibt, wann und für wen die Auswertung zu Studienende erfolgte und wie viele fehlende Werte mittels LOCF ersetzt wurden. Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum nicht jeweils alle Patientinnen und Patienten des Studienarms Cannabidiol 10 mg/kg/Tag in der Auswertung berücksichtigt wurden. Durch diese Unklarheiten ergibt sich ebenfalls eine Einschränkung in der Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Für die Endpunkte "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" und "Bewertung des adaptiven Verhaltens mittels Vineland-II" war keine Bewertung der Ergebnisse möglich.

4.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie GWEP1424 mittels QOLCE erhoben. Es zeigten sich weder in den Subskalen noch für die Lebensqualität gesamt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für einige Subskalen (Erinnerung, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten (alle Domäne "Kognition"), Depression, Angst, Kontrolle/Hilflosigkeit und Selbstvertrauen (alle Domäne "Wohlbefinden")) lagen die Rücklaufquoten nach den vorliegenden Angaben des pU unter 70 % und wurden nicht dargestellt (Tabelle 28). Da das Instrument für Kinder ab 4 Jahren entwickelt wurde ist fraglich, ob der QOLCE auch bei jüngeren Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde. Dazu wurde seitens pU nicht weiter ausgeführt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Bewertung der Lebensqualität mittels QOLCE zeigte sich, auf Basis der auswertbaren Domänen, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.6 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation der Studie GWEP1424 verteilte sich auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (N = 44), Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (N = 41) und Placebo (N = 41). Unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag erlitten 91 % der Patientinnen und Patienten ein UE, unter Placebo waren es 98 %. SUE traten häufiger im Interventionsarm als im Kontrollarm auf (23 vs. 17 %), der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht signifikant. Therapieabbrüche und Todesfälle traten sowohl für die mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag als auch mit Placebo behandelten Personen nicht auf. UE nach Schweregrad wurden nicht berichtet, da keine Definition der einzelnen Stufen vorgenommen wurde. In der Auswertung der UE nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms zeigte sich lediglich für den Preferred Term "Pneumonie" ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen zugunsten von Placebo (RR: 10,27; 95%-KI: [0,59; 180,05]; $p = 0,04$). Es ist abschließend nicht zu beurteilen, ob die Studienarme hinsichtlich der Behandlung vergleichbar sind, da Angaben zu Expositionszeiten der ausgewerteten FI-konformen Teilpopulation fehlen. In der Gesamtstudienpopulation war diese vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die Auswertung der Sicherheit zeigte keine relevanten oder nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich der Preferred Term "Pneumonie" trat häufiger im Interventionsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo auf. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der Unklarheiten bzgl. Expositionzeiten nicht zu bewerten.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Cannabidiol soll nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie hat.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Cannabidiol (Epidyolex®) ist zusammen mit Clobazam zugelassen bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom oder Dravet-Syndrom. Die Nutzenbewertung von Cannabidiol in der Indikation Dravet-Syndrom basiert auf der zulassungsbegründenden Studie GWEP1424 (GWPCARE2). Für eine weitere zulassungsbegründende Studie GWEP1332 (GWPCARE1) wurden keine Analysen vorgelegt. Es handelt sich bei der Studie GWEP1424 um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Cannabidiol ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GWEP1424

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾ Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Morbidität		
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	Behandlungseffekt ²⁾ : 0,63 [0,44; 0,88]; 0,0083 Median Differenz ³⁾ : -18,55 [-34,15; 0,72]; 0,056	↑ ↔
<i>Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Responder</i>		
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 25 %	RR ⁴⁾ : 1,09 [0,78; 1,51]; 0,33	↔
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 50 %	RR ⁴⁾ : 1,51 [0,95; 2,42]; 0,06	↔
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 75 %	RR ⁴⁾ : 3,78 [1,38; 10,4]; 0,004	↑
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 100 %	RR ⁴⁾ : 1,98 [0,18; 21,4]; 0,57	↔
Anstieg konvulsiver Anfälle ≥ 0 %	k.A.	-
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	Median-Differenz ³⁾ : -21,72 [-37,42; 0,47]; 0,0823	↔
Häufigkeit der Anfälle gesamt	Median-Differenz ³⁾ : -22,90 [-37,22; -6,31]; 0,0057	↑
Konvulsiver Status epilepticus	n.b.; 0,09	↔
Nicht-konvulsiver Status epilepticus	n.b.; 0,68	↔
<i>Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) – Responder</i>		
Verbesserung ⁵⁾ CGIC zu Behandlungsende	RR ⁴⁾⁶⁾ : 1,76 [1,17; 2,65]; 0,008	↑
Verbesserung ⁵⁾ CGIC zu Studienende	RR ⁴⁾⁶⁾ : 1,75 [1,17; 2,63]; 0,007	↑
<i>Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)</i>		
Veränderung zu Behandlungsende	Hedges' g: -0,77 [-1,22; -0,32]; k.A.	↑
Veränderung zu Studienende	Hedges' g: -0,80 [-1,24; -0,36]; k.A.	↑
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	k.A. ⁷⁾	-
Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)	k.A. ⁸⁾	-

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾ Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Lebensqualität		
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE) ⁹⁾		
<i>QOLCE – Körperliche Aktivität</i> Körperliche Einschränkungen Energie/Fatigue	Hedges' g: 0,12 [-0,32; 0,57]; k.A. Hedges' g: -0,01 [-0,44; 0,43]; k.A.	↔ ↔
<i>QOLCE – Soziale Aktivitäten</i> Soziale Interaktion Soziale Aktivität Stigma	Hedges' g: -0,13 [-0,64; 0,38]; k.A. Hedges' g: 0,27 [-0,20; 0,73]; k.A. Hedges' g: 0,25 [-0,26; 0,75]; k.A.	↔ ↔ ↔
QOLCE – Verhalten	Hedges' g: 0,38, [-0,10; 0,86]; k.A.	↔
QOLCE – Allgemeine Gesundheit	Hedges' g: 0,08 [-0,35; 0,51]; k.A.	↔
QOLCE – Lebensqualität	Hedges' g: 0,11 [-0,32; 0,54]; k.A.	↔
QOLCE – Lebensqualität gesamt	Hedges' g: 0,34 [-0,15; 0,82]; k.A.	↔
Sicherheit		
UE	-	-
SUE	RR: 1,21 [0,53;2,76]; 0,66	↔
Therapieabbruch aufgrund von UE ¹⁰⁾	n.b.	-
Todesfälle ¹⁰⁾	n.b.	-

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

²⁾ Behandlungseffekt entspricht negativ-binomial Modell, Stratifizierungsfaktoren Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als fixe Effekte und Patient/in als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl Tage mit Anfallsberichten als Offset.

³⁾ Behandlungseffekt entspricht dem Median der Differenz nach Hodges-Lehmann; Berechnung p-Wert basierend auf einem WilcoxonT-Test.

⁴⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁵⁾ Verbesserung ist definiert als die Punktwerte 1 (sehr stark verbessert), 2 (stark verbessert) und 3 (leicht verbessert) auf der CGIC-Skala.

⁶⁾ Unstratifiziertes Modell.

⁷⁾ Epilepsiebedingte Hospitalisierungen: Es wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt in der relevanten Teilpopulation vorgelegt.

⁸⁾ Vineland-II: Ergebnisse zum Endpunkt aufgrund gravierender Differenzen innerhalb der eingereichten Unterlagen nicht auswertbar.

⁹⁾ Die QOLCE-Domänen "Kognition" und "Wohlbefinden" waren nicht auswertbar.

¹⁰⁾ Es sind weder Therapieabbrüche aufgrund von UE noch Todesfälle während des Studienzeitraums aufgetreten.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition.

Referenzen

1. **Berg AT, Caplan R, Baca CB, Vickrey BG.** Adaptive behavior and later school achievement in children with early-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(7):661-667.
2. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.** Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-399.
3. **Connolly AM, Sabaz M, Lawson JA, Bye AM, Cairns DR.** Quality of life in childhood epilepsy: validating the QOLCE. *J Paediatr Child Health* 2005;41(3):157-158.
4. **De Bildt A, Kraijer D, Sytema S, Minderaa R.** The psychometric properties of the Vineland Adaptive Behavior Scales in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2005;35(1):53-62.
5. **Devinsky O.** Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365(19):1801-1811.
6. **Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al.** Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376(21):2011-2020.
7. **Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al.** Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2017;70:7-15.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Epidyolex (Cannabidiol): European public assessment report (EMA/H/C/004675/0000) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 25.07.2019. [Zugriff: 10.12.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2010. [Zugriff: 10.12.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.
10. **GW Pharma.** Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 2019. [Zugriff: 10.12.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. **GW Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cannabidiol (Epidyolex): Modul 4 A, Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.10.2019.
12. **GW Pharmaceuticals.** A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (GWEP1332): clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
13. **GW Pharmaceuticals.** An open label extension study to investigate the safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) in children and adults with inadequately controlled Dravet or Lennox-Gastaut syndromes (GWEP1415): interim synoptic report 2 [unveröffentlicht]. 2018.

14. **GW Pharmaceuticals.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (GWEP1424): clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
15. **Johns MW.** Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000;9(1):5-11.
16. **Lehert P.** A review of metric properties of Epworth Somnolence Scale ESS in clinical trials in Narcolepsy, Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) and Parkinson Disease. Finding a Minimum Important Difference [unveröffentlicht]. 2010.
17. **Middleton HA, Keene RG, Brown GW.** Convergent and discriminant validities of the Scales of Independent Behavior and the revised Vineland Adaptive Behavior Scales. *Am J Ment Retard* 1990;94(6):669-673.
18. **Perry A, Factor DC.** Psychometric validity and clinical usefulness of the Vineland Adaptive Behavior Scales and the AAMD Adaptive Behavior Scale for an autistic sample. *J Autism Dev Disord* 1989;19(1):41-55.
19. **Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al.** The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168(12):1266-1277.
20. **Sabaz M, Cairns DR, Bleasel AF, Lawson JA, Grinton B, Scheffer IE, et al.** The health-related quality of life of childhood epilepsy syndromes. *J Paediatr Child Health* 2003;39(9):690-696.
21. **Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, Bleasel AF, Bye AM.** The health-related quality of life of children with refractory epilepsy: a comparison of those with and without intellectual disability. *Epilepsia* 2001;42(5):621-628.
22. **Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, Duchowny MS, Resnick TJ, Dean PM, et al.** The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology* 2006;66(4):557-561.
23. **Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, Duchowny MS, Resnick TJ, Dean PM, et al.** Validation of the quality of life in childhood epilepsy questionnaire in American epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):680-691.
24. **Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA.** Vineland adaptive behavior scales: Second edition (Vineland II). Pearson Assessments; 2005.
25. **Wirrell EC.** Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016;43 Suppl 3:S13-18.
26. **Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al.** Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* 2017;68:18-34.e13.
27. **Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C.** Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:45-48.