

# 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 B**

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2020

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	8
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien .....	9
2.3 Endpunkte.....	21
2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	21
2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	25
2.4 Statistische Methoden .....	48
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	55
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	58
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	58
3.2 Mortalität .....	61
3.3 Morbidität .....	62
3.4 Lebensqualität .....	67
3.5 Sicherheit.....	68
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	72
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cannabidiol.....	72
4.2 Design und Methodik der Studie .....	73
4.3 Mortalität .....	76
4.4 Morbidität .....	76
4.5 Lebensqualität .....	80
4.6 Sicherheit.....	80
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	83
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	84
Referenzen .....	86

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie GWEP1414.....	9
Tabelle 3:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1414 nach Beginn der Rekrutierung (08.06.2015).....	13
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie GWEP1414.....	14
Tabelle 5:	Charakterisierung der Studie GWEP1423.....	15
Tabelle 6:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1423 nach Beginn der Rekrutierung (28.04.2015).....	19
Tabelle 7:	Charakterisierung der Intervention der Studie GWEP1423.....	20
Tabelle 8:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien GWEP1414 und GWEP1423.....	21
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	25
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	25
Tabelle 11:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität .....	39
Tabelle 12:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	43
Tabelle 13:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 .....	47
Tabelle 14:	Analysepopulationen Studie GWEP1414 .....	49
Tabelle 16:	Analysepopulationen Studie GWEP1423 .....	50
Tabelle 17:	Analysepopulationen Studie GWEP1423, FI-konforme Zulassungspopulation.....	50
Tabelle 18:	Verzerrungspotential der Studien GWEP1414 und GWEP1423 .....	55
Tabelle 19:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie GWEP1414 .....	56
Tabelle 20:	Allgemeine Angaben Studien GWEP1414 und GWEP1423.....	58
Tabelle 21:	Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1414 – Sicherheitspopulation .....	60
Tabelle 22:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1414 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum .....	62
Tabelle 23:	Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum (Respon- deranalysen Reduktion $\geq 25\%$ , $\geq 50\%$ , $\geq 75\%$ , $100\%$ und Anstieg $> 0\%$ ) .....	63
Tabelle 25:	Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum.....	65
Tabelle 26:	Ergebnisse CGIC im Vergleich zu Baseline in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Ende des Studienzeitraums, LOCF .....	66
Tabelle 27:	Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung im CGIC in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum.....	67
Tabelle 28:	Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation).....	68

Tabelle 29: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation).....	69
Tabelle 30: SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation).....	71
Tabelle 31: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GWEP1414.....	84

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse
CGIC	Caregiver Global Impression of Change
CSR	Clinical Study Report
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
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
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PP	Per Protokoll
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy
QOLIE-31-P	Quality of Life in Epilepsy – Problems
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGIC	Subject Global Impression of Change
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
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:

Adjuvante Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), in Kombination mit Clobazam.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
GWEP1414 <sup>1)</sup> (GWPCARE3)	ja	ja	ja	-
GWEP1423 <sup>1)</sup> (GWPCARE4)	ja	nein	ja	-
GWEP1415 (GWPCARE5)	ja	nein	nein	Nicht FI-konform <sup>2)</sup> , laufend, einarmig, Studienende geplant Juni 2020
<b>Studien zu externen Kontrollen</b>				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> In Studie GWEP1415 war eine Dosierung außerhalb der Empfehlung der Fachinformation (bis maximal 20 mg/kg/Tag) möglich. 52,2 % der LGS-Sicherheitspopulation der Studie GWEP1415 nahm Cannabidiol zusammen mit Clobazam ein. Die Einnahme von Cannabidiol nach maximaler Dosierung gliederte sich für diese Sicherheitspopulation (N = 9191) wie folgt: 20 mg/kg/Tag oder weniger: 11,5 %; > 20 bis < 30 mg/kg/Tag: 36,6 %; ≥ 30 mg/kg/Tag: 31,9 %; unbekannt/fehlend: 19,9 %. Demnach erhält ca. 88 % der Studienpopulation eine Dosierung außerhalb der Zulassung oder die Angabe hierfür fehlt [12].

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Bei den Studien GWEP1414 und GWEP1423 handelt es sich um die Zulassungsstudien zum Wirkstoff Cannabidiol (Epidyolex®).

Die Studie GWEP1415 (GWPCARE5) ist eine einarmige, Open-Label-Extensionsstudie bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder Dravet Syndrom (DS), die zuvor an einer der placebokontrollierten Phase-III-Studien GWEP1414 und GWEP1423 (Indikation LGS) sowie GWEP1332 und GWEP1424 (Indikation DS) teilnahmen. Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitsicherheit von Cannabidiol bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit DS oder LGS. Die Studie ist laufend und das Studienende für Juni 2020 geplant. Erste Zwischenergebnisse eines Datenschnitts vom 1. Mai 2017 liegen bereits vor [12].

Im Rahmen der Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) 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 GWEP1414, GWEP1423 und GWEP1415 eingeschlossene Studienpopulation entspricht daher nicht gänzlich dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Cannabidiol, weshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich Daten einer Teilpopulation (Fachinformation (FI)-konform) herangezogen werden können. Diese Teilpopulation beinhaltet alle Patientinnen und Patienten, die Cannabidiol (bis maximal 20 mg/kg/Tag) zusammen mit Clobazam als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS erhalten haben. In den Studien GWEP1414 und GWEP1423 liegt

der Anteil jeweils bei 49 % (bezogen auf die ITT-Population). In der Studie GWEP1415 liegt dieser Anteil bezogen auf die Sicherheitspopulation lediglich bei 11,5 %, wobei die genaue Dosierung unklar ist ( $\leq 20$  mg/kg/Tag).

#### Zur Nutzenbewertung für 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 GWEP1414 [13] und GWEP1423 [14]
- Publikationen zu Cannabidiol in der Indikation LGS, Studien GWEP1414 [6] und GWEP1423 [28]

## 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Cannabidiol basieren auf den Zulassungsstudien GWEP1414 (GWPCARE3) und GWEP1423 (GWPCARE4). Die Studien und die Interventionen werden in Tabelle 2 bis Tabelle 7 charakterisiert.

### Studie GWEP1414

*Tabelle 2: Charakterisierung der Studie GWEP1414*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Studie GWEP1414 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol bei Kindern und Erwachsenen von 2 bis 55 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom, deren Anfälle mit den derzeit angewendeten Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo<sup>1)</sup> (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag). Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen.</p> <p>Die Studie lässt sich in folgende Phasen unterteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baselineperiode (4 Woche)</li> <li>• Behandlungsphase (14 Wochen) mit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Titrationsphase (2 Woche)</li> <li>○ Erhaltungsphase (12 Wochen)</li> </ul> </li> <li>• 10-tägiges Ausschleichen der Studienmedikation mit 4-wöchiger Follow-up-Periode oder Übergang in offene Extensionsstudie</li> </ul>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen und Patienten und deren Betreuungsperson waren gewillt und in der Lage (nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals), alle Studienanforderungen zu erfüllen.</li> <li>• Patient war männlich oder weiblich und im Alter zwischen 2 und 55 Jahren (einschließlich).</li> <li>• Patientinnen und Patienten wiesen eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des LGS auf. Dies umfasst die schriftliche Dokumentation, ob die EEG-Diagnosekriterien während der Patientenhistorie erfüllt waren, sowie den Nachweis für mehr als einen Typ allgemeiner Anfälle, einschließlich Sturzanfälle (atonisch, tonisch oder tonisch-klonisch) für mindestens 6 Monate. Es war sicherzustellen, dass Personen mit benigner infantiler myoklonischer Epilepsie, atypischer benigner partieller</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Epilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom) oder kontinuierlicher Spike-Wave-Aktivität im Schlaf mit langsamen Wellen nicht eingeschlossen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche antiepileptische Medikation oder Intervention (einschließlich ketogener Diät und VNS) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und die Patientinnen und Patienten waren dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. (Ketogene Diät und VNS wurden nicht als Antiepileptika betrachtet).</li> <li>• Patientinnen und Patienten hatten in der Vergangenheit langsame (&lt; 3,0 Hz) Spike-Wave-Muster in einem EEG vor ihrem Eintritt in den Baseline-Zeitraum.</li> <li>• Patientinnen und Patienten mussten mindestens 2 Sturzanfälle in jeder Woche während der ersten 28 Tage des Baseline-Zeitraums haben.</li> <li>• Patientinnen und Patienten waren refraktär auf mehr als ein Antiepileptikum.</li> <li>• Patientin/Patient nahm ein oder mehrere Antiepileptika in einer Dosis ein, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen unverändert blieb.</li> <li>• Patientinnen und Patienten haben ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baselineperiode geführt.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ätiologie der Anfälle der Patientin / des Patienten war eine fortschreitende neurologische Erkrankung. Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose wurden von der Teilnahme an der Studie nicht ausgeschlossen, es sei denn, ein progredienter Tumor trat auf.</li> <li>• Patientin/Patient hatte innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening eine anoxische Episode, die eine Reanimation erforderte.</li> <li>• Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch bedeutsame instabile Erkrankungen.</li> <li>• Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch bedeutsame Erkrankungen im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung.</li> <li>• Patientin/Patient hatte, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, klinisch bedeutsame abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung.</li> <li>• Patientin/Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, die zum Zeitpunkt des Screenings oder Randomisierung gemessen wurden.</li> <li>• Patientin/Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, die Beurteilung des EKG beeinträchtigte.</li> <li>• 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.</li> <li>• Patientin/Patient hatte gegenwärtig oder in der Vergangenheit innerhalb der 3 Monate vor Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Konsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®)).</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Patientin/Patient wies bei Screening (Studiensite 1) oder Randomisierung (Studiensite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion auf, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT oder AST &gt; 5 x ULN</li> <li>○ ALT oder AST &gt; 3 x ULN und (TBL &gt; 2 x ULN oder INR &gt; 1,5</li> <li>○ ALT oder AST &gt; 3 x ULN mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (&gt; 5 %)</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Personen, die in die Studie randomisiert wurden und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einer körperlichen Untersuchung zufolge wies die Patientin / der Patient Anomalien auf, die, nach Ansicht des ärztlichen Prüfungspersonals, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden.</li> <li>• Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 gemäß C-SSRS während des letzten Monats oder bei Screening.</li> <li>• Patientin/Patient nahm mehr als 4 Antiepileptika zur gleichen Zeit ein.</li> <li>• Patientin/Patient hat innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening Corticotropine eingenommen.</li> <li>• Patientin/Patient nahm aktuell dauerhaft systemische Steroide (außer inhalierte Medikation zur Asthmabehandlung) oder andere tägliche Medikationen ein, von denen bekannt ist, dass sie Epilepsie verschlimmern. Eine Ausnahme gilt für prophylaktische Medikamente, z. B. für idiopathisches nephrotisches Syndrom oder Asthma.</li> <li>• Patientin/Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Screening: N = 293 Randomisierung: N = 225</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 73 Intervention: 10 mg/kg/Tag Cannabidiol</li> <li>• N = 76 Intervention: 20 mg/kg/Tag Cannabidiol</li> <li>• N = 76 Kontrolle: Placebo<sup>1)</sup></li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studienzentren</b> 29 internationale Studienzentren, davon 20 in den USA, 5 in Spanien 1 in Frankreich und 3 in Großbritannien</p> <p><b>Studienzeitraum</b> Datum Studienbeginn: 8.6.2015 Datum Studienabschluss: 19.5.2016 Datum Studienbericht: 19.07.2017 Addendum zum Studienbericht: 13.12.2018; keine relevante Änderungen</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl Responder definiert als eine <math>\geq 50\%</math>ige Reduktion der Häufigkeit Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Anzahl der Responder, definiert als Reduktion der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um <math>\geq 25\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math>, oder <math>100\%</math> (gesamt und alle 4 Wochen)</li> <li>• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um <math>&gt; 25\%</math>, keine Veränderung <math>\leq -25</math> bis <math>\geq 0\%</math>, keine Veränderung <math>&gt; 0\%</math> bis <math>&lt; +25\%</math>, Verbesserung um <math>\geq 25</math> bis <math>&lt; 50\%</math>, Verbesserung um <math>\geq 50</math> bis <math>&lt; 75\%</math> oder Verbesserung um <math>\geq 75\%</math><sup>2)</sup></li> <li>• Veränderung der Häufigkeit folgender Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anfälle gesamt<sup>3)</sup></li> <li>○ Sturzanfälle während der Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 des Erhaltungszeitraums</li> <li>○ Anfälle ohne Sturz</li> <li>○ Konvulsive Anfälle<sup>3)</sup></li> <li>○ Nicht-konvulsive Anfälle<sup>3)</sup></li> <li>○ Häufigkeit anderer Anfalls-Subtypen</li> </ul> </li> <li>• Veränderung der Anfallsdauer (bestimmt mittels SGICSD / CGICSD)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (SGIC / CGIC)</li> <li>• Anzahl der Episoden von Status epilepticus</li> <li>• Anzahl epilepsiebedingter Hospitalisierungen</li> <li>• Lebensqualität bestimmt mittels QOLCE (für Patienten von 2 bis 18 Jahren) oder QOLIE-31-P (für Patienten ab 19 Jahren)</li> <li>• Bewertung des adaptiven Verhaltens mittels Vineland-II</li> <li>• Bewertung der kognitiven Funktionalität mittels CAB</li> <li>• Schlafstörungen gemäß numerischer Bewertungsskala (NRS) von 0–10</li> <li>• Tagesschläfrigkeit mittels ESS</li> <li>• Wachstum und Entwicklung bei Patienten unter 18 Jahren (Größe, Gewicht, IGF1-Level und Tanner-Staging)</li> <li>• Plasmakonzentrationen von begleitend eingenommenen Antiepileptika vor und nach der Behandlung mit Cannabidiol</li> <li>• Sicherheit (einschließlich C-SSRS, Cannabis withdrawal Scale (CWS) oder Pediatric cannabinoid withdrawal Scale (PCWS), Missbrauchspotential)</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Folgende Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte Responder bei Sturzanfällen und Freiheit von Sturzanfällen (100 % Reduktion in der Häufigkeit von Sturzanfällen) gemäß SAP geplant<sup>4)</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–11 Jahre, 12–17 Jahre, 18–55 Jahre)<sup>5)</sup></li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Region (USA, Rest der Welt)</li> <li>• Einnahme von Clobazam (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Valproinsäure (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Lamotrigin (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Levetiracetam (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Rufinamid (ja, nein)</li> <li>• Durchschnittliche Häufigkeit von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (≤ Beobachtungstertil 1, &gt; Beobachtungstertil 1 und ≤ Beobachtungstertil 2, &gt; Beobachtungstertil 2)</li> <li>• Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente (&lt; 3, ≥ 3)</li> <li>• Anzahl früherer antiepileptischer Medikamente (&lt; 6, ≥ 6)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Randomisierung erfolgte in die Studienarme: 10 mg/kg/Tag Placebo (n = 38), 20 mg/kg/Tag Placebo (n = 38). Die Placebogruppen wurden für die Wirksamkeitsanalysen gepoolt

<sup>2)</sup> Im Studienprotokoll ist die Responderklassifikation "keine Verbesserung" in einer Kategorie definiert als -25% bis 25% Reduktion der Sturzanfälle. SAP und CSR unterteilen "keine Verbesserung" dagegen nochmal in zwei Gruppen: ≤ -25 bis ≥ 0% und > 0 bis < +25 %.

<sup>3)</sup> Endpunkte waren im Protokoll nicht definiert, sondern wurden erst mit dem SAP, vor Entblindung der Studie, hinzugefügt.

<sup>4)</sup> Das Datum der Erstellung der ursprünglichen Version des SAP konnte nicht identifiziert werden.

<sup>5)</sup> Alterssubgruppen konnten zusammengelegt werden, falls eine Subgruppe eine unzureichende Patientenzahl enthielt.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CAB: Cognitive Assessment Battery; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CGICSD: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration; CSR: Clinical Study Report; 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; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; NRS: Numerical Rating Scale; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy – Problems; SAP: Statistischer Analyseplan; SGIC: Subject Global Impression of Change; SGICSD: Subject Global Impression of Change in Seizure Duration; TBL: Gesamtbilirubin; ULN: Obergrenze für die Normalwerte; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; VNS: Vagusnerv-Stimulation.

Die Studie GWEP1414 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.

An das Screening schloss sich eine 28-tägige Baselineperiode an, in der die Patientinnen und Patienten mindestens 2 Sturzanfälle in jeder Woche erleiden mussten. Nach Randomisierung folgte eine 2-wöchige Titrationsperiode, in der die Studienteilnehmenden auf die gewünschte Dosis

des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden mit der sie in der 12-wöchige Erhaltungsperiode behandelt wurden. Am Ende der 14-wöchigen Studienmedikation 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 Dosierungen des Prüfpräparats (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) wurden untersucht. Die höhere Dosis zur Maximierung der potentiellen Wirksamkeit und die Dosis von 10 mg/kg/Tag, um eine niedrigere effektive Dosis zu erforschen.

Im Studienprotokoll der Studie GWEP1414 werden 6 Änderungen beschrieben. Die letzten beiden Protokolländerungen traten am 11. Juni 2015 und am 15. Juni 2015 in Kraft und damit 3 bzw. 6 Tage nach Einschluss der ersten Person in die Studie (8. Juni 2015). Wie viele Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren ist nicht bekannt. Die relevanten Änderungen nach Studienbeginn finden sich in der nachfolgenden Tabelle 3.

*Tabelle 3: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1414 nach Beginn der Rekrutierung (08.06.2015)*

<b>Protokollversion</b>	<b>Wesentliche Protokolländerungen</b>
Amendment 6 (11.06.2015)	<p>Aufnahme der Empfehlungen der FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdeutlichung, dass Studiervisite 8 (Behandlungsende) gleichzeitig Abbruchvisite ist zur Klarstellung der durchzuführenden Untersuchungen.</li> <li>• Aktualisierung der statistischen Analyse der primären und sekundären Endpunkte: Betrachtung des gesamten Behandlungszeitraums (Titration + Erhaltung).</li> <li>• Festlegung einer Randomisierung stratifiziert nach 4 Altersgruppen (2–5, 6–11, 12–17, 18–55 Jahre).</li> </ul> <p>Weitere Ergänzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdeutlichung, dass Erhebungen zu Wachstum und Entwicklung nur bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren erfolgen.</li> <li>• Reklassifizierung der "Auswirkungen auf die Menstruation" als Sicherheitsparameter.</li> <li>• Erhöhung der Patientenzahl von 40 auf 50 pro Behandlungsgruppe (insgesamt von 120 auf 150), Anpassung der Annahme einer Reduktion der Sturzanfallshäufigkeit unter Placebo von 10 auf 18%.</li> <li>• Verdeutlichung der Einschlusskriterien bezüglich Verhütungsanforderungen und eingeschränkter Leberfunktion.</li> <li>• Ergänzung der Fragebögen CGIC und CGICSD um eine patienten-bewertete Version.</li> <li>• Entfernung der sozioökonomischen Skala von der CAB aufgrund fehlender länderübergreifender Standardisierbarkeit.</li> <li>• Änderung der Responder- und Sensitivitätsanalysen, um die durchschnittliche Anzahl der Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche anzugeben.</li> <li>• Verdeutlichung, dass die Sturzanfälle während der ersten 28 Tage der Baselineperiode für den Einschluss entscheidend sind.</li> <li>• Ergänzung einer Einwilligungserklärung mit einer Minimalanzahl an Tagen, über die die Patientin / der Patient während Baseline das IVRS-Tagebuch erfüllen muss.</li> <li>• Verdeutlichung, wann CAB angewendet werden sollte.</li> <li>• Verdeutlichung, dass der Titrationszeitraum 2 Wochen beträgt, auch wenn die Zieldosis eher erreicht wurde.</li> <li>• Verdeutlichung, dass die Altersbeschränkung der C-SSRS neben dem Alter auch Entwicklungsverzögerungen einbezieht.</li> <li>• Festlegung des Titrationsplans und der finalen Zieldosis von 20 mg/kg/Tag auf Basis der Empfehlungen aus Studie GWEP1332 Part A.</li> </ul>

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Amendment 7 (15.06.2015) Nur Frankreich	Dies ist ein länderspezifisches Amendment (nur Frankreich) der Protokollversion 6 (Erstellung der Protokollversion 8) und übernimmt alle relevanten Änderungen, die in Amendment 6 beschrieben sind. Weitere relevante Protokolländerungen wurden nicht identifiziert.

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; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IVRS: Interactive Voice Response System.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie GWEP1414

Intervention	Kontrolle
<p>Cannabidiol<sup>1)</sup> (Epidyolex)<sup>2)</sup></p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung<sup>4)</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag</li> <li>• Zweimal täglich (morgens und abends) als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen</li> <li>• Titrationsperiode 2 Wochen, mit einer Anfangsdosis von zweimal täglich 2,5 mg/kg (gesamt 5 mg/kg/Tag) auf 5 mg/kg (gesamt 10 mg/kg/Tag) oder auf 10 mg/kg (gesamt 20 mg/kg/Tag); danach Erhaltungsperiode bis Visite 9 (Tag 99 ± 3).</li> </ul> <p>Personen, die im Anschluss an die Erhaltungsperiode nicht unmittelbar in die Extentionsstudie eintraten, senkten ihre Dosis allmählich um 10 % pro Tag ab. Dieses Vorgehen war auch für Personen, die die Studie frühzeitig beendeten, vorgesehen, außer eine weitere Einnahme war aufgrund eines UE nicht möglich.</p>	<p>Placebo<sup>3)</sup></p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Wie Intervention</p>
<p><b>Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cannabidiol wird zusammen mit anderen AED verabreicht<sup>5)</sup>.</li> <li>• Die Dosierungen der begleitenden AED mussten vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben.</li> <li>• Sofern sich die Plasmakonzentrationen der begleitenden AED infolge der Applikation der Intervention verändern, kann die Dosierung der begleitenden AED in Abhängigkeit der medizinischen Notwendigkeit modifiziert werden.</li> <li>• Nicht-pharmakologische Therapien (z. B. ketogene Diät, VNS) mussten ebenfalls mindestens vier Wochen vor dem Screening und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil sein.</li> </ul> <p><b>Weitere erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Verwendung von Notfallmedikamenten bei Bedarf.</p> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche neuen Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) oder Änderungen der Dosierung.</li> <li>• Gelegentlicher Cannabiskonsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) innerhalb von drei Monaten vor oder während der Studie.</li> <li>• Einnahme eines anderen Prüfpräparates in einer klinischen Studie innerhalb von sechs Monaten vor oder während der Studie.</li> <li>• Dauerhafte Einnahme systemischer Steroide (außer inhalierte Medikation zur Asthmabehandlung) oder anderer täglicher Medikationen, von denen bekannt ist, dass sie Epilepsie verschlimmern. Eine Ausnahme gilt für prophylaktische Medikamente, z. B. für idiopathisches nephrotisches Syndrom oder Asthma.</li> <li>• Einnahme von Felbamat weniger als ein Jahr vor dem Screening.</li> </ul>	

- <sup>1)</sup> 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.
- <sup>2)</sup> Epidyolex-Zusammensetzung: Jeder ml der Lösung enthält 100 mg Cannabidiol; sonstige Bestandteile 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol [10].
- <sup>3)</sup> 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.
- <sup>4)</sup> In der Fachinformation zu Epidyolex wird darauf verwiesen, dass die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen sollte, da Nahrung zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen kann. In Studie GWEP1414 waren keine Einschränkungen der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz vorgegeben [10,13].
- <sup>5)</sup> Nur 49 % der Studienpopulation erhielt Clobazam als Begleitmedikation. Somit ist lediglich diese Teilpopulation relevant für die Nutzenbewertung.

Abkürzungen: AED: Antiepileptisches Medikament; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VNS: Vagusnerv-Stimulation.

## Studie GWEP1423

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie GWEP1423

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Studie GWEP1423 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von Anfällen bei Kindern und Erwachsenen von 2 bis 55 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom, deren Anfälle mit den derzeit angewendeten Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden.</p> <p>Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen.</p> <p>Die Studie lässt sich in folgende Phasen unterteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baselineperiode (4 Woche)</li> <li>• Behandlungsphase (14 Wochen) mit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Titrationsphase (2 Woche)</li> <li>○ Erhaltungsphase (12 Wochen)</li> </ul> </li> <li>• 10-tägiges Ausschleichen der Studienmedikation mit 4-wöchiger Follow-up-Periode oder Übergang in offene Extensionsstudie</li> </ul>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen und Patienten und deren Betreuungsperson waren gewillt und in der Lage (nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals), alle Studienanforderungen zu erfüllen.</li> <li>• Patient war männlich oder weiblich und im Alter zwischen 2 und 55 Jahren (einschließlich).</li> <li>• Dokumentierte Krankheitsgeschichte des LGS. Umfasst die schriftliche Dokumentation, ob die EEG-Diagnosekriterien während der Patientenhistorie erfüllt waren, sowie den Nachweis für mehr als einen Typ generalisierter Anfälle, einschließlich Sturzanfälle (atonisch, tonisch oder tonisch-klonisch) für mindestens 6 Monate. Es war sicherzustellen, dass Personen mit benigner infantiler myoklonischer Epilepsie, atypischer benigner partieller Epilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom) oder kontinuierlicher Spike-Wave-Aktivität im Schlaf mit langsamen Wellen nicht eingeschlossen wurden.</li> <li>• Jegliche antiepileptische Medikation oder Intervention (einschließlich ketogener Diät und VNS) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Bereitschaft, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten (Ketogene Diät und VNS wurden nicht als Antiepileptika betrachtet).</li> <li>• Historie langsamer (&lt; 3,0 Hz) Spike-Wave-Muster in einem EEG vor Eintritt in den Baseline-Zeitraum.</li> <li>• Mindestens 2 Sturzanfälle in jeder Woche während der ersten 28 Tage des Baseline-Zeitraums.</li> <li>• Refraktärität auf mehr als ein Antiepileptikum (Soll-Kriterium).</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme eines oder mehrerer Antiepileptika in einer Dosis, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen unverändert blieb.</li> <li>• Patientinnen und Patienten haben ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baselineperiode geführt</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ätiologie der Anfälle war eine fortschreitende neurologische Erkrankung. Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose wurden von der Teilnahme an der Studie nicht ausgeschlossen, es sei denn, ein progredienter Tumor trat auf.</li> <li>• Anoxische Episoden innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, die eine Reanimation erforderten.</li> <li>• Weitere klinisch bedeutsame instabile Erkrankungen neben Epilepsie.</li> <li>• Weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch bedeutsame Erkrankungen im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung.</li> <li>• Klinisch bedeutsame abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals.</li> <li>• Klinisch relevante Abweichungen im EKG bei Screening oder Randomisierung.</li> <li>• Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, die Beurteilung des EKG beeinträchtigen wird.</li> <li>• Alkohol- oder Substanzabhängigkeit gegenwärtig oder innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn oder Konsum von 5 oder mehr alkoholhaltigen Getränken täglich.</li> <li>• Gegenwärtiger Cannabiskonsum oder in der Vergangenheit innerhalb der 3 Monate vor Eintritt in die Studie (gelegentlicher Konsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®)).</li> <li>• Fehlende Bereitschaft, während des Studienzeitraums auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Konsum, medizinischen Cannabis oder synthetischer Cannabinoid-basierter Medikamenten (einschließlich Sativex®) zu verzichten.</li> <li>• Historie an Symptomen (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht) im Zusammenhang mit einem Abfall des Blutdrucks aufgrund von Haltungsschäden.</li> <li>• Erheblich beeinträchtigte Leberfunktion bei Screening (Studiervisite 1) oder Randomisierung (Studiervisite 2), definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT oder AST &gt; 5 x ULN</li> <li>○ ALT oder AST &gt; 3 x ULN und (TBL &gt; 2 x ULN oder INR &gt; 1,5</li> <li>○ ALT oder AST &gt; 3 x ULN mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (&gt; 5 %)</li> </ul> <p>Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Personen, die in die Studie randomisiert wurden und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> </li> <li>• Anomalien basierend auf einer körperlichen Untersuchung, die, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden.</li> <li>• Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 gemäß C-SSRS während des letzten Monats oder bei Screening.</li> <li>• Einnahme von mehr als 4 Antiepileptika zur gleichen Zeit.</li> <li>• Einnahme von Corticotropine innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.</li> <li>• Dauerhafte Einnahme von systemischen Steroiden (außer inhalierte Medikation zur Asthmabehandlung) oder anderer täglicher Medikationen, von denen bekannt ist, dass sie Epilepsie verschlimmern. Eine Ausnahme gilt für prophylaktische Medikamente, z. B. für idiopathisches nephrotisches Syndrom oder Asthma.</li> <li>• Einnahme von Felbamet und mit Beginn weniger als ein Jahr vor dem Screening.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	Screening: N = 200 Randomisierung: N = 171 <ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 86 Intervention: 20 mg/kg/Tag Cannabidiol</li> <li>• N = 85 Kontrolle: Placebo</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Studienzentren</b> 24 internationale Studienzentren, davon 17 in den USA, 1 in den Niederlanden und 6 in Polen  <b>Studienzeitraum</b> Datum des Studienbeginns: 28.04.2015 Datum Studienabschluss: 18.03.2016 Studienbericht: 24.02.2017 1. Amendment Studienbericht: 20.06.2017, keine relevanten Änderungen. 2. Amendment Studienbericht: 06.07.2017, Beschreibung des ESC und die Auswirkung der Überprüfung der Anfallsklassifikationen. 3. Amendment Studienbericht: 13.12.2018, keine relevanten Änderungen.
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline  <b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Responder, definiert als diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um <math>\geq 25\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math>, oder <math>100\%</math> (gesamt und alle 4 Wochen).</li> <li>• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um <math>&gt; 25\%</math>, keine Veränderung <math>-25</math> bis <math>25\%</math>, Verbesserung um <math>25</math> bis <math>50\%</math>, Verbesserung um <math>50</math> bis <math>75\%</math> oder Verbesserung um <math>\geq 75\%</math><sup>1)</sup>.</li> <li>• Veränderung der Häufigkeit folgender Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anfälle gesamt<sup>2)</sup></li> <li>○ Sturzanfälle während der Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 des Erhaltungszeitraums.</li> <li>○ Anfälle ohne Sturz</li> <li>○ Konvulsive Anfälle<sup>2)</sup></li> <li>○ Nicht-konvulsive Anfälle<sup>2)</sup></li> <li>○ Häufigkeit anderer Anfalls-Subtypen</li> </ul> </li> <li>• Veränderung der Anfallsdauer (bestimmt mittels SGICSD / CGICSD).</li> <li>• Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (SGIC / CGIC)</li> <li>• Anzahl der Episoden von Status epilepticus</li> <li>• Anzahl epilepsiebedingter Hospitalisierungen</li> <li>• Lebensqualität bestimmt mittels QOLCE (für Patienten von 2 bis 18 Jahren) oder QOLIE-31-P (für Patienten ab 19 Jahren)</li> <li>• Bewertung des adaptiven Verhaltens mittels Vineland-II</li> <li>• Bewertung der kognitiven Funktionalität mittels CAB</li> <li>• Schlafstörungen gemäß numerischer Bewertungsskala (NRS) von 0–10</li> <li>• Tagesschläfrigkeit mittels ESS</li> <li>• Wachstum und Entwicklung bei Patienten unter 18 Jahren (Größe, Gewicht, IGF-1-Level und Tanner-Staging)</li> <li>• Plasmakonzentrationen von begleitend eingenommenen Antiepileptika</li> <li>• Sicherheit (einschließlich C-SSRS, Cannabis Withdrawal Scale (CWS) oder Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (PCWS), Missbrauchspotential)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Folgende Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte Responder bei Sturzanfällen und Freiheit von Sturzanfällen (Reduktion um 100 %) gemäß SAP geplant<sup>3)</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–11 Jahre, 12–17 Jahre, 18–55 Jahre)<sup>4)</sup></li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Region (USA, Rest der Welt)</li> <li>• Einnahme von Clobazam (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Valproinsäure (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Lamotrigin (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Levetiracetam (ja, nein)</li> <li>• Einnahme von Rufinamid (ja, nein)</li> <li>• Durchschnittliche Häufigkeit der Sturzanfälle in der 28-tägigen Baselineperiode (<math>\leq</math> Beobachtungstertil 1, <math>&gt;</math> Beobachtungstertil 1 und <math>\leq</math> Beobachtungstertil 2, <math>&gt;</math> Beobachtungstertil 2)</li> <li>• Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente (<math>&lt; 3</math>, <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Anzahl früherer antiepileptischer Medikamente (<math>&lt; 6</math>, <math>\geq 6</math>)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Im Studienprotokoll ist die Responderklassifikation "keine Verbesserung" in einer Kategorie, definiert als -25 bis +25% Reduktion der Sturzanfälle, definiert. SAP und CSR unterteilen "keine Verbesserung" dagegen nochmal in die Gruppen  $\leq -25$  bis  $\geq 0$  % und  $> 0$  bis  $< +25$  %.

<sup>2)</sup> Endpunkte waren im Protokoll nicht definiert, sondern wurden erst mit dem SAP hinzugefügt.

<sup>3)</sup> Das Datum der Erstellung der ersten Version des SAP konnte nicht identifiziert werden.

<sup>4)</sup> Alterssubgruppen konnten zusammengelegt werden, falls eine Subgruppe eine unzureichende Patientenzahl enthielt.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CAB: Cognitive Assessment Battery; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CGICSD: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration; CSR: Clinical Study Report; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ESC: Epilepsy Study Consortium; ESS: Epworth Sleepiness Scale; IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; INR: International Normalised Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; NRS: Numerical Rating Scale; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy –Problems; SAP: Statistischer Analyseplan; SGIC: Subject Global Impression of Change; SGICSD: Subject Global Impression of Change in Seizure Duration; TBL: Gesamtbilirubin; ULN: Obergrenze für die Normalwerte; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; VNS: Vagusnerv-Stimulation.

Die Studie GWEP1423 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 Patientinnen und Patienten mindestens 2 Sturzanfälle in jeder Woche erleiden mussten. Nach Randomisierung folgte eine 2-wöchige Titrationsperiode, in der die Studienteilnehmenden auf die gewünschte Dosis des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden, mit der sie in der 12-wöchigen Erhaltungsperiode behandelt wurden. Am Ende der 14-wöchigen Studienmedikation 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.

Für das Studienprotokoll der Studie GWEP1423 sind 4 Änderungen beschrieben. Die letzten beiden Protokolländerungen traten am 3. Juni 2015 und am 19. Juni 2015 in Kraft und damit nach Einschluss der ersten Person in die Studie (28. April 2015). Wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren ist nicht bekannt. Die relevanten Änderungen nach Studienbeginn finden sich in der nachfolgenden Tabelle 6.

*Tabelle 6: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1423 nach Beginn der Rekrutierung (28.04.2015)*

<b>Protokollversion</b>	<b>Wesentliche Protokolländerungen</b>
Version 4 Amendment 3 (03.06.2015)	<p>Nimmt folgende Empfehlungen der FDA auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reklassifikation der “Auswirkungen auf die Menstruation“ als Sicherheitsparameter.</li> <li>• Erläuterung und Ergänzung der statistischen Analysen für den primären Endpunkt und sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Änderung der primären Analyse zu einer Kovarianzanalyse (ANCOVA).</li> <li>○ Klarstellung, dass Personen ohne Post-Baseline-Untersuchung von der ITT ausgeschlossen werden.</li> <li>○ Einführung von Auswertungen für Normalverteilung und Ergänzung des nicht parametrischen Wilcoxon Rangsummentests, falls die Daten nicht normalverteilt sind.</li> <li>○ Analysen der primären und sekundären Endpunkte beziehen sich auf die gesamte Behandlungsperiode.</li> </ul> </li> <li>• Verdeutlichung, dass Studiervisite 8 (Behandlungsende) gleichzeitig Abbruchvisite ist zur Klarstellung der durchzuführenden Untersuchungen.</li> <li>• Modifizierung der Altersgruppen als Stratifikationskriterium von 2 Gruppen (2–17 und 18–55 Jahre) auf 4 Gruppen (2–5, 6–11, 12–17 und 18–55 Jahre).</li> <li>• Festlegung weiterer Details zur Nachbeobachtung potentieller Fälle von DILI.</li> </ul> <p><u>Weitere Änderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Patientenzahl von 40 auf 50 pro Behandlungsgruppe (insgesamt von 80 zu 100) aufgrund der Anpassung der Annahme, einer Reduktion der Sturzanfallshäufigkeit unter Placebo von 10 auf 18%.</li> <li>• Änderung der Responder- und Sensitivitätsanalysen, um die durchschnittliche Anzahl der Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche anzugeben.</li> <li>• Ergänzung einer Einwilligungserklärung mit einer Minimalanzahl an Tagen, über die die Patientin / der Patient während Baseline das IVRS-Tagebuch erfüllen muss.</li> <li>• Entfernung der sozioökonomischen Skala von der CAB aufgrund fehlender länderübergreifender Standardisierbarkeit, und Klarstellung, dass die CAB in einem Zeitfenster von +3 Tagen ausgefüllt werden kann.</li> <li>• Verdeutlichung, dass der Titrationszeitraum 2 Wochen beträgt, auch wenn die Zieldosis eher erreicht wurde.</li> <li>• Festlegung des Titrationsplans und der finalen Zieldosis von 20 mg/kg/Tag auf Basis der Empfehlungen aus Studie GWEP1332 Part A.</li> <li>• Verdeutlichung des Einschlusskriteriums Sturzanfälle, sodass nur die Sturzanfälle der ersten 28 Tage einbezogen werden.</li> </ul>
Version 5 Amendment 4 (19.06.2015)	<p>Dieses Amendment beinhaltet weitere Empfehlungen durch die FDA in Bezug auf die Änderungen, die bereits bei Amendment 3 aufgeführt wurden. Lediglich eine zusätzliche Änderung bezüglich der Einschlusskriterien bei eingeschränkter Leberfunktion wurde aufgenommen.</p>

Abkürzungen: CAB: Cognitive Assessment Battery; DILI: Drug-Induced Liver Injury; FDA: U: S: Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-Treat; IVRS: Interactive Voice Response System.

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der Studie GWEP1423

Intervention	Kontrolle
<p>Cannabidiol<sup>1)</sup> (Epidyolex)<sup>2)</sup></p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung<sup>4)</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg/kg/Tag</li> <li>• Zweimal täglich (morgens und abends) als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen</li> <li>• Titrationsperiode 2 Wochen, mit einer Anfangsdosis von zweimal täglich 2,5 mg/kg (gesamt 5 mg/kg/Tag) auf 10 mg/kg (gesamt 20 mg/kg/Tag), danach Erhaltungsperiode bis Studiervisite 8 (Tag 99 ± 3 Tage)</li> </ul> <p>Probanden, die im Anschluss an die Erhaltungsperiode nicht unmittelbar in die Extentionsstudie eintraten, senkten ihre Dosis allmählich um 10 % pro Tag ab. Dieses Vorgehen war auch für Personen vorgesehen, die die Studie frühzeitig beendeten; außer eine weitere Einnahme war aufgrund eines UE nicht möglich</p>	<p>Placebo<sup>3)</sup></p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Wie Intervention</p>
<p><b>Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cannabidiol wird zusammen mit anderen AED verabreicht<sup>5)</sup>.</li> <li>• Die Dosierungen der begleitenden AED mussten vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben.</li> <li>• Sofern sich die Plasmakonzentrationen der begleitenden AED infolge der Applikation der Intervention verändern, kann die Dosierung der begleitenden AED in Abhängigkeit der medizinischen Notwendigkeit modifiziert werden.</li> <li>• Nicht-pharmakologische Therapien (z. B. ketogene Diät, VNS) mussten ebenfalls mindestens vier Wochen vor dem Screening und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil sein.</li> </ul> <p><b>Weitere erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Verwendung von Notfallmedikamenten bei Bedarf.</p> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche neuen Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) oder Änderungen der Dosierung.</li> <li>• Gelegentlicher Cannabiskonsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) innerhalb von drei Monaten vor oder während der Studie.</li> <li>• Einnahme eines anderen Prüfpräparates in einer klinischen Studie innerhalb von sechs Monaten vor oder während der Studie.</li> <li>• Dauerhafte Einnahme systemischer Steroide (außer inhalierte Medikation zur Asthmabehandlung) oder anderer täglicher Medikationen, von denen bekannt ist, dass sie Epilepsie verschlimmern. Eine Ausnahme gilt für prophylaktische Medikamente, z. B. für idiopathisches nephrotisches Syndrom oder Asthma.</li> <li>• Einnahme von Felbamat weniger als ein Jahr vor dem Screening.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> 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.

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

<sup>3)</sup> 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.

<sup>4)</sup> In der Fachinformation zu Epidyolex wird darauf verwiesen, dass die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen sollte, da Nahrung zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen kann. In der Studie GWEP1423 waren keine Einschränkungen der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz vorgegeben [10] [14].

<sup>5)</sup> Nur 49 % der Studienpopulation erhielt Clobazam als Begleitmedikation. Somit ist lediglich diese Teilpopulation relevant für die Nutzenbewertung.

Abkürzungen: AED: Antiepileptisches Medikament; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se. 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 und Validität beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen für die Endpunkte QOLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy), Vineland-II (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition) und QOLIE-31-P (Quality of Life in Epilepsy – Problems) durchgeführt.

### 2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 8: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien GWEP1414 und GWEP1423

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
<b>Studie GWEP1414</b>			
_1)	Mortalität	-	-
<u>Sturzbezogene Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sturzanfälle<sup>2)3)</sup></li> <li>• Anfälle ohne Sturz</li> <li>• Anzahl Tage ohne Sturzanfälle</li> <li>• Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen</li> </ul>	Morbidity	ja ja Ja ja	ja ja nein <sup>11)</sup> nein
<u>Epileptische Anfälle</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfälle gesamt<sup>4)</sup></li> <li>• Konvulsive Anfälle<sup>4)</sup></li> <li>• Nicht-konvulsive Anfälle<sup>4)</sup></li> <li>• Subtypen von Anfällen<sup>5)</sup></li> </ul>		nein ja ja nein	ja ja ja nein <sup>5)</sup>
Status epilepticus		ja	ja
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels SGIC / CGIC)		ja	ja
Veränderung der Anfallsdauer (mittels CGICSD / SGICSD)		nein	ja
Epilepsiebedingte Hospitalisierung		nein	ja
Schlafstörungen (mittels NRS)		nein	ja
Tagschläfrigkeit (mittels ESS)		nein	nein
Bewertung des kognitiven Verhaltens (mittels CAB)		nein	ja
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)		ja	ja
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE) <sup>6)</sup>	Lebensqualität	ja	ja

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Lebensqualität bei Epilepsie (mittels QOLIE-31-P) <sup>7)</sup>		ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja
Suizidalität (mittels C-SSRS) <sup>8)</sup>		nein	ja
<b>Studie GWEP1423</b>			
<sup>-1)</sup>	Mortalität	-	-
<u>Sturzbezogene Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sturzanfälle<sup>2)3)</sup></li> <li>• Anfälle ohne Sturz</li> <li>• Anzahl Tage ohne Sturzanfälle</li> <li>• Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen</li> </ul>	Morbidität	k.A. <sup>9)</sup> k.A. <sup>9)</sup> k.A. <sup>9)</sup> k.A. <sup>9)</sup>	ja ja nein <sup>11)</sup> nein
<u>Epileptische Anfälle</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfälle gesamt<sup>10)</sup></li> <li>• Konvulsive Anfälle<sup>10)</sup></li> <li>• Nicht-konvulsive Anfälle<sup>10)</sup></li> <li>• Subtypen von Anfällen<sup>5)</sup></li> </ul>		k.A. <sup>9)</sup> k.A. <sup>9)</sup> k.A. <sup>9)</sup> k.A. <sup>9)</sup>	ja ja ja nein <sup>5)</sup>
Status epilepticus		k.A. <sup>9)</sup>	ja
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels SGIC / CGIC)		k.A. <sup>9)</sup>	Ja
Veränderung der Anfallsdauer (mittels CGICSD / SGICSD)		k.A. <sup>9)</sup>	Ja
Epilepsiebedingte Hospitalisierung		k.A. <sup>9)</sup>	ja
Schlafstörungen (mittels NRS)		k.A. <sup>9)</sup>	ja
Tagschläfrigkeit (mittels ESS)		k.A. <sup>9)</sup>	nein
Bewertung des kognitiven Verhaltens (mittels CAB)		k.A. <sup>9)</sup>	ja
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)		k.A. <sup>9)</sup>	ja
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE) <sup>6)</sup>	Lebensqualität	k.A. <sup>9)</sup>	ja
Lebensqualität bei Epilepsie (mittels QOLIE-31-P) <sup>7)</sup>		k.A. <sup>9)</sup>	ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	k.A. <sup>9)</sup>	ja
Suizidalität (mittels C-SSRS) <sup>7)</sup>		k.A. <sup>9)</sup>	ja

<sup>1)</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

<sup>2)</sup> Veränderung in der Häufigkeit von Sturzanfällen im Vergleich zu Baseline als primärer Endpunkt.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird mittels prozentualer Veränderungen und Responderanalysen ausgewertet.

<sup>4)</sup> Endpunkt war im Protokoll nicht definiert, sondern wurde erst mit dem SAP der Studie GWEP1414 hinzugefügt. Datum der finalen Version des SAP ist der 22.09.2016 und somit nach Studienende, jedoch 2 Tage vor Datenbank-Entblindung. Das Datum der ursprünglichen Version des SAP konnte nicht identifiziert werden.

<sup>5)</sup> Als Subtypen sind im Studienprotokoll folgende Anfälle definiert: atonisch, tonisch, tonisch-klonisch, klonische, myoklonisch, Absencen (typische und atypische), zählbare partielle und andere partielle Anfälle. Diese sind in den anderen Kategorien konvulsive, nicht-konvulsive und Anfälle gesamt bereits miteingefasst und werden daher nicht mehr gesondert berücksichtigt.

- 6) Nur bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2–18 Jahre vorgesehen.
- 7) Nur bei Patientinnen und Patienten ab 19 Jahren vorgesehen.
- 8) Nur bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren; bei Kindern und Jugendlichen von 6–18 Jahren wurde mit der C-SSRS Children's eine kindgerechte Version des Instruments eingesetzt.
- 9) Der pU hat die Studie GWEP1423 nicht im Nutzendossier zu Cannabidiol AWG B dargestellt. Begründung für Nichtberücksichtigung der Studie seitens des pU: Keine Dosierung nach Fachinformation.
- 10) Endpunkt war im Protokoll nicht definiert, sondern wurde erst mit dem SAP der Studie GWEP1423 hinzugefügt. Datum der finalen Version des SAP ist der 23.06.2016 und somit nach Studienende, jedoch 1 Tag vor Datenbank-Entblindung. Diese finale Version ist zwar als Version 1 des SAP beschrieben, allerdings ist darin bereits ein Amendment beschrieben. Das Datum der ursprünglichen Version des SAP konnte nicht identifiziert werden.
- 11) Der Endpunkt wird per se als patientenrelevant angesehen. Die Anzahl der Tage ohne Sturzfall lässt jedoch keinen Rückschluss auf das Ausbleiben jeglichen Anfalls an den jeweiligen Tagen zu, noch wird dadurch eine reduzierte Krankheitslast durch eine verminderte Anfallshäufigkeit (mehrere Anfälle könnten kumuliert an einem Tag auftreten) impliziert. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten ohne Sturzfälle ist bereits durch den Endpunkt "Häufigkeit von Sturzfällen" umfasst.

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; QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy – Problems; SAP: Statistischer Analyseplan; SGIC: Subject Global Impression of Change; SGICSD: Subject Global Impression of Change in Seizure Duration; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition.

Für die Endpunkte "Sturzbezogene Anfälle" und "Epileptische Anfälle" werden in den Studienunterlagen eine Vielzahl von Auswertungen geplant und durchgeführt:

#### Sturzbezogene Anfälle

- Veränderung der Häufigkeit von Sturzfällen im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline (primärer Endpunkt)
- Veränderung der Häufigkeit von Sturzfällen 4-wöchentlich gegenüber Baseline
- Responderanalysen:
  - a) Anzahl Responder, definiert als solche mit einer Reduktion um  $\geq 25\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $\geq 50\%$  oder  $100\%$  in der Häufigkeit von Sturzfällen gegenüber Baseline (insgesamt und 4-wöchentlich)
  - b) Anzahl Personen mit einem Anstieg von  $> 25\%$ , Anstieg  $\geq 0$  bis  $\leq 25\%$ , Reduktion  $> 0$  bis  $< 25\%$ , Reduktion  $\geq 25$  auf  $< 50\%$ , Reduktion  $\geq 50$  auf  $< 75\%$  oder Reduktion  $\geq 75\%$  in der Häufigkeit von Sturzfällen im Vergleich zu Baseline
- Anzahl Tage ohne Sturzfälle
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzfällen
- Veränderung der Häufigkeit von Anfällen ohne Sturz im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline

#### Epileptische Anfälle

- Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle
- Responderanalysen:
  - a) Anzahl Responder, definiert als solche mit einer Reduktion um  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  oder  $100\%$  in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline (insgesamt und 4-wöchentlich)
  - b) Anzahl Personen mit einem Anstieg von  $> 25\%$ , Anstieg  $\geq 0$  bis  $\leq 25\%$ , Reduktion  $> 0$  bis  $< 25\%$ , Reduktion  $\geq 25$  auf  $< 50\%$ , Reduktion  $\geq 50$  auf  $< 75\%$  oder Reduktion  $\geq 75\%$  in der Häufigkeit von Sturzfällen im Vergleich zu Baseline
- Veränderung in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle
- Veränderung in der Häufigkeit von Anfällen gesamt
- Veränderung in der Häufigkeit von Subtypen von Anfällen

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

### **Anzahl der Tage ohne Sturzanfälle, Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen und Subtypen von Anfällen**

Das LGS ist durch ein heterogenes Erscheinungsbild verschiedenster epileptischer Anfallstypen und eine hohe Anfallshäufigkeit gekennzeichnet. Die Veränderung der Häufigkeit von Anfällen wird daher per se als patientenrelevant bewertet. In den vorliegenden Studien erfolgt eine Einteilung in konvulsive Anfälle, bestehend aus allen tonisch-klonischen, tonischen, klonischen oder atonischen Anfällen, und nicht-convulsiven Anfällen, mit myoklonischen, zählbaren partiellen und anderen partiellen Anfällen oder Absencen. Zusätzlich werden Sturzanfälle (tonisch-klonisch, tonisch oder atonisch) von Anfällen ohne Sturz unterschieden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden neben dem primären Endpunkt die Responder mit einer Reduktion beziehungsweise Steigerung der Häufigkeit von Sturzanfällen und konvulsiver Anfälle, die Häufigkeit von nicht-Sturzanfällen und nicht-convulsiven Anfällen sowie die Anfälle gesamt als relevant erachtet. Die Anzahl der Tage ohne Sturzfall lässt keinen Rückschluss auf das Ausbleiben jeglicher Art von Anfällen an den jeweiligen Tagen zu, noch impliziert sie eine reduzierte Krankheitslast durch eine verminderte Anfallshäufigkeit, da mehrere Anfälle kumuliert an einem Tag auftreten könnten. Außerdem erscheinen Informationen zur Anfallsfreiheit bezogen auf alle Anfälle von Interesse, da nicht nur Sturzanfälle als relevant erachtet werden. Alle weiteren Endpunkte zur Veränderung der Anfälle, wie die Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen oder die Subtypen von Anfällen, werden nicht herangezogen, da die wesentlichen patientenrelevanten Aspekte bereits durch die dargestellten Endpunkte wiedergegeben 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 GWEP1414 und GWEP1423 erfolgte die Erhebung des Fragebogens durch den Studienteilnehmenden. Für alle Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren oder für solche, die nicht in der Lage waren den Fragebogen selbst auszufüllen, konnte die betreuende Person dies übernehmen.

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 Patientinnen und Patienten mit Narkolepsie [15,16]. Der pU legt weder Unterlagen zur Validierung der ESS bei LGS oder anderen Epilepsieerkrankungen vor, noch bewertet er den Endpunkt in seinem Nutzendossier zu Cannabidiol als patientenrelevant. Dieser Einschätzung wird gefolgt, da unklar ist, inwiefern Tagesschläfrigkeit zum Spektrum der krankheitsspezifischen Symptomatik des LGS zählt. Zudem können einige der abgefragten Alltagssituationen zumindest bei einem Teil der Patientenpopulation nicht zutreffen.

### 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. Sofern nicht anders spezifiziert, gelten die Angaben sowohl für die Studie GWEP1414 als auch für die Studie GWEP1423. 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
<b>Operationalisierung</b>	Mortalität wurde in den Studien nicht als separater Endpunkt erfasst. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben. (siehe Tabelle 12).

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Sturzbezogene Anfälle
<b>Operationalisierung</b>	<p>Patientinnen und Patienten oder die jeweilige betreuende Person sollte die Anfallsart und -anzahl der Sturzanfälle (atonisch, tonisch, tonisch-klonisch) und Anfälle ohne Sturz (atonisch, tonisch, tonisch-klinisch, klonisch, myoklonisch, zählbaren partielle und anderen partiellen Anfälle oder Anfälle mit Absencen) täglich von Screening (Studienvisite 1) bis Behandlungsende mittels sprachgestütztem, elektronischem Telefontagebuch (IVRS) dokumentieren. Aus Konsistenzgründen sollte die Einschätzung immer durch dieselbe Person erfolgen.</p> <p>Die betreuenden Personen bzw. die Patientinnen/Patienten erhielten vor Studienbeginn (bei Screening- und Baselinevisite) ein Training zum richtigen Umgang mit dem IVRS.</p> <p><u>Studie GWEP1414</u></p> <p>Ein unabhängiges ESC verifizierte die Anfallstypen der Anfallshistorie der Patientinnen und Patienten. Außerdem überprüfte es Diskrepanzen zwischen den vom ESC in der Baseline-Periode verifizierten Anfallstypen und den Anfallsdaten der Studienteilnehmenden während der Studie. Unterschiede in den Anfallstypen wurden mit den betreuenden Personen besprochen. Falls Anfalls-Angaben fehlerhaft waren, wurden die berichtigten Anfallsdaten in ein Datenklarstellungsformular (DCF) übertragen und zur Datenanalyse weitergeleitet. Alle vor Datenbanksperrung und Entblindung eingegangenen DCF wurden für die Analyse der Endpunkte herangezogen. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt mit den ursprünglichen Daten durchgeführt, deren Ergebnisse jedoch konsistent waren.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p><u>Studie GWEP1423</u> Ein unabhängiges ESC verifizierte die Anfallstypen der Anfallshistorie der Patientinnen und Patienten, jedoch nicht die Anfallstypen während der Behandlungsphase.</p> <p><b>Häufigkeit von Sturzanfällen</b> Ein Sturzanfall war definiert als ein Anfall (atonisch, tonisch oder tonisch-klonisch), der den gesamten Körper, Torso oder Kopf betrifft und potentiell oder tatsächlich zu einem Fall, einer Verletzung, einem zusammensacken im Stuhl oder aufschlagen des Kopfes auf einer Oberfläche führt. Als zusätzliche Information spezifiziert das Glossar des Studienberichts, dass Sturzanfälle Einzelanfälle sind, die <math>\geq 15</math> Minuten vor oder nach dem nächsten Anfall auftreten. Eine Anhäufung („cluster“) von Anfällen war definiert als <math>\geq 2</math> Sturzanfällen in <math>&lt; 5</math> Minuten. Sturzanfälle entsprachen somit einem Subset tonisch-klonischer, tonischer oder atonischer Anfälle, die im IVRS als Sturzanfälle berichtet wurden.</p> <p><u>Primärer Endpunkt der Studien</u> Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums (Tag 1 bis Behandlungsende) im Vergleich zur 28-tägigen Baselineperiode. Der Durchschnitt während einer Behandlungsperiode wurde über die Anzahl der Sturzanfälle und die Anzahl der im IVRS aufgezeichneten Tage in der Behandlungsperiode ermittelt.</p> <p><u>Responderanalysen</u> Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studien folgende Responderanalysen hinsichtlich der Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder, definiert als solche mit einer Reduktion der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um <math>\geq 25\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> oder <math>100\%</math> (gesamt und alle 4 Wochen).</li> <li>• Responder, definiert als solche mit einer Verschlechterung der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um <math>&gt; 25\%</math>, keine Veränderung <math>\leq -25</math> bis <math>\geq 0\%</math>, keine Veränderung <math>&gt; 0</math> bis <math>&lt; +25\%</math>, Verbesserung um <math>\geq 25</math> bis <math>&lt; 50\%</math>, Verbesserung um <math>\geq 50</math> bis <math>&lt; 75\%</math> oder Verbesserung um <math>\geq 75\%</math>.</li> </ul> <p><b>Häufigkeit von Anfällen ohne Sturz</b> Anfälle ohne Sturz waren definiert als tonisch-klonisch, tonisch oder atonischer Anfälle, die nicht als Sturzanfälle im IVRS berichtet wurden, und klonische, myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Anfälle sowie Absenzen. Die Häufigkeit von Anfällen ohne Sturz wird bewertet über die prozentuale Veränderung der Anzahl der Anfälle ohne Sturz (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline. Der Durchschnitt während der Behandlungsperiode wurde über die Anzahl der Anfälle ohne Sturz und die Anzahl der im IVRS aufgezeichneten Tage in der Periode ermittelt. Patientinnen und Patienten, die während Baseline keine Anfälle ohne Sturz erlitten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Responderanalysen mit den selben Responsekriterien wie im Fall von Sturzanfällen durchgeführt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung des Endpunkts erfolgte täglich von Screening (Studiensite 1) bis Studiensite 9 mittels sprachgestütztem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS). In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1414. Für Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Auswertungen vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitgehend nachvollziehbar. Anfälle sollten entweder durch die betreuende Person oder die Patientinnen/Patienten selbst berichtet werden. Unklar bleibt, ob die Patientinnen und Patienten geistig und körperlich fähig waren selbst eine Bewertung ihrer Anfälle vorzunehmen. Sturzanfälle entsprechen damit einem Endpunkt, der aus den beiden Komponenten epileptischer Anfall und Sturz besteht.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p><b>Validität</b></p> <p>Die Erhebung der Häufigkeit von Sturzanfällen und Anfällen ohne Sturz erfolgte täglich standardisiert mittels sprachgesteuertem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS). Aus den Studienunterlagen geht jedoch nicht eindeutig hervor, welche Vorgaben den Studienteilnehmenden oder betreuenden Personen bei der Dokumentation der Anfälle im IVRS gegeben wurden. Es sollte ein Training zum Umgang mit dem IVRS und den Tagebüchern zum Screening und zum Start der Behandlungsphase erfolgen. Inwiefern dabei auch die Klassifikation von Anfällen thematisiert wurde ist nicht beschrieben. Somit ist unklar wie detailliert Anfälle dokumentiert wurden oder ob lediglich der Anfallstyp erfasst wurde und somit die Klassifikation allein durch die betreuende Person oder die Patientin / den Patienten erfolgte.</p> <p>Sturzanfälle werden, insbesondere aufgrund der schwerwiegenden Verletzungen, die in Folge eines unkontrollierten Stürzens eintreten können, per se als patientenrelevant eingestuft. Beim vorliegenden Endpunkt Sturzanfälle werden laut Definition jedoch nicht nur Anfälle erfasst, die einen Sturz zur Folge haben, sondern auch Anfälle, die potentiell zu einem Sturz führen könnten. Diese potentiellen Stürze werden aufgrund der angegebenen Operationalisierung als nicht bewertungsrelevant für den Endpunkt Sturzanfälle eingestuft. Die Erhebung potentieller Stürze erscheint rein subjektiv und eine Erfassung nach validierten Kriterien ist kaum möglich. Zurdem konnten keine Informationen zur Anzahl tatsächlicher Stürze identifiziert werden. Weiterhin existiert mit der Operationalisierung der "konvulsiven Anfälle" ein weiteres Subset, in dem ähnliche Anfallstypen zusammengefasst sind, deren Erhebung als valide eingestuft wird.</p> <p>Die Erhebung des Endpunkts Sturzanfälle wird somit als nicht valide angesehen und die Ergebnisse nachfolgend nicht dargestellt. Gleiches gilt dementsprechend auch für die Anfälle ohne Sturz als komplementärer Endpunkt.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Der Endpunkt wird als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die Erkrankung LGS ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von Anfällen und Anfallstypen, die je nach Verlauf und Alter erheblich variieren könne. Stürze resultieren dabei insbesondere aufgrund myoklonischer und tonischer Anfälle und führen zu teilweise schweren (Kopf)Verletzungen, weshalb Betroffene häufig einen Helm tragen. Das LGS ist eine der behandlungsresistentesten Formen der Epilepsie. Dabei sind alle Anfallsarten häufig stark refraktär gegenüber konventionellen antiepileptischen Therapien [29]. 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>Da die Erhebung des Endpunktes als nicht valide eingeschätzt wird, werden Sturzanfälle und Anfälle ohne Sturz nicht für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Epileptische Anfälle</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Patientinnen und Patienten oder die jeweilige betreuende Person sollten die Anfallsart und -anzahl der Sturzanfälle (atonisch, tonisch, tonisch-klonisch) und Anfälle ohne Sturz täglich von Screening (Studienvsiste 1) bis Behandlungsende mittels sprachgestütztem, elektronischem Telefontagebuch (IVRS) erheben. Aus Konsistenzgründen sollte die Einschätzung immer durch dieselbe Person erfolgen.</p> <p>Die betreuenden Personen bzw. die Patientinnen und Patienten erhielten vor Studienbeginn (während Baselineperiode und Screening) ein Training zum richtigen Umgang mit dem IVRS.</p> <p><u>Studie GWEP1414</u></p> <p>Ein unabhängiges ESC verifizierte die Anfallstypen der Anfallshistorie der Patientinnen und Patienten. Außerdem überprüfte es Diskripanzen zwischen den vom ESC in der Baselineperiode definierten Anfallstypen und den Anfallsdaten der Studienteilnehmen-</p>

### Endpunktkategorie Morbidität

den. Unterschiede in den Anfallstypen wurden mit den betreuenden Personen besprochen. Falls Angaben fehlerhaft waren, wurden die berichtigten Anfallsdaten in ein DCF übertragen und zur Datenanalyse weitergeleitet. Alle vor Datenbanksperre und Entblindung eingegangenen DCF wurden für die Analyse des Endpunktes herangezogen. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt mit den ursprünglichen Daten durchgeführt, deren Ergebnisse jedoch konsistent waren.

#### Studie GWEP1423

Ein unabhängiges ESC verifizierte die Anfallstypen der Anfallshistorie der Patientinnen und Patienten, jedoch nicht die Anfallstypen während der Behandlungsphase.

#### **Häufigkeit konvulsiver Anfälle**

Konvulsive Anfälle waren definiert als tonisch-klinische, tonische, klonische und atonische Anfälle.

Die Analyse der Häufigkeit konvulsiver Anfälle erfolgte analog zum primären Endpunkt Sturzanfälle:

- Veränderung der Häufigkeit von konvulsiven Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline. Der Durchschnitt während einer Periode wurde über die Anzahl konvulsiver Anfälle und die Anzahl der im IVRS aufgezeichneten Tage in der Periode ermittelt.
- Responderanalysen  
Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studien folgende Responderanalysen hinsichtlich der Veränderung der Häufigkeit von konvulsiven, nicht-konvulsiven, Gesamtanfällen und je Subtyp durchgeführt:
  - Anzahl Responder, definiert als solche mit einer Reduktion um  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  oder  $100\%$  in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline (insgesamt und 4-wöchentlich).
  - Responder, definiert als solche mit einer Verschlechterung konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline um  $> 25\%$ , keine Veränderung  $\leq -25$  bis  $\geq 0\%$ , keine Veränderung  $> 0$  bis  $< +25\%$ , Verbesserung um  $\geq 25$  bis  $< 50\%$ , Verbesserung um  $\geq 50$  bis  $< 75\%$  oder Verbesserung um  $\geq 75\%$ .

#### **Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle**

Nicht-konvulsive Anfälle waren definiert als myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Anfälle sowie Absencen.

Die Analyse der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle erfolgte analog zu der Häufigkeit konvulsiver Anfälle.

#### **Häufigkeit von Anfalls-Subtypen**

Folgende Anfalls-Subtypen wurden betrachtet: tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische, myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Anfälle sowie Absencen.

Die Analyse der Häufigkeit der einzelnen Subtypen erfolgte analog zu der Häufigkeit konvulsiver Anfälle.

#### **Häufigkeit Anfälle gesamt**

Jegliche Anfälle waren definiert als die Kombination von Sturzanfällen und Anfällen ohne Sturz.

Die Analyse der Häufigkeit der einzelnen Subtypen erfolgte analog zu der Häufigkeit konvulsiver Anfälle.

#### **Erhebungszeitpunkte**

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte täglich von Screening (Studiensite 1) bis Studiensite 9 mittels sprachgestütztem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS).

In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1414. Für Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Auswertungen vor.

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitgehend nachvollziehbar. Anfälle sollten entweder durch die betreuende Person oder die Patientinnen und Patienten selbst berichtet werden. Unklar bleibt, ob die Patientinnen und Patienten geistig und körperlich fähig waren selbst eine Bewertung ihrer Anfälle vorzunehmen.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die Erhebung der Häufigkeit von Anfällen erfolgte täglich standardisiert mittels sprach-gesteuertem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS). Die Anfälle wurden folgenden Typen zugeordnet: tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch, myoklonisch, zählbar partiell, andere partiell, Absencen. Zählbare partielle Anfälle wurden definiert als partielle/fokale Anfälle mit einer motorischen oder einer Verhaltenskomponente. Die Verhaltenskomponente ermöglicht es solche Anfälle leicht zu identifizieren und damit zu zählen. Andere partielle Anfälle wurden definiert als Partial-/Fokalkrampfanfälle, die schwer zu identifizieren und daher schwer zu zählen sind, z. B. solche ohne motorische Komponente oder mit unverändertem Bewusstsein. Aus den Studienunterlagen geht jedoch nicht eindeutig hervor, welche Vorgaben den betreuenden Personen bei der Dokumentation der Anfälle im IVRS gegeben wurden. Es sollte ein Training zum Umgang mit dem IVRS und den Tagebüchern zum Screening und zum Start der Behandlungsphase erfolgen. Inwiefern dabei auch die Klassifikation von Anfällen thematisiert wurde ist nicht beschrieben. Somit ist unklar in welchem Umfang Anfälle beschreiben wurden oder ob lediglich der Anfallstyp dokumentiert wurde und somit die Klassifikation allein durch die betreuende Person oder die Patientin / den Patienten erfolgte. Zur Verifizierung der Anfallstypen wurde zwar ein unabhängiges ESC eingesetzt. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dieses Gremium alle oder einen Großteil der Anfälle bewertete, da es laut Definition ausschließlich Diskrepanzen zwischen den patientenindividuell in der Baselineperiode aufgetretenen Anfallstypen und Anfallsdaten aus der Bandlungsperiode betrachtete. Dennoch wird die Erhebung der Anfallshäufigkeit insgesamt als adäquat erachtet. Es ist zu erwarten, dass die betreuenden Personen erfahren beziehungsweise geschult in der Detektion und Klassifizierung von epileptischen Anfällen sind, sodass die Erhebung des Endpunktes als ausreichend valide eingeschätzt wird.</p> <p>Zur Validierung der angegebenen Responseschwellen legt der pU keine Unterlagen vor. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit ist aufgrund der schweren Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit LGS ein primäres Therapieziel und daher von hoher klinischer Relevanz. Auch in der Leitlinie der EMA zu klinischen Studien bei epileptischen Erkrankungen werden diese als wichtige Effektvariablen angegeben [9].</p> <p>Aus diesem Grund wird insbesondere die 50%-Reduktion in der Häufigkeit von Anfällen betrachtet. Die weiteren Responserschwellen werden ebenfalls dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt epileptische Anfälle liegt eine Vielzahl von Auswertungen vor, wobei die Anfälle in unterschiedlichen Konstellationen nach Gesamtrate an Anfällen, Anfallsarten, prozentualer Veränderung der Häufigkeit und Responderanalysen untersucht werden. Als relevant für die vorliegende Bewertung werden letztendlich nur folgende Operationalisierungen eingestuft:</p> <p>Konvulsive Anfälle mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Veränderung</u> der Häufigkeit konvulsiver Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• <u>Responderanalysen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl Responder, definiert als solche mit einer Reduktion <math>\geq 25\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> oder <math>100\%</math> in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline.</li> <li>○ Anzahl Responder, definiert als solche mit einem Anstieg <math>&gt; 0\%</math> von konvulsiven Anfällen im Vergleich zu Baseline.</li> </ul> </li> <li>• <u>Veränderung</u> der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• <u>Veränderung</u> der Häufigkeit von Anfällen gesamt (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline.</li> </ul>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Die weiteren Auswertungen zum Endpunkt epileptische Anfälle werden als nicht bewertungsrelevant eingestuft, da sie bereits durch die genannten Operationalisierungen erfasst und abgedeckt sind.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Der Endpunkt wird als patientenrelevant bewertet. Die Erkrankung LGS ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von Anfällen und Anfallstypen, die je nach Verlauf und Alter erheblich variieren könne. Das LGS ist eine der behandlungsresistentesten Formen der Epilepsie. Dabei sind alle Anfallstypen häufig stark refraktär gegenüber konventionellen antiepileptischen Therapien [29]. 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>
<b>Endpunkt</b>	<b>Status epilepticus</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Status epilepticus ist definiert als jegliche Art von Anfall (konvulsiv und nicht-konvulsiv), der 30 Minuten oder länger andauert. Die Erhebung von Anfällen erfolgt täglich mittels sprachgesteuertem elektrischem Telefontagebuch (IVRS). Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Person erfolgen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte täglich von Screening (Studiensite 1) bis Studiensite 9 mittels sprachgestütztem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS). In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1414. Für Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Auswertungen vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Anfälle sollten entweder durch die betreuende Person oder die Patientinnen/Patienten selbst berichtet werden. Unklar bleibt, ob die Patientinnen und Patienten geistig und körperlich fähig waren eine eigenständige Bewertung ihrer Anfälle vorzunehmen.</p> <p><b>Validität</b> Die Erfassung von Anfällen erfolgte standardisiert mittels sprachgesteuertem, elektronischem Telefontagebuch (IVRS). Darüber hinaus wurde unterschieden, ob es sich dabei um einen konvulsiven oder nicht-konvulsiven Anfallstyp handelte. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, welche Informationen bei Auftreten eines Anfalls aufgezeichnet werden sollten. Im Studienbericht wird lediglich die Anzahl und Art des Anfalls spezifiziert. Da die Patientinnen und Patienten oder die betreuenden Personen jedoch eine Einführung zur Nutzung des IVRS erhielten, wird die Erhebung des Endpunktes insgesamt als adäquat erachtet.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> 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, deren Komplikationen lebensbedrohlich sein können. Neben einer signifikanten Reduzierung der Häufigkeit und Dauer von Krampfanfällen hat die Vermeidung von Status epilepticus die höchste Priorität in der Behandlung [3,7]. 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,</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>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>
<b>Endpunkt</b>	<b>Globaler Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Mittels CGIC bzw. SGIC sollte der allgemeine Funktionsstatus der Patientinnen und Patienten bewertet werden. Hierfür sollten die Studienteilnehmenden beziehungsweise die betreuenden Personen jeweils vor Einleitung der Studienmedikation während Studienvisite 2 (Tag 1) eine kurze schriftliche, formlose Beschreibung über den Gesamtzustand als Gedankenstütze für spätere Studienvisiten verfassen. In den darauffolgenden Studienvisiten 3, 4, 6 und 8 erfolgte eine Abfrage zur Veränderung des Gesamtzustand der behandelten Person mittels einer 7-Punkte Skala im Vergleich zu Studienbeginn durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die betreuende Person (CGIC), entspricht einer Fremdeinschätzung und/oder</li> <li>• die behandelte Person selbst (SGIC), entspricht einer Selbsteinschätzung.</li> </ul> <p>Antwortoptionen der Skala waren: 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 betreuende Person erfolgen. Niedrige Werte auf der Skala entsprechen somit einer geringer ausgeprägten Verschlechterung bzw. stärker ausgeprägten Verbesserung des Gesundheitszustandes.</p> <p>Zur primären Auswertung der globalen Veränderung werden beide Instrumente berücksichtigt, wobei der CGIC priorisiert wird, falls sowohl CGIC als auch SGIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt beantwortet wurden.</p> <p>Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse berücksichtigte ausschließlich den CGIC. In Erwartung einer geringen Rücklaufquote beim SGIC, waren keine Analysen für dieses Instrument geplant.</p> <p>Zusätzlich erfolgte in Modul 4 des Nutzendossiers eine Auswertung für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Allgemeinzustandes (leicht verbessert, stark verbessert oder sehr stark verbessert).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Erhebung erfolgte während Studienvisite 3, 4, 6 und 8. Zusätzlich dazu fand eine schriftliche Beschreibung des Gesamtzustands als Gedankenstütze zu Studienvisite 2 (Tag 1) statt.</p> <p>In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1414. Für Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Auswertungen vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitestgehend nachvollziehbar. Aus den Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob an den Visiten regelhaft eine Beantwortung der Skala durch sowohl betreuende Person als auch Patientin/Patient vorgesehen war, oder ob beispielweise eine Selbsteinschätzung nur bei älteren und kognitiv wenig eingeschränkten Personen erfolgen sollte. Zudem ist fraglich, warum der Betreuerbewertete CGIC für die Auswertung priorisiert wurde, falls sowohl CGIC als auch SGIC simultan beantwortet vorlagen.</p> <p>Eine Auswertung der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Allgemeinzustandes (leicht verbessert, stark verbessert oder sehr stark verbessert), wie sie in Modul 4 erfolgte, war in den Studienunterlagen nicht vorgesehen.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Mit dem CGIC wird der Gesamtzustand erfasst und bewertet, inwieweit sich seit Beginn der Therapie eine Verbesserung oder Verschlechterung des Gesundheitszustandes einstellte. Dazu wurde an den geplanten Erhebungszeitpunkten von den betreuenden</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Personen oder den Patientinnen/Patienten selbst die Veränderung des Gesamtzustandes im Vergleich zu Baseline erfragt. Die Bewertung erfolgte auf einer 7-teiligen Skala von sehr stark verbessert (1) bis sehr stark verschlechtert (7). Aus Konsistenzgründen sollte die Erhebung des CGIC immer durch dieselbe Person erfolgen. Die Erfassung des Endpunktes erscheint entsprechend standardisiert und valide.</p> <p>Informationen zur Validität der Skalen konnten weder aus den Unterlagen des pU noch mittels orientierender Literaturrecherche identifiziert werden, sodass eine abschließende Bewertung nicht getroffen werden kann. Problematisch ist zudem, dass zumindest für einen Teil der Patientenpopulation keine Selbsteinschätzung durch die Patientin / den Patienten, sondern eine Fremdeinschätzung durch die betreuende Person vorliegt. Im Kontext der Schwere der LGS-Erkrankung mit kognitiven Beeinträchtigungen und einer verzögerten Entwicklung, in Verbindung mit dem teilweise jungen Alter der Personen erscheint eine Fremdeinschätzung durch die betreuende Person an dieser Stelle angemessen. Da zudem von einem engen Patienten-Betreuer-Verhältnis in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet des LGS ausgegangen werden kann, ist eine valide Fremdeinschätzung der Veränderung des Gesamtzustandes plausibel. Dabei wird jegliche Veränderung im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes als relevant erachtet.</p> <p>Für die Auswertung ist eine Kombination der Ergebnisse der beiden Instrumente vorgesehen, wobei der CGIC priorisiert wurde, falls sowohl CGIC als auch SGIC simultan beantwortet vorlagen. Strukturelle Unterschiede in der Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustandes zwischen einer Selbsteinschätzung durch die Patientinnen/ Patienten und einer Fremdeinschätzung durch die betreuende Person können nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird lediglich die separate Auswertung von CGIC und SGIC als adäquat und relevant für die Nutzenbewertung erachtet.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Die Einschätzung der Patientin / des Patienten zur Veränderung ihres/seines Gesundheitszustands wird als patientenrelevant bewertet.</p> <p>In der vorliegenden Therapiesituation soll zusätzlich die betreuende Person den aktuellen Gesundheitszustand der Patienten / des Patienten bewerten. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung der Betroffenen zu ihrem Krankheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet gestaltet sich die Erhebung in Form einer Selbsteinschätzung zumindest für einen Teil der Studienpopulation schwierig, sodass auch die Einschätzung der betreuenden Person im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>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 für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Veränderung der Anfallsdauer (CGICSD / SGICSD)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die Dauer der Anfälle wurde mittels CGICSD und SGICSD erhoben. Auf einer dreistufigen Skala sollte eingeschätzt werden, wie sich die durchschnittliche Dauer der jeweiligen Anfalls-Subtypen mit der Behandlung im Vergleich zu Baseline verändert hat. Hierfür sollten die Studienteilnehmenden beziehungsweise die betreuenden Personen jeweils vor Einleitung der Studienmedikation während der Studienvisite 2 (Tag 1) eine kurze schriftliche Einschätzung zur durchschnittlichen Dauer der Anfälle als Gedankenstütze für spätere Studienvisiten verfassen. In den darauffolgenden Studienvisiten 3, 4, 6 und 8 erfolgte eine Abfrage zur Veränderung der durchschnittlichen Anfallsdauer der behandelten Person mittels einer 3-Punkte-Skala im Vergleich zu Studienbeginn durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die betreuende Person (CGICSD), entspricht einer Fremdeinschätzung und/oder</li> <li>• die behandelte Person selbst (SGICSD), entspricht einer Selbsteinschätzung.</li> </ul>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Antwortoptionen der Skala waren Verringerung der durchschnittlichen Dauer (1), keine Veränderung (2), Erhöhung der durchschnittlichen Dauer (3). Niedrigere Werte auf der Skala entsprechen einer kürzeren Anfallsdauer. Aus Konsistenzgründen sollte die Erhebung des CGICSD immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu Studienvsiste 8 (Behandlungsende). Zusätzlich dazu fand eine schriftliche Beschreibung der durchschnittlichen Anfallsdauer als Gedankenstütze an Studienvsiste 2 (Tag 1) statt.</p> <p>In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation liegt weder für Studie GWEP1414 noch für Studie GWEP1423 vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitestgehend nachvollziehbar. Aus den Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob an den Studienvsiten regelhaft eine Beantwortung der Skala durch sowohl betreuende Person als auch Patientin/Patient vorgehen war, oder ob beispielweise eine Selbsteinschätzung nur bei älteren und kognitiv wenig eingeschränkten Personen erfolgte. Zudem ist fraglich, warum der Betreuerbewertete CGICSD für die Auswertung priorisiert wurde, falls sowohl CGICSD als auch SGICSD simultan beantwortet vorlangen.</p> <p><b>Validität</b> Mit dem CGICSD und dem SGICSD wurde der Gesamteindruck zur Veränderung der durchschnittlichen Dauer der Anfälle ermittelt. Dazu wurde am Ende der Behandlung (Studienvsiste 8) von den betreuenden Personen oder den Patientinnen/Patienten selbst die Veränderung in der Dauer für jeden Anfalls-Subtyp im Vergleich zu Baseline erfragt. Die Bewertung erfolgte auf einer dreistufigen Skala von Verringerung der durchschnittlichen Dauer (1), keine Veränderung (2), bis Erhöhung der durchschnittlichen Dauer (3). Aus Konsistenzgründen sollte die Erhebung des CGICSD immer durch dieselbe Person erfolgen.</p> <p>Die kumulierte, subjektive Bewertung der Dauer eines Anfallstyps lässt keine direkte Schlussfolgerung auf die Häufigkeit und Schwere von epileptischen Anfälle zu. Darüber hinaus ist unklar wie sensitiv relevante Veränderungen der Anfallsdauer durch die subjektive Bewertung der betreuenden Person im Falle des CGICSD erfasst werden können. Unklar ist weiterhin, ob die von einem Anfall betroffenen Personen selbst geistig und körperlich fähig waren die Dauer eines Anfalls zu bestimmen.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Der Endpunkt "Veränderung der Anfallsdauer" 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 / SGICSD wird verzichtet. Schwere und lang andauernde epileptische Anfälle sind über den Endpunkt Status epilepticus abgedeckt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Epilepsiebedingte Hospitalisierungen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Epilepsiebedingte Hospitalisierungen umfassen die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte, die nach Ansicht des Prüfpersonals epilepsiebedingt waren. Die epilepsiebedingten Krankenhausaufenthalte wurden von der betreuenden Person berichtet und im CRF sowie als SUE dokumentiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu jeder Studienvsiste ab Visite 2 (Tag 1) über den gesamten Studienzeitraum (einschließlich Sicherheits-Follow-up).</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation liegt weder für Studie GWEP1414 noch für Studie GWEP1423 vor.
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität</b> Hospitalisierungen wurden durch die betreuende Person bei jeder Studienvisite ab Tag 1 berichtet und vom Prüfpersonal als epilepsiebedingt beurteilt. Da es sich um eine multizentrische Studie handelt bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Zudem finden sich keine Informationen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Keines der Studienzentren befindet sich in Deutschland. Die Validität des Endpunktes kann abschließend nicht beurteilt werden.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> 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“. Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Schlafstörungen (0–10 NRS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Schlafstörungen wurden mit einer numerischen Skala (NRS) von 0 (= extrem gut geschlafen) bis 10 (= überhaupt nicht schlaffähig) bewertet. Laut Angaben in Studienbericht und SAP wurde die betreuende Person gebeten, auf einer Skala von 0 bis 10 die Zahl anzugeben, die am besten die Schlafstörung ihres Kindes in der letzten Woche beschreibt. Gemäß Studienprotokoll konnte diese Angabe jedoch entweder durch die Patientinnen und Patienten selbst oder die betreuende Person erfolgen. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes jedoch immer durch dieselbe betreuende Person erfolgen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung erfolgte während Studienvisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation liegt weder für Studie GWEP1414 noch für Studie GWEP1423 vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. In den Studiendokumenten finden sich widersprüchliche Informationen darüber, ob die betreuende Person allein oder entweder die betreuende Person oder die behandelte Person die Abfrage ausfüllen sollte.</p> <p><b>Validität</b> Die Schlafstörung-NRS ist Instrument zur Ermittlung von Schlafstörungen innerhalb der letzten Woche. Die Erfassung erfolgt mittels einer numerischen Skala von 0 (extrem gut geschlafen) bis 10 (überhaupt nicht schlaffähig). Aus den Studienunterlagen geht nicht konsistent hervor, ob die Abfrage fremd- oder selbsteingeschätzt erfolgte. Die Daten im Studienbericht deuten jedoch gänzlich auf eine Fremdeinschätzung hin. Eine Rationale hierfür ist nicht vorhanden, auch vor dem Hintergrund, dass andere Endpunkte zumindest teilweise selbsteingeschätzt erhoben wurden. Die NRS ist als Selbsteinschätzungsinstrument in der Bewertung der Schmerzintensität etabliert. Zur Einschätzung von Schlafstörungen mittels NRS liegen keine Untersuchungen vor. Problematisch wird bei dem vorliegenden Endpunkt die Fremdeinschätzung</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>gesehen, die trotz widersprüchlicher Informationen zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten vorliegt. Es erscheint fraglich, wie sensitiv eine Beurteilung des Schlafs durch die betreuende Person erfolgen kann. Die Endpunkterhebung wird insgesamt als nicht valide angesehen</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Schlafstörungen werden per se 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“. Aufgrund unzureichender Validität und Unklarheiten in der Operationalisierung des Endpunktes wird dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die Bewertung des adaptiven Verhaltens erfolgte mittels Vineland-II. 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 solchen mit Schwierigkeiten andere Testsituationen zu bestehen. Dabei erfolgt die Beurteilung des adaptiven Verhaltens durch die jeweilige betreuende Person. Es existieren verschiedene Versionen des Instruments. Die vorliegende Betreuungsversion umfasst 5 Domänen, die wiederum 2–3 Subdomänen (insgesamt 11 Subdomänen) enthalten. Alle Items sind zudem zur Beantwortung an spezifische Altersspannen geknüpft, weshalb nur bestimmte Items für eine Person beantwortet werden müssen:</p> <p><u>Adaptive Verhaltensdomänen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation (99 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rezeptiv (≥ 0 Jahre)</li> <li>○ Expressiv (≥ 0 Jahre)</li> <li>○ Geschriebene Sprache (≥ 3 Jahre)</li> </ul> </li> <li>• Fähigkeiten des alltäglichen Lebens (109 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Persönlich (≥ 0 Jahre)</li> <li>○ Häuslich (≥ 1 Jahre)</li> <li>○ Gemeinschaft (≥ 1 Jahre)</li> </ul> </li> <li>• Soziale Fähigkeiten (99 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zwischenmenschliche Beziehungen (≥ 0 Jahre)</li> <li>○ Spielen und Freizeit (≥ 0 Jahre)</li> <li>○ Bewältigungsstrategien (≥ 1 Jahre)</li> </ul> </li> <li>• Motorische Fähigkeiten (76 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grobmotorik (≥ 0 bis &lt; 7 Jahre)</li> <li>○ Feinmotorik (≥ 0 bis &lt; 7 Jahre)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Maladaptives Verhalten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Index für maladaptives Verhalten (36 Items) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Teil A (≥ 3 Jahre)</li> <li>○ Teil B (≥ 3 Jahre)</li> <li>○ Teil C (≥ 3 Jahre)</li> </ul> </li> <li>• Maladaptive verhaltenskritische Elemente (Teil D, 14 Items, ≥ 3 Jahre)</li> </ul> <p>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 "Maladaptives Verhalten" beschränken sich die Antwortoptionen auf 2 (= oft), 1 (= manchmal) und 0 (=nie). In der Subdomäne "Teil D" soll zusätzlich das Ausmaß der Kategorie mit</p>

**Endpunktkategorie Morbidität**

schwerwiegend (S) oder moderat (M) bewertet werden. Abgefragt wird dabei der Zustand zum aktuellen Zeitpunkt.

Für jede Subdomäne wird ein Rohwert auf Basis der darin enthaltenen Items berechnet. Diese Skalenwerte der Subdomänen werden zu den 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 Rohwerte und dem Alter 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 in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen und Patienten herangezogen um unter anderem folgende Werte zu bestimmen:

- 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 Aufsummieren der Standardwerte der adaptiven Verhaltensdomänen wird daraufhin ein Gesamtwert für das adaptive Verhalten bestimmt, wobei die Domäne "Motorische Fähigkeiten" bei Personen  $\geq 7$  Jahren ausgeklammert wird.

Zur Berechnung des Index für maladaptives Verhalten müssen alle Items innerhalb eines Abschnittes beantwortet werden, andernfalls wird der Wert nicht berechnet. Sofern  $\geq 2$  Items einer Subdomäne entweder mit "Weiß nicht" oder nicht beantwortet wurden, werden sowohl Subdomänenwert, als auch Domänenwert und Summenwert für das adaptive Verhalten als fehlend gewertet.

**Adaptive Level nach v-Skalenwert und Standardwert**

Adaptives Level	v-Skalenwert für Subdomänen und Index für maladaptives Verhalten	Standardwert für Domäne und zusammengefasstes adaptives Verhalten
<b>Domänen adaptives Verhalten</b>		
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
<b>Maladaptives Verhalten</b>		
klinisch signifikant	21–24	
erhöht	18–20	
durchschnittlich	1–17	

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung erfolgte zu Studiervisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1414. Für Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Auswertungen vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> 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 LGS gehören, wird der Endpunkt der Kategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p><b>Validität</b> Die Vineland-II ist ein standardisiertes, sehr umfangreiches und aufwendiges Instrument zur Bewertung der Gesamtleistung der adaptiven Funktionalität. Der Fragebogen wurde entwickelt für Personen im Alter von 0 bis 90 Jahren. In den vorliegenden Studien wurde die Betreuerversion des Fragebogens verwendet. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten sowie eine zusätzliche, optionale Domäne zum maladaptiven Verhalten [27]. Die 4 adaptiven Verhaltensdomänen bilden den Gesamtwert für das adaptive Verhalten. Für das Instrument liegen auch Normwerte spezieller Patientenpopulationen, wie z. B. Menschen mit Autismus, vor. Der pU führt keine Quellen zur Validierung des Endpunktes oder zum Einsatz des Instrumentes in der vorliegenden Indikation an. Validierungsstudien an Patientinnen und Patienten mit LGS konnten auch in einer orientierenden Recherche nicht identifiziert werden. In mehreren Studien wurden die psychometrischen Gütekriterien jedoch bei unterschiedlichen Patientenpopulationen in jeglichen Altersgruppen untersucht. Es zeigten sich u. a. eine gute Reliabilität (Test-Retest- und Interrater-Reliabilität), interne Konsistenz, Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität. Die Vineland-II wurde zudem bereits bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie im Kindesalter eingesetzt. [1, 5,18,19,20]. Aufgrund der generischen Art des Fragebogens und der vielfältigen Validierung der Vineland-II in unterschiedlichen Patientenpopulationen, darunter auch Personen mit Entwicklungsstörungen, wird die Validität des Instruments als hinreichend angesehen. Wie sensitiv mit dem Instrument Veränderungen aufgrund einer Intervention erfasst werden können, ist fraglich. Eine etablierte klinische Relevanzschwelle (MID) wird weder in der Literatur noch seitens des pU beschrieben. Unklarheit besteht weiterhin darüber, wie sich die v-Skalenwerte aus den Rohwerten der einzelnen Skalen 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 akzeptabel, zum einen aufgrund der Krankheitsymptomatik, zum anderen, weil davon auszugehen ist, dass die betreuende Person den Studienteilnehmenden täglich betreut und dessen Funktionalität entsprechend gut einschätzen kann.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Neben den Anfällen sind häufig eine verzögerte Entwicklung, ein geistiger Abbau und neurologische Ausfälle Kennzeichen des LGS. 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 Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Kognitive Funktion (CAB)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die Erfassung der kognitiven Funktion in den Studien erfolgte über eine CAB, bei der unterschiedliche Funktionen der Patientinnen und Patienten mittels verschiedener neuropsychologischer Tests gemessen werden. Patientinnen und Patienten bzw. ihre betreuenden Personen sollten die unterschiedlichen Tests soweit möglich absolvieren. Dabei wird eine Unterteilung getroffen in Tests mit oder an den Patientinnen und Patienten und solchen, die über eine Einschätzung der Eltern erfolgen:</p> <p><u>Patientenbezogene Tests</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intelligenz: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ WPPSI-4–T-Score: Rezeptiver Wortschatz, Matrix Reasoning, Fehlersuche</li> <li>○ WASI-2-T-Score: Wortschatz, Matrix Reasoning</li> <li>○ WISC-4 and WAIS-4: Coding Scaled Score, Digit Span (vorwärts, rückwärts, am längsten vorwärts, am längsten rückwärts)</li> </ul> </li> <li>• Aufmerksamkeit, Exekutiv: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Skalenwerte des D-KEFS</li> </ul> </li> <li>• Sprache: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Expressive One-Word Picture Vocabulary Test, 4th Edition</li> <li>○ NEPSY-2-Wortbildung</li> </ul> </li> <li>• Visuell-räumlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Developmental Test of Visual Motor Integration-6</li> </ul> </li> <li>• Geschicklichkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Purdue Steckbrett (dominierende Hand, nicht-dominante Hand und beide Hände)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Betreuerbezogene Tests</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exekutiv: Behavior Rating Inventory of Executive Function</li> <li>• Aufmerksamkeit: ADHD Checklist</li> <li>• Stimmung/Angst: BASC-2</li> <li>• Zusätzlich: Freifeld für Verhaltensbericht</li> </ul> <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 ausgewählten Studienzentren mit entsprechender Expertise bei der Durchführung kognitiver Tests eingesetzt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die CAB wurde zu Studienvsiste 2 und Studienvsiste 8 bzw. bei Studienabbruch erhoben.</p> <p>Die Auswertungspopulation ist nicht spezifiziert. Lediglich eine Zusammenfassung je Studienarm war geplant.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Den vorliegenden Studienunterlagen können keine ausreichenden Informationen zu den einzelnen Tests und Auswertungen entnommen werden, um die Operationalisierung des Endpunktes abschließend bewerten zu können. Aus den Unterlagen geht zum Teil nicht eindeutig hervor, welcher Test tatsächlich eingesetzt wurde. Da die CAB nur in ausgewählten Studienzentren mit Erfahrung bei der Durchführung von neuropsychologischen Tests eingesetzt wurde, sind lediglich CAB-Daten einer selektiven Patientenpopulation erfasst. Es ist unklar inwiefern diese Patientenpopulation repräsentativ für die gesamte Studienpopulation ist. In welchen bzw. wievielen Studienzentren die CAB letztendlich zum Einsatz kam ist nicht beschrieben. Insgesamt wurden in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 jeweils weniger als 32 % der Personen eines Studienarms (ITT-Population) über den Endpunkt überhaupt erfasst. Bei einigen Tests liegen lediglich Daten für 1 Person oder auch keine Personen vor.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p><b>Validität</b> 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. Der Endpunkt wird durch den pU als nicht patientenrelevant bewertet. Abgesehen von der Einschätzung durch psychometrisch erfahrene Personen liegen zudem 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><b>Patientenrelevanz</b> 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 Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Kognitive Funktion bzw. die mit dem Krankheitsbild LGS verbundenen Einschränkungen dieser kognitiven Funktion werden als patientenrelevant erachtet. Aufgrund der unklaren Operationalisierung und der fraglichen Validität wird die kognitive Funktion gemessen 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; DCF: Datenklarstellungsformular; D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; EMA: European Medicines Agency; ESC: Epilepsie-Studienkonsortium; FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; MID: Minimal Important Difference; NRS: Numerical Rating Scale; SAP: Statistischer Analyseplan; SGIC: Subject Global Impression of Change; SGICSD: Subject Global Impression of Change in Seizure Duration; 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) <sup>1)</sup>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der QOLCE-Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung der Auswirkungen einer Epilepsie auf die Alltagsfunktionen bei Kindern mit Epilepsie im Alter von 4 bis 18 Jahren in verschiedenen Lebensbereichen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 77 Items und ist von den jeweiligen Eltern oder der betreuenden Person auszufüllen. Zusammengefasst ergeben die Items 16 Subskalen und 7 Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Aktivitäten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ körperlichen Einschränkungen (10 Items)</li> <li>○ Energie/Fatigue (2 Items)</li> </ul> </li> <li>• Wohlbefinden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Depression (4 Items)</li> <li>○ Angst (6 Items)</li> <li>○ Kontrolle/Hilflosigkeit (4 Items)</li> <li>○ Selbstvertrauen (5 Items)</li> </ul> </li> <li>• Kognition <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aufmerksamkeit (5 Items)</li> <li>○ Erinnerungsvermögen (6 Items)</li> <li>○ Sprache (8 Items)</li> <li>○ sonstige kognitive Fähigkeiten (3 Items)</li> </ul> </li> </ul>

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soziale Aktivitäten               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Interaktion (3 Items)</li> <li>○ soziale Aktivitäten (3 Items) *</li> <li>○ Stigma (1 Item)</li> </ul> </li> <li>• Verhalten (15 Items)</li> <li>• allgemeine Gesundheit (generische Subskala mit 1 Item) *</li> <li>• Lebensqualität (1 Item) *</li> </ul> <p>Die Antwortoptionen befinden sich mehrheitlich auf einer qualitativen 6-Punkte-Skala von 1 (= sehr häufig / die ganze Zeit / exzellent) bis 5 (= niemals / zu keiner Zeit / schlecht), sowie 6 (= nicht zutreffend) und variieren je nach Sektion des Fragebogens (*Ausnahme: In der Subskala "Soziale Aktivitäten" befindet sich ein Item mit einer qualitativen 5-Punkte-Skala, wobei im Vergleich zu den weiteren Items die Antwortoption "nicht zutreffend" entfällt. Selbiges gilt auch für die Items zur Lebensqualität und zum allgemeinen Gesundheitszustand). Bezugszeitraum sind die vergangenen 4 Wochen. Zur Auswertung erfolgte eine lineare Transformation der Items auf eine 100-Punkte-Skala (1 = 0, 2 = 25, 3 = 50, 4 = 75 und 5 = 100), sodass höhere Werte in den Einzelitems oder Skalen für eine bessere Funktionalität stehen. Mit "nicht zutreffend" bewertete Items werden als fehlend gewertet. Aus allen Items einer Subskala werden Summenwerte über die Mittelwerte gebildet. Der Gesamtwert der Lebensqualität resultiert aus den berechneten Mittelwerten der Subskalen und liegt ebenfalls zwischen 0 und 100 Punkten.</p> <p>Werte für die Subskalen sollten nur gebildet werden, wenn weniger als die Hälfte aller Items der jeweiligen Skala fehlten. Dem entsprechend wurde ein Gesamtscore nur gebildet, sofern weniger als die Hälfte aller Subskalen als fehlend gelten. Die Daten sollten gemäß Handbuch evaluiert werden.</p> <p>In den Studien GWEP1414 und GWEP1423 sollte der Fragebogen ausschließlich bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren eingesetzt werden. Die primäre Analyse erfolgte jedoch mit allen Personen, die den Fragebogen tatsächlich ausgefüllt haben, unabhängig vom Alter. Zusätzlich werden Sensitivitätsanalysen für die Altersgruppe der 2- bis 18-Jährigen dargestellt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu Baseline und zu Studiervisite 8 (Behandlungsende).</p> <p>In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1414. Für Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Auswertungen vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung des QOLCE ist nachvollziehbar. Allerdings erscheint fraglich, warum die Analyse einiger Subskalen nur explorativ geplant war. Die primäre Analyse gemäß Amendment von Protokoll und SAP erfolgte unter Einbezug aller Patientinnen und Patienten, für die ein beantworteter Fragebogen vorlag, unabhängig von ihrem Alter. Da der Fragebogen ausschließlich für Personen im Alter von 4 bis 18 Jahren entwickelt und validiert wurde, ist fraglich, inwiefern auch Kinder unter 4 Jahren und Erwachsene über 18 Jahre mit diesem Instrument bewertet werden können.</p> <p><b>Validität</b> 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. Die Entwicklung des Fragebogens beinhaltete sowohl Literaturrecherchen als auch Befragungen von betroffenen Kindern bzw. deren Eltern und medizinischem Personal. In einer Querschnittsstudie mit 63 Eltern von Kindern mit refraktärer Epilepsie wurden anschließend die psychometrischen Gütekriterien des QOLCE untersucht [24]. Infolge von Item-Korrelationsanalysen der jeweiligen Subskalen reduzierte sich die Itemanzahl von ursprüngliche 91 auf 77. Reliabilität konnte ebenfalls über gute Werte bei der internen Konsistenz gemessen am</p>

**Endpunktkategorie Lebensqualität**

Cronbach's alpha (Subskalen und Gesamtscore 0,72–0,93) und hohe Korrelationen bei der Test-Retest-Reliabilität in einer weiteren Untersuchung gezeigt werden [4]. Parallel zum QOLCE wurden in der Validierungsstudie zwei generische Lebensqualitätsfragebögen bei Kindern eingesetzt, der Child Health Questionnaire (CHQ) und die Child Behaviour Checklist (CBCL). Die Korrelationen ausgewählter Subskalen der generischen Referenzinstrumente mit Subskalen des QOLCE in der konvergenten und diskriminanten Konstruktvalidität bewegten sich in den zu erwartenden Größenordnungen. Zudem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der berichteten Anfallschwere und dem Gesamtwert des QOLCE sowie fast allen Subskalen. Insgesamt scheinen die Items des Fragebogens Aspekte der Lebensqualität von Kindern mit Epilepsie gut abzubilden.

In einer weiteren Studie an therapierefraktären Epilepsiepatientinnen und -patienten mit geistiger Beeinträchtigung gemessen am IQ zeigten sich im Sinne der konvergenten Validität moderat signifikante Korrelationen bei den kognitiven und sozialen Subskalen sowie dem Gesamtscore [23].

Eine weitere Untersuchung fokussierte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Epilepsie-Syndromen, jedoch ohne Berücksichtigung des LGS. In allen Subskalen des QOLCE sowie im Gesamtscore zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei den symptomatischen Syndromen im Vergleich zu den idiopathischen Syndromen [22]. 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 [25].

Neben der dargelegten australischen Validierung des QOLCE liegt auch eine Validierungsstudie für eine US-amerikanische Patientenpopulation vor [26]. Nach der Übersetzung des ursprünglichen Fragebogenentwurfs mit 91 Items und einer methodisch vergleichbaren, separaten Validierungsstudie resultierte daraus mit dem USQOLCE eine amerikanische Version des Fragebogens mit 79 Items und Abänderungen in den Subskalen Angst, Interaktionen und Verhalten. Die Unterschiede zwischen den Fragebögen werden von der Autorengruppe auf interkulturelle Unterschiede zurückgeführt. Da ein Großteil der Studienzentren der Studien GWEP1414 und GWEP1423 in den USA liegt, ist unklar warum statt des QOLCE nicht der USQOLCE eingesetzt wurde. Eine Begründung seitens des pU liegt nicht vor.

Insgesamt zeigte der QOLCE in den mittels orientierender Literaturrecherche identifizierten Studien ausreichende bis gute Daten für die Reliabilität und Validität bei Kindern mit Epilepsie. Für das spezifische LGS liegen jedoch keine Validierungsdaten vor. Der pU liefert zudem keine Nachweise oder Begründungen, inwiefern die vorliegende Evidenz auf Personen mit LGS übertragbar ist. Da das Instrument in einer weiteren Untersuchung zwischen Epilepsiesyndromen unterschiedlicher Ätiologien differenzieren konnte und bereits Untersuchungen an kognitiv beeinträchtigten Patientenpopulationen erfolgten, erscheint die Erhebung der Lebensqualität in dem vorliegenden Anwendungsgebiet mittels QOLCE gerechtfertigt. Aufgrund des engen Patienten-Betreuer-Verhältnisses, von dem in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet ausgegangen werden kann, erscheint eine Fremdbeurteilung der Lebensqualität plausibel und adäquat. Kritisch ist jedoch zu sehen, dass der QOLCE auch bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren eingesetzt wurde, obwohl das Instrument erst bei Kindern ab 4 Jahren validiert ist. In der Teilpopulation der Studie GWEP1414 lag der Anteil der 2- bis 5-Jährigen je Studienarm lediglich zwischen 11 und 15%. Für die Studie GWEP1423 liegen keine Daten vor. Keine Informationen liegen ebenfalls in Bezug auf die klinische Relevanz (MID) von Veränderungen vor.

Zur Auswertung des Fragebogens werden Skalenwerte über den Mittelwert der jeweiligen Skalenitems sowie ein Gesamtscore über den ungewichteten Mittelwert aller Skalen berichtet. Eine ungewichtete Bildung des Gesamtwertes erwies sich als adäquat, wes-

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
	<p>halb für die Nutzenbewertung sowohl die Ergebnisse für die einzelnen Subskalen als auch der Gesamtwert dargestellt wird [24].</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> 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 <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“. Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Lebensqualität bei Epilepsie (QOLIE-31-P)<sup>2)</sup></b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der Fragebogen QOLIE-31-P ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit Epilepsie. Er besteht aus insgesamt 38 Items und ist patientenberichtet. Die Items lassen sich in folgende 7 Subskalen und eine Abfrage zum Gesundheitsstatus unterteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Energie/Müdigkeit (5 Items)</li> <li>• Stimmung (6 Items)</li> <li>• Tägliche Aktivitäten (6 Items)</li> <li>• Kognition (7 Items)</li> <li>• Medikationseffekte (4 Items)</li> <li>• Angst vor Anfällen (6 Items)</li> <li>• Allgemeine Lebensqualität (3 Items)</li> <li>• Gesundheitsstatus (1 Item)</li> </ul> <p>Ein Item aus jeder Subskala, abgesehen von „Gesundheitsstatus“, fordert die Befragten auf, die Belastung der jeweiligen Subskala in Bezug auf ihre Gesamtsituation zu bewerten.</p> <p>In Abhängigkeit von dem jeweiligen Item befanden sich die Antwortoptionen auf einer 4-, 5- oder 6-Punkte-Likert-Skala. Zur Auswertung erfolgte eine lineare Transformation der Items auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten gemäß Scoring Manual, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Für alle Items einer Subskala wurde ein Mittelwert gebildet und dieser mit dem Wert des Items „Belastung“ gewichtet. Über alle gewichteten Skalenwerte wurde zusätzlich ein Gesamtwert gebildet.</p> <p>Werte für die Skalen des QOLIE-31-P sollten nur gebildet werden, wenn mindestens die Hälfte aller Items der jeweiligen Skala beantwortet wurde. Die Daten sollten gemäß Handbuch evaluiert werden.</p> <p>Die Antwortoption für die Abfrage zum Gesundheitszustand entspricht einer visuellen Analogskala mit 100 Punkten.</p> <p>Sollte eine Person nicht in der Lage sein den Fragebogen selbstständig auszufüllen, bestand die Möglichkeit, dass die betreuende Person unterstützt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu Baseline und zu Studiervisite 8 (Behandlungsende).</p> <p>In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studie GWEP1414. Für Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Auswertungen vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> In Modul 4 des Nutzendossiers und den Studienunterlagen finden sich teils widersprüchliche Angaben zur Operationalisierung des QOLIE-31-P. Im Studienprotokoll ist angegeben, dass der Fragebogen aus 38 Items zu Gesundheitszustand und täglichen Aktivitäten bei Personen mit Epilepsie besteht. Gemäß Angaben in Modul 4 umfasst der Fragebogen nur 31 Items, was der Anzahl des QOLIE-31 entsprechen würde. Es kann</p>

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
	<p>nicht nachvollzogen werden, welche Items letztendlich in die in Modul 4 dargestellten Analysen des QOLIE-31-P eingingen. Gemäß SAP sollte der Fragebogen nach dem Scoring Manual der QOLIE-Gruppe für den QOLIE-31-P ausgewertet werden. Dieses Scoring Manual konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Das Item zum Gesundheitsstatus auf der VAS scheint allgemein keine Berücksichtigung gefunden zu haben.</p> <p>Die betreuende Person konnte die Patientin / den Patienten bei der Beantwortung der Fragen unterstützen, wobei unklar bleibt, wie die Unterstützung definiert war und ob die betreuende Person selbst die Fragen beantworten durfte.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der QOLIE-31-P ist eine Abwandlung des krankheitsspezifischen Epilepsie-Fragebogens QOLIE-31. Im Vergleich zur ursprünglichen Version wurde jeder der Subskalen, abgesehen von der Subskala "Gesundheitsstatus", ein Item hinzugefügt, welches die Befragten auffordert die Belastung der jeweiligen Subskala bezüglich Gesamtsituation zu bewerten. Dieses Item diene daraufhin der Berechnung eines gewichteten Skalenwertes und letztendlich auch eines gewichteten Gesamtwertes für den QOLIE-31-P. Für den QOLIE-31-P konnten keine Informationen in Bezug auf Validität und klinische Relevanz einer Veränderung identifiziert werden, weder für Patientinnen und Patienten mit Epilepsie noch mit LGS. Aufgrund der deutlichen Veränderungen im QOLIE-31-P im Vergleich zum QOLIE-31 erscheint eine Übertragung der Evidenz aus Validierungsstudien zum QOLIE-31 [17], wie auch vom pU angeführt, nicht sinnvoll.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></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 <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Validierung des Instrumentes wird der QOLIE-31-P nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

<sup>1)</sup> Nur bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahre vorgesehen.

<sup>2)</sup> Nur bei Patientinnen und Patienten ab 19 Jahren vorgesehen.

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; MID: Minimal Important Difference; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy – Problems; SAP: Statistischer Analyseplan; VAS: Visuelle Analogskala.

*Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit*

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Für folgende UE wurde für beide Studien jeweils die Anzahl und der Anteil Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis zusammenfassend als auch auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE nach Schweregrad</li> <li>• UE, die zum Tode führen</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führen</li> </ul> <p>UE waren in beiden Studien definiert als alle neu auftretenden unerwünschten oder unbeabsichtigten Ereignisse oder Symptome (inklusive abnormaler Laborwerte), Diagnosen oder Verschlechterungen von bereits zur Screeningvisite bestehenden Beschwerden. Ein durch eine Studienprozedur hervorgerufenen Ereignis wurde als UE</p>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p>erfasst. Nicht die chirurgische bzw. studienbedingte Prozedure, sondern die zugrundeliegende medizinische Ursache wurde 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. 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 mit MedDRA (Version 17.1) codiert.</p> <p>Zusätzlich wurden potentielle Fälle von durch Medikamente induzierte Leberschäden untersucht. Sofern a priori definierte Kriterien (erhöhte Laborparameter und ggf. Symptome) zutrafen, waren die Bedingungen für ein Ausscheiden aus der Studie erfüllt und es wurde als medizinisch bedeutsamer Fälle angesehen.</p> <p><u>Als SUE wurden für beide Studien UE definiert, die</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tode führten,</li> <li>• lebensgefährdend waren,</li> <li>• zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten,</li> <li>• zu einer anhaltenden o. schwerwiegenden Behinderung/Beeinträchtigung führten,</li> <li>• zu einer kongenitalen Anomalie/angeborenen Fehlbildung führten,</li> <li>• als medizinisch bedeutsam durch das ärztliche Prüfpersonal angesehen wurden<sup>1)</sup>.</li> </ul> <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 eines UE dokumentiert werden. Die Beurteilung des Schweregrads sollte nach klinischem Urteilsvermögen vorgenommen werden.</p> <p><u>UE vom besonderen Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung von Anfällen</li> <li>• Änderung im Muster von Anfällen</li> </ul> <p>Das DSMC hat die oben gelisteten UE von besonderem Interesse als Teil des Sicherheitsreviews untersucht. Weitere Informationen konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Ab Studiervisite 1 (Screening, 28 Tage vor Baseline) über den gesamten Studienzeitraum (bis Studiervisite 10, d. h. 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis).<sup>2)</sup></p> <p>In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Sicherheitspopulation der Studie GWEP1414. Für Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Auswertungen vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar.</p> <p>Bei der Schweregradeinteilung der UE wurde in beiden Studien keine Definition der Terme vorgenommen, sondern diese lag im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals. Es bleibt unklar inwieweit eine einheitliche Schweregradeinteilung vor dem Hintergrund einer multizentrischen Studie vorgenommen werden konnte.</p> <p>In beiden Studien wurden als UE von besonderem Interesse Verschlechterung von Anfällen und Änderung im Muster von Anfällen definiert. Diese wurden durch das DSMC im Rahmen der Untersuchung der Sicherheitsdaten evaluiert. Unklar bleibt, ob Systemorganklassen- und Preferred-Terms bzw. alternative Erhebungsformen verwendet wurden.</p>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Eine Schweregradeinteilung war in beiden Studien vorgesehen. Es wurde keine Definition für die Terme "mild", "moderat", "schwer" a priori festgelegt. Die Beurteilung sollte ausschließlich nach klinischem Ermessen erfolgen. Dies wird kritisch gesehen, da eine einheitliche Beurteilung der UE aufgrund der Subjektivität fraglich ist. Aus diesem Grund wird von der 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>
<b>Endpunkt</b>	<b>Suizidalität (C-SSRS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<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 Vertretung<sup>3)</sup> ausgefüllt. Die Erhebung sollte wenn möglich während der gesamten Studie von derselben Person durchgeführt werden. Die Befragung erfolgte nur für Personen 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 existiert in verschiedenen Versionen und umfasst je nach Version 13 bis 18 Items. In den Studien kam eine C-SSRS bei Patientinnen und Patienten im Alter von <math>\geq 19</math> Jahren zum Einsatz und eine C-SSRS Children's bei allen 6- bis 18-Jährigen, für die jedoch nochmals verschiedene Versionen existieren [2]. Aus den Unterlagen geht die exakt eingesetzte Version nicht eindeutig hervor. Ferner liegen keine Angaben dazu vor, wie sich die C-SSRS für Kinder von der für Erwachsene unterscheidet.</p> <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>Der Fragebogen besteht aus den folgenden Kategorien:</p> <p><u>Suizidgedanken</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ich wünschte, ich wäre tot</li> <li>• Unspezifische aktive Suizidgedanken</li> <li>• Aktive Suizidgedanken mit allen Möglichkeiten (kein Plan) ohne Handlungsabsicht,</li> <li>• Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan</li> <li>• Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht</li> </ul> <p><u>Intensität der Gedanken:</u> Angabe des schlimmsten Gedankens und wie häufig diese Gedanken auftraten</p> <p><u>Suizidales Verhalten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktueller Versuch</li> <li>• Unterbrochener Versuch,</li> <li>• Gescheiterter Versuch vorbereitendes Handeln oder Verhalten</li> <li>• Suizidales Verhalten; in den Studienvisiten nach Baseline wird ein weiteres Item abgefragt</li> <li>• Vollendeter Suizid; Ja-/Nein-Antworten und teilweise Angaben zur Anzahl der Versuche.</li> </ul> <p>Bewertet werden die Kategorien jegliche Suizidalität<sup>4)</sup> sowie jegliche Suizidgedanken und jegliches suizidales Verhalten.</p>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p>Für die Bewertung werden zusätzlich alle Patientinnen und Patienten erfasst, bei denen nach Beginn der Behandlungsphase folgendes eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbstmord</li> <li>• Auftreten von Suizidgedanken<sup>5)</sup></li> <li>• Verschlechterung der Suizidgedanken<sup>6)</sup></li> <li>• Auftreten von suizidalem Verhalten<sup>7)</sup></li> </ul> <p>Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung für die Kategorien Suizidgedanken und suizidales Verhalten pro abgefragtem Item. Angaben zur Bildung von Summenwerten finden sich weder im Nutzendossier des pU noch in den Studienunterlagen.</p> <p>Wenn die C-SSRS bei Screening oder Baseline nicht beantwortet wurde, wird die Patientin / der Patient nicht für die Auswertungen "Auftreten oder Verschlechterung von Suizidgedanken oder -verhalten" berücksichtigt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Die Erhebung der C-SSRS erfolgte während Studienvsitate 1 (Screening), 2, 3, 4, 6, 8, und 9.</p> <p>In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Auswertungen für die relevante FI-konforme Sicherheitspopulation liegen weder für Studie GWEP1414 noch für Studie GWEP1423 vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> 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. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, welche Version des Fragebogens eingesetzt wurde und inwiefern sich die ebenfalls eingesetzte Version für Kinder unterscheidet. Bewertet werden die Kategorien jegliche Suizidalität<sup>4)</sup> sowie Suizidgedanken und suizidales Verhalten; vollständige Suizidalität, Auftreten von Suizidgedanken<sup>5)</sup>, Verschlechterung der Suizidgedanken<sup>6)</sup> und Auftreten von suizidalem Verhalten<sup>7)</sup>. Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung für die Kategorien Suizidgedanken und suizidales Verhalten pro abgefragtem Item.</p> <p><b>Validität</b> Validität und Reliabilität der C-SSRS wurden in drei multizentrischen Studien untersucht [21]: Jugendliche / Junge Erwachsene nach Suizidversuch (N = 124), Jugendliche / junge Erwachsene mit Depressionen (N = 312) und erwachsenen 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 Teil der vorliegenden Population unsicher ist. Es erscheint fraglich, wie sachgerecht bzw. aussagekräftig eine Einschätzung von Selbstmordverhalten und -gedanken bei kognitiven Beeinträchtigungen erfolgen kann. Da der Endpunkt nur für Personen ab 6 Jahren und für diejenigen, 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. Die Endpunkterhebung wird insgesamt kritisch gesehen.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> 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“.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.

- <sup>1)</sup> 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.
- <sup>2)</sup> TEAE werden ab Randomisierung berichtet; die Analyse erfolgte ab Behandlungsbeginn.
- <sup>3)</sup> 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.
- <sup>4)</sup> Suizidalität ist definiert als Auftreten von mindestens einem Selbstmordverhalten oder Selbstmordgedanken.
- <sup>5)</sup> 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.
- <sup>6)</sup> Die Verschlechterung der Suizidgedanken ist definiert als Verschlechterung des schwersten Suizidgedankens zu Baseline.
- <sup>7)</sup> 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; DSMC: Data Safety Monitoring Committee; FI: Fachinformation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: Schwer-wiegende/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 Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt:

- Epileptische Anfälle
- Status epilepticus
- Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- 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 Endpunkte in den Studien GWEP1414 und GWEP1423*

Studienvisite (Tag) Endpunkt	<u>1</u> <sup>1)</sup> Tag -28	<u>2</u> Tag 1	<u>3</u> Tag 15	<u>4</u> Tag 29	<u>5</u> <sup>2)</sup> Tag 43	<u>6</u> Tag 57	<u>7</u> <sup>2)</sup> Tag 71	<u>8</u> <sup>3)</sup> Tag 99	<u>9</u> Tag 109	<u>10</u> <sup>4)</sup> Tag 137
Epileptische Anfälle <sup>5)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Status epilepticus <sup>5)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
SGIC / CGIC		X <sup>6)</sup>	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	

<sup>1)</sup> Studienvisite 1 entspricht der Screeningvisite.

<sup>2)</sup> Studienvisite 5 und 7 erfolgten telefonisch. Ausgenommen sind Patientinnen und Patienten in Frankreich an Studienvisite 7.

- <sup>3)</sup> Studienvisite 8 entspricht dem Ende der Behandlung. Patientinnen/Patienten konnten in eine Open-Label-Extensionsstudie übertreten. Personen, die die Behandlung beendeten, schlichen die Studienmedikation über 10 Tage aus.
- <sup>4)</sup> Studienvisite 10: Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Open-Label-Extensionsstudie teilgenommen haben oder die die Studie abgebrochen haben; kann telefonisch durchgeführt werden.
- <sup>5)</sup> Epileptische Anfälle und dem entsprechend auch der Status epilepticus wurden täglich mittels IVRS erhoben bis zum Ende des Ausschleichens der Studienmedikation (Studienvisite 9).
- <sup>6)</sup> Entspricht nicht einer eigentlichen Erhebung des SGIC / CGIC, sondern einer schriftlichen Erfassung des Gesundheitszustandes als Gedankenstütze für spätere Erhebungen.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; SGIC: Subject Global Impression of Change.

## 2.4 Statistische Methoden

Die vorliegenden Analysen erfolgten auf Basis des finalen SAP der Studie GWEP1414 vom 22. September 2016 und des finalen SAP der Studie GWEP1423 vom 23. Juni 2016.

Das Datum der finalen SAP beziehungsweise deren Änderungen liegt somit nach dem jeweiligen Studienende, jedoch vor Entblindung (Entblindung Studie GWEP1414: 24.09.2016; Studie GWEP1423: 24.06.2016). Es ist unklar von welchem Datum die ursprüngliche Version des jeweiligen SAP stammt.

### Fallzahlplanung

#### GWEP1414

Unter Einbezug folgender Annahmen wurde eine Fallzahl von 50 Personen pro Studienarm ermittelt:

- Reduktion der Sturzanfälle unter Placebo um 18 % im Vergleich zu Baseline
- Reduktion der Sturzanfälle unter der Intervention um 50 % im Vergleich zu Baseline
- Power: 80 %
- 2-seitiger Test auf Signifikanz auf dem 5%-Niveau
- Standardabweichung von 56 %

Aufgrund des 3-armigen Studiendesigns resultierte daraus eine Gesamtfallzahl von 150 Studienteilnehmenden. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 stratifiziert nach Altersgruppen. Zusätzlich wurde die Placebogruppe in zwei Kohorten zu je 25 Personen unterteilt, die entweder 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag erhielten.

In Amendment 6 zum Studienprotokoll vom 11. Juni 2015 kurz nach Studienbeginn, wurde die Fallzahl von 40 auf 50 Personen je Behandlungsarm und damit insgesamt 150 angepasst. Grund dafür war eine stärkere Reduktion der Sturzanfälle unter Placebo von 10 auf 18%. Der pU bezieht sich dabei in den Studienunterlagen auf zwei klinische Studie mit Clobazam und Rufinamid bei LGS-Patientinnen und -Patienten, wobei Sturzanfälle um > 10 % unter Placebo zurückgingen. Weiterhin wird eine hohe Ansprechrates unter Placebo aufgrund des hohen Patienteninteresses angeführt. Wie bereits beschrieben ist unklar, wie viele Personen zum Zeitpunkt der Fallzahlanpassung bereits in die Studie eingeschlossen waren.

#### GWEP1423

Unter Einbezug derselben Annahmen wie in Studie GWEP1414 wurde eine Fallzahl von 50 Personen pro Studienarm ermittelt.

Aufgrund des 2-armigen Studiendesigns resultierte daraus eine Gesamtfallzahl von 100 Studienteilnehmenden. Die Randomisierung erfolgte 1:1 stratifiziert nach Altersgruppen.

## Analysepopulationen

### GWEP1414 und GWEP1423

**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 stellt die primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsanalysen dar. Patientendaten wurden nach Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden. Für alle randomisierten Personen liegen Post-Baselinedaten vor, weshalb diese Definition adäquat für das ITT-Prinzip ist.

**Per-Protokoll (PP):** Die PP-Population beinhaltet alle Personen, die die Studie ohne Protokollabweichungen abgeschlossen haben. Protokollabweichungen werden dabei als geringfügig oder bedeutend klassifiziert, wobei nur bedeutende zu einem Ausschluss aus der PP-Population führten. 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.

*Tabelle 14: Analysepopulationen Studie GWEP1414*

Analysepopulation	Population gesamt N	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N
<b>ITT</b>	225 <sup>1)</sup>	73	76	76
<b>PP</b>	201 <sup>2)</sup>	63	65	73
<b>Sicherheit</b>	225 <sup>3)</sup>	67	82	76

<sup>1)</sup> 6 Personen, die in den Studienarm 10 mg/kg/Tag Cannabidiol randomisiert wurden, erhielten fälschlicherweise das Dosierungsschema für den Behandlungsarm 20 mg/kg/Tag Cannabidiol und damit > 10 mg/kg/Tag Cannabidiol. Die Analyse erfolgte jedoch nach randomisierter Behandlungsgruppe.

<sup>2)</sup> Insgesamt wurden 24 Personen von der PP-Population ausgeschlossen (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag: N = 10, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag: N = 11, Placebo: N = 3). Davon wiesen 11 Personen eine Protokollverletzung auf (6 Personen erhielten zeitweise fälschlicherweise ein abweichendes Dosisschema, 3 Personen erhielten mehr als > 4 begleitende AED, 1 Person erhielt kein begleitendes AED, 1 Person wies abnormale Laborwerte auf) und 13 Personen brachen die Studie vorzeitig ab.

<sup>3)</sup> Der Sicherheitspopulation wurden die 6 Personen, die in den Studienarm 10 mg/kg/Tag Cannabidiol randomisiert wurden, aber fälschlicherweise eine Dosis von > 10 mg/kg/Tag Cannabidiol erhielten, dem Studienarm mit 20 mg/kg/Tag zugeordnet.

Abkürzungen: AED: Antiepileptisches Medikament; ITT: Intention-to-Treat; PP: Per Protokoll.

*Tabelle 15: Analysepopulationen Studie GWEP1414, FI-konforme Zulassungspopulation*

Analysepopulation	Population gesamt N	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N
<b>Teilpopulation FI-konform<sup>1)</sup></b>	110	37	36	37
<b>PP FI-konform</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Sicherheitspopula- tion FI-konform</b>	110	35 <sup>2)</sup>	38 <sup>2)</sup>	37

<sup>1)</sup> Teilpopulation FI-konform bestehend aus allen Personen, die als Begleitmedikation zu Baseline Clobazam erhielten. Informationen gemäß Modul 4 des Nutzendossiers.

<sup>2)</sup> Patientenzahl in der Sicherheitspopulation in den Studienarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag wich von der der Teilpopulation FI-konform ab. Gründe hierfür wurden nicht genannt.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; PP: Per Protokoll.

Tabelle 16: Analysepopulationen Studie GWEP1423

Analysepopulation	Population gesamt N	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N	Placebo N
ITT	171	86	85
PP	156 <sup>1)</sup>	72	84
Sicherheit	171	86	85

<sup>1)</sup> 15 Personen wurden von der PP-Population ausgeschlossen, weil sie die Studie vorzeitig beendeten, 14 Personen im Cannabidiol-Studienarm und 1 Person im Placebo-Studienarm.

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

Tabelle 17: Analysepopulationen Studie GWEP1423, FI-konforme Zulassungspopulation

Analysepopulation	Population gesamt N	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N	Placebo N
Teilpopulation FI-konform <sup>1)</sup>	84	42	42
PP FI-konform	k.A.	k.A.	k.A.
Sicherheitspopulation FI-konform	84	41 <sup>2)</sup>	43 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Alle Personen, die zu Baseline Clobazam erhielten. Angaben aus dem Studienbericht der Studie GWEP1423.

<sup>2)</sup> Patientenzahl in der Sicherheitspopulation in den Studienarmen Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo wich von der der Teilpopulation FI-konform ab. Gründe hierfür konnten nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; PP: Per Protokoll.

## Statistische Analysen

### GWEP1414

Die ITT-Population diene als primäres Analyseset. Für jeden Endpunkt werden 2 Vergleiche gegenüber Placebo durchgeführt, einmal mit 10 mg/kg/Tag und einmal mit 20 mg/kg/Tag.

Die Nullhypothese wird bei einem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf einem Alpha-Level von 0,05 verworfen.

Parametrische Tests waren für normalverteilte Daten vorgesehen. Falls die Annahme der Gleichverteilung verletzt ist, werden nicht-parametrische Tests durchgeführt.

### Primärer Endpunkt (Sturzanfälle)

Sturzanfälle werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, die statistischen Analysen der sekundären Endpunkte beziehen sich jedoch auf die des primären Endpunktes.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die prozentuale Veränderung in der Häufigkeit von Sturzanfällen in der Behandlungsperiode im Vergleich zu Baseline. Als Baseline sind dabei alle Daten definiert, die vor Tag 1 erhoben wurden.

Gemäß SAP wurde die prozentuale Veränderung dabei folgendermaßen berechnet:

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

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

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

Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest analysiert unter Einbezug von Hodges-Lehmann-Schätzung für die mediane Differenz (einschließlich 95%-KI) zwischen Cannabidiol (10 und 20 mg/kg/Tag) und Placebo.

Ursprünglich war im Protokoll, falls die Daten normalverteilt sind, eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixen Faktor geplant. Durch eine verblindete Überprüfung der Anfallsdaten wurde festgestellt, dass die Annahme der Normalverteilung für die Analysen der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit nicht zutrifft. Daher wurde der SAP aktualisiert, sodass die im Protokoll bereits spezifizierten nicht-parametrischen Analysen zu den Primäranalysen wurden.

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

- Wilcoxon-Rangsummentest für prozentuale Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen während der Erhaltungsperiode gegenüber Baseline (nicht berichtet für Teilpopulation FI-konform).
- Für das PP-Analyseset (nicht berichtet für Teilpopulation FI-konform).
- Rang-basierte Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline Sturzanfallshäufigkeit und dem Stratifizierungsfaktor Altersgruppe (2–5, 6–12 und 13–18 Jahre) als Kovariate und Behandlungsgruppe als fixen Faktor.
- ANCOVA mit log-transformierter Sturzanfallshäufigkeit (nicht berichtet für Teilpopulation FI-konform).
- ANCOVA mit Baseline und Stratifizierungsfaktor Altersgruppe (2–5, 6–12 und 13–18 Jahre) als Kovariate und Behandlungsgruppe als fixen Faktor (nicht berichtet für Teilpopulation FI-konform).
- Wilcoxon-Rangsummentest für prozentuale Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen 4-wöchig während der Erhaltungsperiode gegenüber Baseline (nicht berichtet für Teilpopulation FI-konform).
- Wilcoxon-Rangsummentest für prozentuale Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen während der Erhaltungsperiode gegenüber Baseline, wobei fehlende Werte im Behandlungszeitraum mit dem schlechtesten Wert (höchste Anzahl an Sturzanfällen) folgender Imputationsmethoden ersetzt werden: LOCF (Last Observation Carried Forward), NOCB (Next Observation Carried Backward) oder der durchschnittlichen Anfallszahl aufgezeichneter Tage (nicht berichtet für Teilpopulation FI-konform).
- Wilcoxon-Rangsummentest mit multiplen Imputationen, um Daten unter der Annahme "Missing not at Random" (MNAR) zu imputieren (nicht berichtet für Teilpopulation FI-konform).

## Sekundäre Endpunkte

### *Epileptische Anfälle*

Konvulsive und nicht konvulsive Anfälle sowie die Gesamtzahl aller Anfälle werden analog zum primären Endpunkt analysiert. Für konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle sowie Anfälle gesamt wurden zusätzlich Responderanalysen durchgeführt. Personen, die der jeweiligen Responderklassifikation entsprechen, werden je Behandlungsgruppe dargestellt und mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Altersgruppe analysiert.

Sensitivitätsanalysen für das ITT-Analyseset werden für die Erhaltungsperiode und für jede 4-wöchige Periode während der Erhaltungsphase durchgeführt

### *Globaler Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)*

Alle Antwortoptionen wurden mit Punktwerten von 1 (sehr stark verbessert) bis 7 (sehr stark verschlechtert) codiert. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unter Einsatz ordinal logistischer Regression bei Studienvisite 8 zu Behandlungsende und bei der letzten Studienvisite (falls diese vom Behandlungsende abweicht). Ein Proportional Odds Modeling wird durchgeführt unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe als Faktor. Odds Ratio (OR), korrespondierendes 95%-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert werden dargestellt. Für die Hauptanalyse werden die Angaben bei der letzten Studienvisite herangezogen; die Visite bei Behandlungsende fungiert als Sensitivitätsanalyse.

Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse berücksichtigte ausschließlich den CGIC (Caregiver Global Impression of Change). In Erwartung weniger Rückläufe für den SGIC (Subject Global Impression of Change) waren jedoch keine separaten Analysen für diese patientenberichtete Version geplant.

In Modul 4 wurde post hoc (weder im SAP noch im Studenprotokoll definiert) für Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo der Kleinste-Quadrat-Mittelwert (LS-MW) des globalen Eindrucks der Veränderung zum Ende des Studienzeitraums angegeben, anhand des Wertes bei der letzten Studienvisite. Die Auswertung erfolgte anhand der Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und über die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g, jeweils mit 95%-KI. Zusätzlich erfolgte ebenfalls post hoc eine Auswertung für den Anteil der Personen mit einer Verbesserung des Allgemeinzustandes (leicht verbessert, stark verbessert oder sehr stark verbessert) am Ende des Studienzeitraums. Sofern dieser Wert fehlt, wird als Imputationsmethode LOCF verwendet und laut pU der Wert zu Behandlungsende herangezogen. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

### *Status epilepticus*

Die Anzahl der Personen mit konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfällen länger als 30 Minuten in der Dauer werden für die Baseline- und die Behandlungsphase dargestellt.

In Modul 4 wurden Anzahl und der prozentuale Anteil der Personen mit Episoden konvulsiven oder nicht-konvulsiven Status epilepticus im Behandlungs- und im Erhaltungszeitraum jeweils gegenüber Baseline bestimmt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

### *Epilepsiebedingte Hospitalisierungen*

Die Anzahl der Personen mit epilepsiebedingten Hospitalisierungen wird für die Baseline- und die Behandlungsperiode dargestellt.

### *Vineland-II*

Der v-Skalenwert aus den 11 Subskalen der adaptiven Verhaltensdomänen, den 3 Subskalen des maladaptiven Verhaltens und dem maladaptiven Verhaltensindex sowie die Standardwerte aus den 4 adaptiven Verhaltensdomänen und der Gesamtwert für das adaptive Verhalten, werden auf einer kontinuierlichen Skala für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Die Veränderung von Baseline zu Studiervisite 8 (Behandlungsende) und von Baseline zur letzten Studiervisite (falls diese vom Behandlungsende abweicht) werden für die 4 adaptiven Verhaltensdomänen, den Gesamtwert für das adaptive Verhalten und den maladaptiven Verhaltensindex mittels ANCOVA-Modell ausgewertet.

Darüber hinaus wird das adaptive Level für alle Subskalen, Subdomänen und den Gesamtwert für das adaptive Verhalten ermittelt und auf einer kategorialen Skala nach Behandlungsgruppe dargestellt. Bei den 4 adaptiven Verhaltensdomänen, dem Gesamtwert für das adaptive Verhalten und dem maladaptiven Verhaltensindex erfolgt zusätzlich eine Auswertung mittels ordinaler logistischer Regression mit Behandlung und Altersgruppe als Faktoren und dem adaptiven Level zu Baseline als Kovariate. OR sowie die entsprechenden 95%-KI und p-Werte werden dargestellt.

In Modul 4 wurden die Standardwerte für die Domänen Kommunikation, Selbstständigkeit, soziale Fähigkeiten und motorische Fähigkeiten sowie die v-Skalenwerte für die jeweiligen Subdomänen dargestellt. Die Auswertung erfolgte anhand LS-MWD und über SMD nach Hedges' g, jeweils mit 95%-KI. Als Imputationsmethode ist LOCF angegeben.

### *QOLCE*

Die Veränderung von Baseline zur Studiervisite am Ende der Behandlungsperiode wird lediglich für den Gesamtwert und die Subskalen Aufmerksamkeit/Konzentration, Erinnerung, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten, Interaktionen und Verhalten abgebildet und mittels ANCOVA-Modell analysiert. Als Kovariaten dienten der jeweilige Baselinewert, die Behandlungsgruppe war der fixe Faktor. Explorative Analysen können auch mit den weiteren Subskalen erfolgen.

Die primäre Analyse basiert auf allen Personen, für die ein beantworteter QOLCE-Fragebogen vorliegt, unabhängig von ihrem Alter. Die Analysen werden für alle Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren wiederholt.

In Modul 4 wurde für die Behandlungsgruppen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo der LS-MW aller Subskalen und des Gesamtscores ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD nach Hedges' g, jeweils mit 95%-KI.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Für die Studie GWEP1414 wurden post hoc in Modul 4 Odds Ratios, Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) – jeweils mit 95%-KI und p-Wert, berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test – für die zusammenfassenden unerwünschten Ereignisse (UE) sowie für UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms berichtet.

### *C-SSRS*

Die Anzahl der Personen mit jeglicher Suizidalität sowie jeglichen Suizidgedanken und jeglichem suizidalem Verhalten je Behandlungsarm wird dargestellt. Zusätzlich wird die Anzahl der Personen je Studienarm dargestellt, bei denen folgendes eintrat: Selbstmord, Aufkommen von Suizidgedanken, Verschärfung von Suizidgedanken oder Aufkommen suizidalen Verhaltens.

### GWEP1423

Es liegen keine Ergebnisse zur FI-konformen Teilpopulation der Studie GWEP1423 vor.

### **Subgruppen**

Alle Subgruppenanalysen wurden in der ITT-Population und auf einem Signifikanzlevel von 0,05 getestet. Für die sekundären Endpunkte Sturzanfall-Responder sowie Freiheit von Sturzanfällen wird dabei ein Fisher's Exact Test durchgeführt.

In Modul 4 des Nutzendossiers werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

### **Umgang mit fehlenden Werten in der Studie GWEP1414**

#### Primärer Endpunkt

Falls Personen die Studie vorzeitig abbrechen, wird die primäre Analyse auf Basis der bis zu dem Zeitpunkt des Studienabbruchs verfügbaren Daten durchgeführt.

#### Sekundäre Endpunkte

QOLCE: Angaben mit "nicht zutreffend" wurde bei der Berechnung des Gesamtwertes und der Werte der Subskalen als fehlend gewertet. Bei fehlenden Werten für weniger als 50 % der Einzelitems erfolgt eine Imputation über die gemittelten Werte der beantworteten Einzelitems. Falls die Angaben von mehr als 50 % der Einzelitems fehlen, erfolgt keine Berechnung der Subskala. Ein Gesamtwert für die Lebensqualität wird berechnet, falls weniger als 8 der 16 Subskalen fehlen, indem eine Imputation über die gemittelten Subskalenwerte der vorhandenen Skalen erfolgte. Falls mehr als 8 Subskalenwerte fehlen, erfolgt keine Imputation und der Gesamtscore wird nicht berechnet.

### **Versionen des SAP**

Es ist unklar von welchem Datum die ursprüngliche Version des SAP stammt. Die finale Version des SAP der Studie GWEP1414 ist auf den 22. September 2016 datiert und die des SAP der Studie GWEP1423 auf den 23. Juni 2016.

#### SAP Studie GWEP1414: Amendment vom 20. September 2016

Sicherheitspopulation: Nach verblindeter Überprüfung der Daten wurde festgestellt, dass einige in den Studienarm 10 mg/kg/Tag randomisierte Personen, falsch auf über 10 mg/kg/Tag titriert wurden. Für die Auswertungen zur Sicherheit werden sie der Gruppe mit 20 mg/kg/Tag zugeordnet.

#### SAP Studie GWEP1423: Amendment vom 20. Juni 2016

- Bestimmung von 3 wichtigen sekundären Endpunkten und eine hierarchische Testfolge vor der Entblindung.
- Aufnahme von nicht-convulsiven und convulsiven Anfällen als Endpunkte.
- Aufnahme von 3 zusätzlichen Subgruppenanalysen.
- Aktualisierung der Analysemethoden für CGIC und SGIC.
- Aufnahme des Endpunkts Tage ohne Sturzanfall als explorative Analyse.

## Relevante Änderungen von im Studienprotokoll geplanten Analysen durch den SAP

Folgende Änderungen der im Studienprotokoll geplanten Analysen wurden sowohl im SAP bzw. CSR der Studie GWEP1414 als auch der Studie GWEP1423 vor Entblindung vorgenommen.

Durch eine verblindete Überprüfung der Anfallsdaten wurde festgestellt, dass die Annahme der Normalverteilung für die Analysen der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeiten nicht zutrifft. Daher wurde der SAP aktualisiert, sodass die im Studienprotokoll bereits spezifizierten nicht-parametrischen Analysen zu den Primäranalysen werden.

Feststellung, dass Fallzahl bzw. die Anzahl der betroffenen Personen nicht ausreicht, um die im Protokoll vorgesehenen Analysen (Veränderung in der Anzahl im Vergleich zu Baseline mittels ANCOVA) für die Endpunkte "Status epilepticus" und "Epilepsiebedingte Krankenhausaufenthalte" durchzuführen.

Ergänzung folgender Endpunkte: konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle sowie Anfälle gesamt.

Aktualisierung der Responderklassifikation "keine Veränderung" beim Endpunkt "Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" von "-25 bis +25 % keine Veränderung" auf "-25 bis 0 % Veränderung" und "> 0 bis 25 % Verbesserung".

Eine verblindete Datenüberprüfung ergab, dass der QOLCE auch für einige Studienteilnehmende > 18 Jahre beantwortet wurde. Festlegung, dass die Analyse alle Studienteilnehmenden unabhängig vom Alter umfassen kann, da die Mehrheit der Studienteilnehmenden Anfang zwanzig war und das LGS mit Entwicklungsstörungen einhergeht. Zur Validierung wird eine Sensitivitätsanalyse ausschließlich mit Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren durchgeführt.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 18: Verzerrungspotential der Studien GWEP1414 und GWEP1423

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Studienpersonal	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
GWEP1414	ja	ja	ja	ja	nein	ja <sup>1)</sup>	unklar
GWEP1423	ja	ja	ja	ja	nein	ja <sup>2)</sup>	unklar

<sup>1)</sup> Aufgrund der Zulassung werden nur Daten einer Teilpopulation (N = 110), entspricht 49% der Studienpopulation (N = 225) von GWEP1414, herangezogen, die a priori nicht geplant war und entsprechend auch nicht stratifiziert randomisiert wurde.

<sup>2)</sup> Aufgrund der Zulassung werden nur Daten einer Teilpopulation (N = 84), entspricht 49% der Studienpopulation (N = 171) von GWEP1423, herangezogen, die a priori nicht geplant war und entsprechend auch nicht stratifiziert randomisiert wurde.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 19 dargestellt.

Für die Studie GWEP1423 sowie den Behandlungsarm 20 mg/kg/Tag Cannabidiol der Studie GWEP1414 liegen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation FI-konform vor. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ist damit nicht möglich und erfolgt nachfolgend

nur für den Interventionsarm 10 mg/kg/Tag Cannabidiol und den Placeboarm der Studie GWEP1414.

*Tabelle 19: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie GWEP1414*

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Morbidität</b>					
<b>Epileptische Anfälle</b>					
• Anfälle gesamt	ja	unklar <sup>1)</sup>	ja <sup>2)(3)</sup>	nein	unklar
• Konvulsive Anfälle	ja	unklar <sup>1)</sup>	ja <sup>2)(3)</sup>	nein	unklar
• Nicht-convulsive Anfälle	ja	unklar <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)(3)</sup>	nein	unklar
Status epilepticus	ja	unklar <sup>1)</sup>	ja <sup>4)</sup>	nein	unklar
Globaler Betreuer-/Patienten-Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)	ja	unklar <sup>1)</sup>	ja <sup>5)</sup>	unklar <sup>6)</sup>	hoch
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	ja	unklar <sup>1)</sup>	nein	nein	unklar
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)	ja	unklar <sup>1)</sup>	nein	unklar <sup>6)</sup>	unklar
<b>Lebensqualität</b>					
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE)	ja	unklar <sup>1)</sup>	ja <sup>7)</sup>	unklar <sup>8)</sup>	unklar
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	ja	unklar <sup>1)</sup>	nein	unklar <sup>9)</sup>	unklar
Suizidalität (mittels C-SSRS)	ja	unklar <sup>1)</sup>	nein	ja <sup>10)</sup>	unklar

<sup>1)</sup> Keine Angaben zum Umgang mit Protokollverletzungen und Lost to Follow-up in der zulassungsrelevanten Teilpopulation; Umsetzung des ITT-Prinzips nicht einschätzbar. In der Gesamtpopulation der Studie liegen keine Hinweise auf Verzerrungsmöglichkeiten in Bezug auf das ITT-Prinzip für die den Interventionsarm 10 mg/kg/Tag Cannabidiol und den Placeboarm vor.

<sup>2)</sup> Die Methodik der statistischen Analyse für die Anfallsdaten wurden erst nach Studienende, jedoch vor Entblindung der Datenbank, final festgelegt. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurden daraufhin nicht-parametrische Tests für die Analysen herangezogen.

<sup>3)</sup> Die Endpunkte Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-convulsiver Anfälle sowie die Anzahl der Anfälle gesamt wurden erst mit dem SAP definiert. Zu welchem Zeitpunkt die ursprüngliche Version des SAP erstellt wurde ist unbekannt.

<sup>4)</sup> Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurde die im Studienprotokoll geplante Analyse nicht durchgeführt. Der Endpunkt wurde im Studienbericht rein deskriptiv ausgewertet. In Modul 4 wurden jedoch Relatives Risiko sowie ein p-Wert auf Basis des Cochran-Mantel-Haenszel-Test präsentiert.

<sup>5)</sup> Bei den beiden Auswertungen des Endpunktes für die Teilpopulation FI-konform (Mittelwertdifferenzen und Responderanalyse), handelt es sich um post hoc durchgeführte Analysen, die nicht in den Studienunterlagen präspezifiziert waren. Ergebnisse für die im SAP a priori definierte ordinal logistische Regressionsanalyse liegen nur für die gesamte Studienpopulation vor.

<sup>6)</sup> Eine Einschätzung der Rücklaufquoten ist nicht möglich. Daher kann der Einfluss auf eine mögliche Verzerrung nicht beurteilt werden.

<sup>7)</sup> In der Studie GWEP1414 sollte der Fragebogen ausschließlich bei Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren eingesetzt werden. Ungeplanterweise wurde im Fall einiger Personen im Alter von  $\geq 19$  Jahren der QOLCE an Stelle des QOLIE-31-P beantwortet. Auf Basis dieser Informationen erfolgte eine Anpassung der Auswertungen im SAP im Vergleich zum Studienprotokoll, wodurch die primäre Analyse des Endpunktes auf allen Personen basiert, für die ein beantworteter QOLCE vorliegt, unabhängig von ihrem Alter.

- <sup>8)</sup> Es ist unklar, für wie viele Personen der Teilpopulation FI-konform zu Beginn und zum Ende des Behandlungszeitraums überhaupt ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt. Unklar ist auch, ob Personen jeglichen Alters in die Auswertungen eingingen oder lediglich Personen < 19 Jahre. Dem entsprechend ist auch eine Einschätzung der Rücklaufquoten nicht möglich.
- <sup>9)</sup> Keine Informationen zur medianen Behandlungs- oder Beobachtungsdauer und dem Anteil der Personen, die in die Extentionsstudie wechselten, in den Behandlungsarmen für die Teilpopulation FI-konform.
- <sup>10)</sup> Der Endpunkt ist nur für Personen 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 Prüfpersonal, sodass eine Selektion der eingeschlossenen Population durch das ärztliche Prüfpersonal vorgenommen wurde. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, wie viele 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; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; SGIC: Subject Global Impression of Change.; QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy – Problems; 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 (GWEP1414 und GWEP1423) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol (Epidyolex®) für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS 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 LGS. Für die Nutzenbewertung werden daher die Daten von einer Teilpopulation der Studienpopulation herangezogen, die dem Anwendungsgebiet entsprechend mit Clobazam behandelt wurden. Der Anteil dieser Teilpopulation, im Folgenden "Teilpopulation FI-konform" genannt, liegt je nach Studienarm zu Baseline zwischen 47,4 und 50,7 % innerhalb der Populationen der Studien GWEP1414 und GWEP1423. Abgesehen von dem Anteil der Teilpopulationen in Bezug auf die Gesamtpopulation liegen jedoch keine Informationen zu den weiteren allgemeinen Angaben der Studien vor. Dies betrifft sowohl den Anteil der Studienabbrecher und die Gründe für einen Studienabbruch als auch die mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Teilpopulation FI-konform.

In die Studie GWEP1414 wurden insgesamt 225 Personen im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme 10 mg/kg/Tag Cannabidiol, 20 mg/kg/Tag Cannabidiol und 10 bzw. 20 mg/kg/Tag Placebo randomisiert. Für die Auswertung wurden die beiden Placeboarme zu einer Population zusammengefasst. Insgesamt 6 Personen aus dem Behandlungsarm 10 mg/kg/Tag Cannabidiol und 3 aus dem Placeboarm der gesamten Studienpopulation wurden gemäß Studienbericht fälschlicherweise über eine Dosis von 10 mg/kg/Tag hochtitriert und im Fall der Sicherheitspopulation dem Behandlungs- oder Placeboarm 20 mg/kg/Tag zugeordnet. Informationen darüber, ob diese Tatsache ebenfalls die Diskrepanzen zwischen der Teilpopulation FI-konform und der Sicherheitspopulation FI-konform erklären, sind den eingereichten Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.

Tabelle 20: Allgemeine Angaben Studien GWEP1414 und GWEP1423

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo <sup>1)</sup>
<b>GWEP1414</b>			
Randomisiert, n	73	76	76
ITT-Population, n (%)	73 (100)	76 (100)	76 (100)
Teilpopulation FI-konform – ITT-Population, n (%)	37 (50,7)	36 (47,4)	37 (48,7)
Teilpopulation FI-konform – Sicherheitspopulation, n (%)	35 (47,9)	38 (50,0)	37 (48,7)
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.

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo <sup>1)</sup>
Beobachtungsdauer Median (min;max)	k.A.	k.A.	k.A.
Relevante Protokollverletzungen, n (%)	k.A.	k.A.	k.A.
Wechsel in die Extentionsstudie GWEP1415, n (%)	k.A.	k.A.	k.A.
<b>GWEP1423</b>			
Randomisiert, n	-	86	85
ITT-Population, n (%)		86 (100)	85 (100)
Teilpopulation FI-konform – ITT-Population, n (%)	-	42 (48,8)	42 (49,4)
Teilpopulation FI-konform – Sicherheitspopulation, n (%)		41 (47,7)	43 (50,6)
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.
Wechsel in die Extentionsstudie GWEP1415, n (%)	-	k.A.	k.A.

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

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

Die Baselinecharakteristika der Studie GWEP1414 liegen ausschließlich für die Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation vor. Die Studienpopulation besteht aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zwischen 2 und 55 Jahren. Das mittlere Alter der drei Studienarme lag dabei zwischen 13 und 16,1 Jahren. Damit unterscheiden sich der Studienarm 20 mg/kg/Tag Cannabidiol vom Placeboarm im Mittel um 3 Jahre. Dieser Unterschied ist nicht ganz so stark ausgeprägt zwischen der Behandlungsgruppe 10 mg/kg/Tag Cannabidiol und Placebo. Die kleinste Altersgruppe bildeten über alle Studienarme hinweg Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren. Auch Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich stark vertreten. Unterschiede zeigten sich insbesondere bei den Altersgruppen der 12-bis 17-Jährigen und den Erwachsenen, deren Anteil in der Placebogruppe mit 32,4 bzw. 18,9% genau entgegengesetzt der Verteilung in den Interventionsgruppen ist. Das Geschlechterverhältnis war ähnlich zwischen den Studienarmen Placebo und Cannabidiol 20 mg/kg/Tag. Im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag kehrte sich dieses Verhältnis fast um, was zu merklichen Unterschieden zwischen diesem Studienarm und Placebo führte. Die meisten Studienteilnehmenden stammten aus den USA und waren vorwiegend kaukasischer Abstammung. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Studienteilnehmenden sowie die Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente sind nicht bekannt.

Vor Studienbeginn waren die am häufigsten auftretenden Anfallstypen, tonische Anfälle, gefolgt von atonischen und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen sowie Absenzen.

Für die Studie GWEP1423 liegen keine entsprechenden Daten für die FI-konforme Teilpopulation vor.

*Tabelle 21: Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1414 – Sicherheitspopulation*

<b>Studie GWEP1414</b>	<b>Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35</b>	<b>Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38</b>	<b>Placebo<sup>1)</sup> 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37</b>
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	14,6 (8,0) 13,1 (4,5; 34,1)	16,1 (10,5) 13,8 (2,6; 47,8)	13 (7,5) 12,3 (2,6; 43,2)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 2–5 Jahre 6–11 Jahre 12–17 Jahre 18–55 Jahre	4 (11,4) 13 (37,1) 7 (20,0) 11 (31,4)	5 (13,6) 12 (31,6) 7 (18,4) 14 (36,8)	5 (13,5) 13 (35,1) 12 (32,4) 7 (18,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	16 (45,7) 19 (54,3)	21 (55,3) 17 (44,7)	21 (56,8) 16 (43,2)
<i>Abstammung (genetisch) n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz/afroamerikanisch asiatisch Andere	29 (82,9) 2 (5,7) 1 (2,9) 3 (8,6)	32 (84,2) 3 (7,9) 1 (2,6) 2 (5,3)	32 (86,5) 2 (5,4) 2 (5,4) 1 (2,7)
<i>Länder, n (%)</i> Großbritannien Spanien USA	0 (0) 1 (2,9) 34 (97,1)	1 (2,6) 4 (10,5) 33 (86,8)	1 (2,7) 3 (8,1) 33 (89,2)
<i>Körpergröße (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	140,4 (21,9) 142,2 (93,0;181,2)	142,4 (24,4) 149,9 (92,0;185,0)	139,4 (21,4) 137,5 (97,0;170,2)
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	42,1 (21,5) 35,8 (15,0; 95,2)	43,3 (21,1) 40,3 (10,8; 86,4)	41,7 (21,0) 38,5 (11,9; 112,6)
<i>Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i> 1 2 3 4 5 VNS Ketogene Diät	k.A.	k.A.	k.A.
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i> MW (SD) Median (min; max)	k.A.	k.A.	k.A.

<b>Studie GWEP1414</b>	<b>Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35</b>	<b>Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38</b>	<b>Placebo<sup>1)</sup> 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37</b>
<i>Anfallstypen während Baselineperiode, n (%)</i>			
Tonisch	27 (77,1)	31 (81,6)	29 (78,4)
Klonisch	2 (5,7)	1 (2,6)	1 (2,7)
Generalisiert tonisch-klonisch	16 (45,7)	15 (39,5)	14 (37,8)
Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	1 (2,9)	3 (7,9)	3 (8,1)
Atonisch	16 (45,7)	22 (57,9)	22 (59,5)
Tonisch/atonisch (nicht differenzierbar)	0	0	0
Myoklonisch	12 (34,3)	10 (26,3)	17 (46,0)
Hemiklonisch	1 (2,9)	0	0
Komplex partiell	5 (14,3)	13 (34,2)	11 (29,7)
Absence	14 (40,0)	18 (47,4)	19 (51,4)
Konvulsiver Status E. (> 30 Min.)	2 (5,7)	1 (2,6)	1 (2,7)
Nicht-konvulsiver Status E. (> 30 Min.)	1 (2,9)	2 (5,3)	2 (5,4)
Epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre alt)	1 (2,9)	0	1 (2,7)
Infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre alt)	0	1 (2,6)	1 (2,7)
Andere	1 (2,9)	1 (2,6)	3 (8,1)
<i>Anzahl der Sturzanfälle während Baselineperiode</i>			
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.
Median (min; max)			
<i>Anzahl der Anfälle ohne Sturz während Baselineperiode</i>			
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.
Median (min; max)			
<i>Anzahl konvulsiver Anfälle während Baselineperiode</i>			
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.
Median (min; max)			
<i>Anzahl nicht konvulsiver Anfälle während Baselineperiode</i>			
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.
Median (min; max)			

<sup>1)</sup> 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

Mortalität wurde in den Studien nicht als separater Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung untersucht.

Bei der Studie GWEP1414 traten keine Todesfälle innerhalb des Studienzeitraums auf.

In Studie GWEP1423 wurde ein Todesfall in der Interventionsgruppe berichtet. Ursache war ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome). Es ist jedoch unklar, ob dieser Todesfall in der Teilpopulation FI-konform auftrat.

### 3.3 Morbidität

Es liegen keine Auswertungen zu Morbiditätsendpunkten in der Studie GWEP1423 für die Teilpopulation FI-konform vor.

#### Epileptische Anfälle

##### GWEP1414

Im Rahmen der Studie GWEP1414 wurde die Veränderung des Auftretens verschiedener Anfallstypen untersucht. Die konvulsiven Anfallstypen umfassen hierbei alle als tonisch-klonischen, tonischen, klonischen oder atonischen klassifizierten Anfälle. Zu den nicht-konvulsiven Anfallstypen zählen alle als myoklonisch, zählbar partiell und andere partiell bewerteten Anfälle oder Absencen. Es liegen allgemein keine Informationen zur Vollständigkeit der Eintragungen beim IVRS (Interactive Voice Response System) vor, d. h. an wie vielen Tagen Anfallsdaten für die Studienteilnehmenden während der Behandlungsphase übermittelt wurden. Angaben zu den medianen Anfallshäufigkeiten während der Behandlungsperiode liegen nicht vor.

##### Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Veränderungen in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle wurden sowohl als Prozentwert im Vergleich zu Baseline gemessen als auch anhand von Responderanalysen bei Personen mit einer Reduktion/Erhöhung der Anfallsfrequenz.

Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 45,4 % gegenüber Baseline, verglichen mit 26,5 % unter Placebo. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt -19,6 (95%-KI: [-33,5; -4,5]) zugunsten von Cannabidiol im Vergleich zu Placebo. Gemäß Wilcoxon-Rangsummentest war der Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0,0164$ ). Statistische Signifikanz zeigte sich auch bei der Sensitivitätsanalyse mittels Rang-ANCOVA ( $p^{\circ} = 0,006$ ).

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1414 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum<sup>1)</sup>

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo <sup>2)</sup> 10 / 20 mg/kg/Tag			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N <sup>3)</sup>	Baseline Median <sup>4)</sup> [IQR]	% Ver- änderung Median <sup>5)</sup> [IQR]	n/N <sup>3)</sup>	Baseline Median <sup>4)</sup> [IQR]	% Ver- änderung Median <sup>5)</sup> [IQR]	
<b>Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo</b>							
Häufigkeit konvulsiver Anfälle <sup>8)</sup>	37/37	98,9 [54,0; 223,1]	-45,4 [-65,8; -23,8]	37/37	103,0 [54,3; 175,7]	-26,5 [-39,0; -13,2]	-19,6 [-33,5; -4,5] 0,0164
<b>Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo</b>							
Häufigkeit konvulsiver Anfälle <sup>8)</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

<sup>2)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

<sup>3)</sup> Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

<sup>4)</sup> In Modul 4 ist nicht eindeutig beschreiben, worauf sich diese Größe bezieht. Für die Gesamtpopulation erfolgt im Studienbericht die Angabe des Medians zu Baseline immer für die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage. Zudem liegen zur Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform keine vollständigen Angaben zu Anfallshäufigkeiten vor.

<sup>5)</sup> Prozentuale Veränderung im Median zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline.

<sup>6)</sup> Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.

<sup>7)</sup> Wilcoxon-Rangsummentest.

<sup>8)</sup> Konvulsive Anfälle beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.

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

Für die Häufigkeit konvulsiver Anfälle waren zusätzlich Reduktionen um  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  und  $100\%$  im Vergleich zur Baselineperiode als Responderschwel­len operationalisiert. In allen Operationalisierungen zeigte sich eine numerische Überlegenheit von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag gegenüber Placebo bei der Reduktion konvulsiver Anfälle. Statistisch signifikant war der Effekt jedoch ausschließlich bei einer Reduktion um  $\geq 50\%$  (RR: 2,62; 95%-KI: [1,23; 5,56],  $p = 0,0065$ ). Weder im Interventions- noch im Kontrollarm wurde konvulsive Anfallsfreiheit bei einer Patientin oder einem Patienten erreicht.

In den Studienunterlagen war zusätzlich die Steigerung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um  $\geq 25\%$  im Vergleich zur Baselineperiode als Responderschwelle geplant. Für die Nutzenbewertung ist jegliche Steigerung ( $> 0\%$ ) in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle relevant. Ergebnisse hierfür liegen für die FI-konforme Teilpopulation nicht vor.

*Tabelle 23: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum<sup>1)</sup> (Responderanalysen Reduktion  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $100\%$  und Anstieg  $> 0\%$ )*

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 37 <sup>2)</sup>	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36 <sup>2)</sup>	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37 <sup>2)</sup>	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
<b>GWEP1414</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert<sup>3)</sup></b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <math>\geq 25\%</math></b>					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	27 (73,0)	k.A.	20 (54,0)	1,35 [0,95; 1,93] <sup>4)</sup> 0,0529	k.A.
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <math>\geq 50\%</math></b>					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	18 (48,6)	k.A.	7 (18,9)	2,62 [1,23; 5,56] 0,0065	k.A.
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <math>\geq 75\%</math></b>					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	5 (13,5)	k.A.	1 (2,7)	5,00 [0,61; 40,75] <sup>4)</sup> 0,1268	k.A.
<b>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle 100 %</b>					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	0	k.A.	0	n.b.	k.A.
<b>Steigerung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle <math>&gt;0\%</math></b>					
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

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

<sup>3)</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>4)</sup> Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko. n.b.: nicht berechenbar.

### Veränderung in der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle

Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle im Median um 78,2 % gegenüber Baseline, verglichen mit 30,4 % unter Placebo. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt -32,57 (95%-KI: [-59,90; -1,24]) zugunsten von Cannabidiol im Vergleich zu Placebo. Gemäß Wilcoxon-Rangsummentest war der Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0,0390$ ). Keine statistische Signifikanz zeigte sich dagegen bei der Sensitivitätsanalyse mittels Rang-ANCOVA ( $p = 0,878$ ).

Angaben zur medianen Anfallshäufigkeit während der Behandlungsperiode liegen nicht vor. Responderanalysen zur Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle liegen ebenfalls nicht für die Teilpopulation FI-konform vor.

*Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle" in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum<sup>1)</sup>*

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo <sup>2)</sup> 10 / 20 mg/kg/Tag			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N <sup>3)</sup>	Baseline Median <sup>4)</sup> [IQR]	% Ver- änderung Median <sup>5)</sup> [IQR]	n/N <sup>3)</sup>	Baseline Median <sup>4)</sup> [IQR]	% Ver- änderung Median <sup>5)</sup> [IQR]	
<b>GWEP1414</b>							
<b>Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo</b>							
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle <sup>8)</sup>	21/37	61,8 [12,6; 110,1]	-78,2 [-86,3; -42,9]	32/37	27,4 [8,9; 92,9]	-30,4 [-75,4; 1,4]	-32,57 [-59,90; -1,24] 0,0390
<b>Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo</b>							
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle <sup>8)</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

<sup>2)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

<sup>3)</sup> Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

<sup>4)</sup> In Modul 4 ist nicht eindeutig beschrieben, worauf sich diese Größe bezieht. Für die Gesamtpopulation erfolgt im Studienbericht die Angabe des Medians zu Baseline immer für die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage. Zudem liegen zur Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform keine vollständigen Angaben zu Anfallshäufigkeiten vor.

<sup>5)</sup> Prozentuale Veränderung im Median zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline.

<sup>6)</sup> Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.

<sup>7)</sup> Wilcoxon-Rangsummentest.

<sup>8)</sup> Nicht-convulsive Anfälle beinhalten alle myoklonische, zählbaren partielle und anderen partiellen Anfälle sowie Absenzen.

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

### Veränderungen in der Häufigkeit der Gesamtrate an Anfällen

Es liegen keine Auswertungen für die Teilpopulation FI-konform vor.

## **Status epilepticus**

### GWEP1414

Die Bewertung des Status epilepticus beinhaltet jegliche Art von Anfall (konvulsiv und nicht-konvulsiv), der 30 Minuten oder länger andauert. Unter der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag trat bei einer Person eine Episode eines konvulsiven Status epilepticus und bei einer

weiteren Person eine Episode eines nicht-convulsiven Status epilepticus auf; unter Placebo traten keine Episoden von Status epilepticus auf.

Die Auswertung des Endpunktes bezüglich der Veränderung in der Häufigkeit von Episoden convulsiver und nicht-convulsiver Status epilepticus im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline, ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den Angaben zur Anzahl der Episoden convulsiver Status epilepticus während der Baselineperiode im Placeboarm besteht jedoch eine Diskrepanz zu den Anfallstypen während der Baselineperiode aus Tabelle 21, gemäß deren Angabe eine Person eine solche Episode Status epilepticus erlitt.

*Tabelle 25: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum*

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 37 <sup>1)</sup>		Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36 <sup>1)</sup>	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37 <sup>1)</sup>		Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)		p-Wert <sup>2)</sup>	p-Wert <sup>2)</sup>
	Base- line	Behand- lung		Base- line	Behand- lung		
Konvulsiver Status epilepticus <sup>3)</sup>	2 (5,2)	1 (2,7)	k.A.	0	0	0,4450	k.A.
Nicht-convulsiver <sup>4)</sup> Status epilepticus	1 (2,7)	1 (2,7)	k.A.	2 (5,2)	0	0,1904	k.A.

<sup>1)</sup> Anzahl Personen in der Auswertung.

<sup>2)</sup> P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>3)</sup> Konvulsiver Status epilepticus beinhaltet jegliche Art eines convulsiven Anfalls (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert.

<sup>4)</sup> Nicht-convulsiver Status epilepticus beinhaltet jegliche Art eines nicht-convulsiven Anfalls (myoklonischen, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen), der 30 Minuten oder länger andauert.

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

## Globaler Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)

### GWEP1414

Der globale Eindruck der Veränderung wurde sowohl mit dem CGIC als auch dem SGIC erhoben. Für die Nutzenbewertung ist lediglich die separate Ergebnisdarstellung für beide Erhebungsinstrumente relevant. In den Unterlagen konnten keine separaten Angaben zum SGIC für die Teilpopulation FI-konform identifiziert werden. In der Gesamtpopulation der Studie GWEP1414 lagen zu Studienvisite 8 (Behandlungsende) jedoch lediglich Rückläufe von 2 Studienteilnehmenden vor.

Die Auswertung des Endpunktes für die Teilpopulation FI-konform erfolgte über Mittelwertdifferenzen sowie dem Anteil der Personen mit einer Verbesserung. In beiden Fällen handelt es sich um post hoc durchgeführte Analysen. In Modul 4 des Nutzendossiers erfolgt die Auswertung des globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderungen am Ende des Studienzeitraums anhand des Wertes bei der letzten Studienvisite. Sofern dieser Wert fehlt, wird als Imputationsmethode LOCF verwendet und der Wert zu Behandlungsende herangezogen. Es geht somit nicht eindeutig hervor, auf welche Studienvisite sich diese Auswertung bezieht. Plausibel wäre der Wert zu Studienvisite 8 am Behandlungsende und sofern dieser Wert fehlt, der letztverfügbare Wert gemäß LOCF.

Für alle Personen lag mindestens ein Rücklauf zu einem Erhebungszeitpunkt vor. Niedrigere Werte entsprechen einer stärkeren Verbesserung. Es bestehen Diskrepanzen zwischen den Angaben in Modul 4 und den eingereichten Datenauswertungen des pU. Die Angaben der LS-MW sind in den Dokumenten für die Placebo- und die Behandlungsgruppe vertauscht. Im CGIC zeigt sich zum Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo bei der LS-MWD (siehe Tabelle 26) mit einem Hedges' g von -0,71 (95%-KI: [-1,18; -0,24]). Aufgrund der Diskrepanzen in den eingereichten Unterlagen ist unklar, ob zugunsten der Behandlungs- oder der Placebogruppe. Angesichts der statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Cannabidiol bei der Responderanalyse (siehe Tabelle 27) ist anzunehmen, dass der Effekt der Mittelwertdifferenz ebenfalls zugunsten von Cannabidiol ausfällt. Eine Klarstellung dieser Unsicherheiten bezüglich des Auswertungszeitpunktes und der Diskrepanzen wäre wünschenswert. Informationen wie viele und welche Imputationen mittels LOCF vorgenommen wurden, konnten den eingereichten Unterlagen ebenfalls nicht entnommen werden.

Im SAP war a priori eine logistische Regression als Analyseverfahren definiert. Die Ergebnisse liegen jedoch nur für die gesamte Studienpopulation vor. Hier zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (N = 73) gegenüber Placebo (N = 75) bei der letzten Studienvisite (Studienende) (OR: 2,57; 95%-KI: [1,41; 4,66]; p = 0,0020).

*Tabelle 26: Ergebnisse CGIC im Vergleich zu Baseline in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Ende des Studienzeitraums, LOCF*

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag		Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag		Cannabidiol vs. Placebo	Cannabidiol vs. Placebo
	n/N <sup>1)</sup> (%)	LS-MW (SE)	n/N <sup>1)</sup> (%)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
<b>CGIC – Cannabidiol 10 mg/kg/Tag</b>						
Baseline <sup>2)</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Veränderung zu Studienende <sup>3)</sup>	37/37 (100)	2,70 (0,18) <sup>4)</sup>	37/37 (100)	3,51 (0,18) <sup>4)</sup>	-0,81 [-1,33; -0,29] 0,0027	-0,71 [-1,18; -0,24] k.A.
<b>CGIC – Cannabidiol 20 mg/kg/Tag</b>						
Baseline <sup>2)</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
Veränderung zu Studienende <sup>3)</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

<sup>2)</sup> Lediglich schriftliche Erfassung des Gesundheitszustandes als Gedankenstütze für spätere Erhebungen.

<sup>3)</sup> Auswertung für den Zeitpunkt Studienende a priori nicht vorgesehen; Auswertung unter Verwendung von LOCF; keine Angaben zur Anzahl der Imputation.

<sup>4)</sup> Angabe der Werte aus Modul 4 des Nutzendossiers. In den zusätzlich eingereichten Outputs entspricht LS-MW für Cannabidiol 10 mg/kg/Tag dem Wert für Placebo und umgekehrt.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; 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 Endpunkt Verbesserung im CGIC in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 37 <sup>1)</sup>	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36 <sup>1)</sup>	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37 <sup>1)</sup>	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
<b>GWEP1414</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert<sup>2)</sup></b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>
Verbesserung im CGIC	28 (75,7)	k.A.	17 (46,0)	1,72 [1,18; 2,50] 0,0057	k.A.

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

<sup>2)</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

### Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Für die Teilpopulation FI-konform liegen sowohl für die Studie GWEP1414 als auch für die Studie GWEP1423 keine Ergebnisse zum Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" vor.

### Vineland II

#### GWEP1414

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 ist nicht möglich, weshalb die Ergebnisse zum Endpunkt nicht dargestellt werden können. Werte in der Placebogruppe im statistischen Output werden in Modul 4 für den Behandlungsarm berichtet und umgekehrt. Inwieweit eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  erfüllt ist, kann für beide Behandlungsarme nicht nachvollzogen werden.

### 3.4 Lebensqualität

In den Studien GWEP1414 und GWEP1423 sollte der QOLCE-Fragebogen ausschließlich bei Studienteilnehmenden im Alter von 2 bis 18 Jahren eingesetzt werden. Personen ab 19 Jahren sollten dagegen den QOLIE-31-P beantworten. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P werden aufgrund unklarer Validität des Instrumentes nicht dargestellt.

#### GWEP1423

Es liegen keine Auswertungen für die Teilpopulation FI-Konform vor.

#### GWEP1414

Ungeplanterweise wurde in der Studie GWEP1414 im Fall einiger Studienteilnehmenden im Alter von  $\geq 19$  Jahren der QOLCE an Stelle des QOLIE-31-P beantwortet. Es ist unklar um wieviele Personen es sich dabei handelt. Somit ist eine Bestimmung der Rücklaufquoten aus den vorliegenden Daten für die Teilpopulation FI-konform nicht möglich. Weiterhin liegen auch hier relevante Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum Endpunkt und den eingereichten Datenauswertungen des pU vor. Werte der Placebogruppe im

statistischen Output werden in Modul 4 für den Behandlungsarm berichtet und umgekehrt. Eine korrekte Zuordnung der vorgelegten Daten nach Studienarm ist nicht möglich, weshalb die Ergebnisse zum Endpunkt nicht dargestellt werden können.

### 3.5 Sicherheit

#### Unerwünschte Ereignisse

UE waren in beiden Studien definiert als alle neu auftretenden unerwünschten oder unbeabsichtigten Ereignisse oder Symptome (inklusive abnormaler Laborwerte), Diagnosen oder Verschlechterungen von bereits zur Screeningvisite bestehenden Beschwerden. Alle UE, ab Studienvisite 1 (Screening, 28 Tage vor Baseline) bis Studienvisite 10 (30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis) wurden in beiden Studien erfasst. Für die Auswertung werden mit den „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) alle UE berücksichtigt, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.

#### GWEP1423

Es liegen keine Auswertungen für die Teilpopulation FI-Konform vor.

#### GWEP1414

Die Sicherheitspopulation besteht aus 100 Personen, verteilt auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (N = 35), Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (N = 38) und Placebo (N°=°37). Es liegen keine Angaben zur genauen Beobachtungsdauer und Expositionsdauer mit der Studienmedikation vor. In der Gesamtstudienpopulation war letztere vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo. Insgesamt erlitten 31 Personen (88,6 %) aus der Gruppe Cannabidiol 10 mg/kg/Tag ein UE, verglichen mit 28 (75,7 %) der Placebogruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten doppelt so häufig in der Behandlungsgruppe mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag auf im Vergleich zu Placebo, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant ausfällt. Nur eine Person aus der Interventionsgruppe brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Todesfälle traten in der Studie nicht auf.

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

*Tabelle 28: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)*

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35 <sup>1)</sup>	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 <sup>1)</sup>	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37 <sup>1)</sup>	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
GWEP1414	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
UE	31 (88,6)	k.A.	28 (75,7)	-	-
SUE	8 (22,9)	k.A.	4 (10,8)	1,76 [0,58; 5,27] <sup>3)</sup> 0,2661	k.A.
Therapieabbruch aufgrund von UE	1 (2,9)	k.A.	0	3,17 [0,13; 75,24] <sup>3)</sup> 0,3173	k.A.
Todesfälle	0	0	0	-	-

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

<sup>2)</sup> Cochraner Mantel-Haenszel-Test.

<sup>3)</sup> Modell ohne Stratifizierungsfaktoren.

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

## Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Der pU gibt im Dossier lediglich UE mit einer Inzidenz von  $\geq 10\%$  in einem Behandlungsarm nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Systemorganklassen und Preferred Terms für die FI-konforme Teilpopulation an, die in Tabelle 29 dargestellt sind. Eine vollständige Auflistung aller UE nach Systemorganklasse und Preferred Term unabhängig von der Häufigkeit zur Verifizierung der Angaben konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE in den Bereichen "Infektionen und parasitäre Erkrankungen", "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" und "Erkrankungen des Nervensystems" auf. Dabei zeigte sich bei Letzterem ein statistisch signifikanter Effekt ( $p = 0,0095$ ) zuungunsten von Cannabidiol.

Bezogen auf die Preferred Terms zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei "Ermüdung", "Pneumonie" sowie "Somnolence" zuungunsten von Cannabidiol. Lediglich der Preferred Term "Nasopharyngitis" trat in der Kontrollgruppe signifikant häufiger auf als in der Interventionsgruppe.

Tabelle 29: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)

Studie GWEP1414	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35 <sup>1)</sup>	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 <sup>1)</sup>	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37 <sup>1)</sup>	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] p-Wert <sup>2)</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</b>	<b>7 (20,0)</b>	<b>k.A.</b>	<b>13 (35,1)</b>	<b>0,57 [0,26; 1,26]<sup>3)</sup> 0,1176</b>	<b>k.A.</b>
Erbrechen	2 (5,7)	k.A.	6 (16,2)	0,35 [0,08; 1,63] <sup>3)</sup> 0,2276	k.A.
<b>Allgemeine Erkran- kungen und Be- schwerden am Ver- breichsort</b>	<b>9 (25,7)</b>	<b>k.A.</b>	<b>9 (24,3)</b>	<b>1,15 [0,53; 2,50] 0,7544</b>	<b>k.A.</b>
Ermüdung	5 (14,3)	k.A.	0 (0,0)	11,61 [0,67; 202,53] <sup>3)</sup> 0,0293	k.A.
Fieber	3 (8,6)	k.A.	7 (18,9)	0,63 [0,19; 2,11] 0,3192	k.A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>16 (45,7)</b>	<b>k.A.</b>	<b>17 (46,0)</b>	<b>1,10 [0,69; 1,76] 0,9851</b>	<b>k.A.</b>
Infektionen der oberen Atemwege	5 (14,3)	k.A.	7 (18,9)	0,76 [0,26; 2,16] <sup>3)</sup> 0,8773	k.A.
Nasopharyngitis	0 (0,0)	k.A.	5 (13,5)	0,10 [0,01; 1,67] <sup>3)</sup> 0,0344	k.A.

Studie GWEP1414	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35 <sup>1)</sup>	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 <sup>1)</sup>	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37 <sup>1)</sup>	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] p-Wert <sup>2)</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
Pneumonie	4 (11,4)	k.A.	0 (0,0)	9,50 [0,53; 170,25] <sup>3)</sup> 0,0477	k.A.
Verletzung, Vergif- tung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (14,3)	k.A.	4 (10,8)	1,42 [0,42; 4,78] 0,5884	k.A.
Untersuchungen	11 (31,4)	k.A.	6 (16,2)	1,98 [0,82; 4,79] 0,1551	k.A.
Stoffwechsel- u. Er- nährungsstörungen	7 (20,0)	k.A.	3 (8,1)	2,47 [0,68; 8,93] 0,1467	k.A.
Verminderter Appetit	4 (11,4)	k.A.	3 (8,1)	1,49 [0,37; 5,93] 0,5501	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	19 (54,3)	k.A.	9 (24,3)	2,23 [1,17; 4,23] 0,0095	k.A.
Somnolence	11 (31,4)	k.A.	1 (2,7)	11,63 [1,58; 85,43] <sup>3)</sup> 0,0008	k.A.
Psychiatrische Erkrankungen	7 (20,0)	k.A.	2 (5,4)	3,34 [0,73; 15,21] 0,0951	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	5 (14,3)	k.A.	5 (13,5)	1,21 [0,40; 3,63] 0,7973	k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (14,3)	k.A.	1 (2,7)	5,15 [0,62; 42,61] 0,0976	k.A.

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

<sup>2)</sup> P-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests.

<sup>3)</sup> Modell ohne Stratifizierungsfaktoren.

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

Auch bei den SUE gibt der pU im Dossier lediglich solche mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  in einem Behandlungsarm nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms für die FI-konforme Teilpopulation an. Eine vollständige Darstellung aller SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term unabhängig von der Häufigkeit zur Verifizierung der Angaben konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Eine Auflistung über SUE, die bei mindestens  $5\%$  der Sicherheitspopulation FI-konform aufgetreten sind, findet sich in Tabelle 30. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Bandlungsgruppen.

*Tabelle 30: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)*

Studie GWEP1414 Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35 <sup>1)</sup>	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 <sup>1)</sup>	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37 <sup>1)</sup>	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] p-Wert <sup>2)</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>4 (11,4)</b>	<b>k.A.</b>	<b>1 (2,7)</b>	<b>3,20 [0,38; 27,01] 0,2494</b>	<b>k.A.</b>
Pneumonie	3 (8,6)	k.A.	0	7,39 [0,40; 138,09] <sup>3)</sup> 0,1260	k.A.
<b>Untersuchungen</b>	<b>2 (5,7)</b>	<b>k.A.</b>	<b>0</b>	<b>5,28 [0,26; 106,21]<sup>3)</sup> 0,2031</b>	<b>k.A.</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>3 (8,6)</b>	<b>k.A.</b>	<b>0</b>	<b>7,39 [0,40; 138,09]<sup>3)</sup> 0,0874</b>	<b>k.A.</b>
Status epilepticus	3 (8,6)	k.A.	0	7,39 [0,40; 138,09] <sup>3)</sup> 0,0874	k.A.

<sup>1)</sup> Anzahl Personen in der Auswertung.

<sup>2)</sup> P-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests.

<sup>3)</sup> Modell ohne Stratifizierungsfaktoren.

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.

## UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse sind in den Studienunterlagen zusätzlich die "Verschlechterung von Anfällen" und die "Änderung im Muster von Anfällen" definiert. Ergebnisse hierfür sind weder in Modul 4 für die FI-konforme Teilpopulation noch im Studienbericht dargestellt.

## Suizidalität (C-SSRS)

Für die Teilpopulation FI-konform liegen sowohl für die Studie GWEP1414 als auch für die Studie GWEP1423 keine Ergebnisse zum Endpunkt "Suizidalität" vor.

Die Abfrage der C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) erfolgt lediglich bei Personen, die 6 Jahre oder älter sind und nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals in der Lage waren die Fragen zu verstehen und zu beantworten. Aus den Studienunterlagen von GWEP1414 und GWEP1423 geht nicht hervor, bei wie vielen Studienteilnehmenden das Instrument überhaupt eingesetzt wurde. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie GWEP1414 traten jedoch weder Suizidgedanken noch suizidales Verhalten auf. In der Gesamtpopulation der Studie GWEP1423 sind Suizidgedanken und -verhalten bei einer Person dokumentiert, was jedoch im Studienbericht im Kontext der weiteren Studiendaten als Irrtum deklariert wurde.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cannabidiol

Cannabidiol (Epidyolex®) wird gemäß Zulassung als adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder Dravet-Syndrom (DS) in Kombination mit Clobazam angewendet [10]. Für Cannabidiol liegt 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 vor. Gemäß Fachinformation wurde die Zulassung am 23. September 2019 erteilt. Im vorliegenden Dokument wird eine Bewertung von Cannabidiol in der Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom vorgenommen.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist ein seltenes und schweres infantiles Epilepsie-Syndrom, das durch eine Vielzahl von verschiedenen epileptischen Anfallstypen gekennzeichnet ist. Es wird geschätzt, dass es sich bei ca. 5 % aller Epilepsien im Kindesalter um ein LGS handelt. Die Erstmanifestation erfolgt charakteristischerweise zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr mit einer Variationsbreite bis zum 8. Lebensjahr. Kennzeichen des LGS ist eine hohe Anfallshäufigkeit, oftmals mehrmals täglich, wobei unspezifische generalisierte, überwiegend tonische, seltener atonische und myoklonische, Anfälle und Absenzen auftreten, auch während des Schlafs. Anfälle können auch bei derselben Person je nach Verlauf und Alter erheblich variieren. Es besteht die Gefahr, dass Anfälle in einen Status epilepticus übergehen. Personen mit LGS zeigen häufig eine deutlich verzögerte körperliche Gesamtentwicklung, kognitive Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten. Häufig ist für betroffene Personen das Tragen eines Helmes sinnvoll, um das Risiko von Kopfverletzungen als Folge von Stürzen zu minimieren.

Der Zulassung von Cannabidiol liegen mit GWEP1414 und GWEP1423 insgesamt 2 Studien zugrunde. Dabei wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS überprüft. Cannabidiol wurde hierfür entweder in Dosierung von 10 mg/Tag/kg (GWEP1414) oder 20 mg/Tag/kg (GWEP1414 und GWEP1423) eingesetzt und mit Placebo verglichen. In diesen zulassungsbegründenden Studien waren Kinder und Erwachsene im Alter von 2 bis 55 Jahren mit einer klinischen Diagnose des LGS eingeschlossen. Die betroffenen Personen mussten mindestens 2 Sturzanfälle pro Woche während der 28-tägigen Baselineperiode der Studien haben und eine Historie langsamer (< 3,0 Hz) Spike-Wave-Muster in einem EEG vor Eintritt in den Baseline-Zeitraum aufweisen. Weiterhin mussten die Studienteilnehmenden mindestens ein antiepileptisches Medikament in einer Dosis einnehmen, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen unverändert blieb und eine dokumentierte Refraktärität auf mehr als ein Antiepileptikum aufweisen. Die Mehrheit der Studienzentren befindet sich in den USA und die weiteren Studienzentren in Europa. Von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen.

Aufgrund von a priori geplanten Subgruppenanalysen, die unter anderem zu gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika durchgeführt wurden, zeigte sich, dass der Effekt in der Interventionsgruppe hauptsächlich durch die mit Clobazam behandelten Personen bedingt ist. Der Effekt bei Personen ohne Clobazam ist hingegen geringer oder nicht nachweisbar [8]. Aus dieser Einschätzung der EMA (European Medicines Agency) resultierte die Einschränkung der Anwendung von Cannabidiol auf die Kombination mit Clobazam oder mit Clobazam und anderen antiepileptischen Medikamenten zur Behandlung von Krampfanfällen in Verbindung mit dem LGS. Diese Einschränkung hat zur Folge, dass für die vorliegende Nutzenbewertung nur jene Personen relevant sind, die in den

zulassungsbegründenden Studien GWEP1414 und GWEP1423 mit Clobazam behandelt wurden, auch bezeichnet als Teilpopulation FI-konform.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der pivotalen Studie GWEP1414 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol bei Kindern und Erwachsenen von 2 bis 55 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom. Das primäre Zielkriterium der Studie war die "Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen". Insgesamt 225 Personen wurden im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag, Placebo 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag randomisiert; für die Auswertung wurden beide Placeboarme zusammengefasst. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppe (2–5, 6–11, 12–17 und 18–55 Jahre) im Anschluss an eine 28-tägige Baselineperiode, in der die Studienteilnehmenden mindestens 2 Sturzanfälle pro Woche erlitten haben mussten. Darauf folgte eine 2-wöchige Titrationsperiode, in der die Studienteilnehmenden auf die gewünschte Dosis des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden, an die sich die 12-wöchige Erhaltungsperiode anschloss. Am Ende der 14-wöchigen Studienmedikation war es für die Studienteilnehmenden innerhalb der nächsten 7 Tage möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen. Für alle Personen, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergingen, erfolgte eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine vierwöchige Nachbeobachtung.

Studie GWEP1423 ist ebenfalls eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von Anfällen bei Kindern und Erwachsenen im Alter von 2 bis 55 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom. In dieser Studie wurde lediglich die Dosis 20 mg/kg/Tag Cannabidiol untersucht. Auch hier war das primäre Zielkriterium der Studie die "Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen". Laut Einschlusskriterium mussten die Studienteilnehmenden mindestens 2 Sturzanfälle pro Woche während der Baselineperiode erlitten haben. Insgesamt 171 Personen wurden im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach Altersgruppen (2–5, 6–11, 12–17 und 18–55 Jahre) erfolgte. Ähnlich dem Schema der Studie GWEP1414 folgte auch bei Studie GWEP1423 auf eine 28-tägige Baselineperiode 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, was eine Behandlungsdauer von insgesamt 14 Wochen ergibt. Auch hier war es den Studienteilnehmenden nach Ende der Studienmedikation innerhalb von 7 Tagen möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen. Für alle Personen, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergingen, 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 Behandlungsdauer von 14 Wochen durchgeführt. Eine Behandlungsdauer von 14 Wochen bei einer langfristigen, oft lebenslangen Erkrankung wie dem LGS wird insbesondere vor dem Hintergrund der Auswirkungen auf die Nachhaltigkeit eines Therapieeffekts und die Langzeitsicherheit als kritisch angesehen. Die EMA sieht in ihrer Leitlinie zu klinischen Studien bei epileptischen Erkrankungen eine Studiendauer von mindestens einem Jahr vor [9]. Zwar liegt mit der Studie GWEP1415 eine einarmige Extensionsstudie mit einer längeren Beobachtungszeit vor. Diese noch laufende Studie ist jedoch nicht

vergleichend und setzt Cannabidiol mehrheitlich in einer nicht zulassungskonformen Dosierung von mehr als 20 mg/kg/Tag ein.

### **Studienpopulation**

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel dargestellt, ist aufgrund des Zulassungsstatus von Cannabidiol für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Patientenpopulation relevant, die während der Studien mit Clobazam behandelt wurde und Cannabidiol in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag erhielten. Der Anteil dieser Teilpopulation FI-konform in der Studie GWEP1414 beläuft sich mit den verbleibenden 110 Personen auf 49 % der gesamten Studienpopulation, wobei der Anteil je Studienarm zwischen 47 und 51 % liegt. Bei Studie GWEP1423 liegt der Anteil der Teilpopulation FI-konform mit 84 verbliebenen Personen ebenfalls bei 49 % und ist auch in den Studienarmen mit jeweils 49 % gleich hoch. Die Randomisierung in beiden Studien erfolgte nicht stratifiziert für Clobazam, weshalb unklar ist, ob die Behandlungsgruppen weiterhin ausgeglichen sind. Aufgrund fehlender Baselineangaben von in den Studien erhobenen, relevanten Patienten- und Erkrankungsfaktoren kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit möglicherweise Imbalancen bei in der Studie erhobenen Faktoren, auch aufgrund der geringen Fallzahlen, aufgetreten sein könnten. Der pU reicht Unterlagen für die relevante zulassungskonforme Teilpopulation lediglich für die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo der Studie GWEP1414 ein. Als Begründung führt er an, dass die Applikation von Cannabidiol in einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag, wie in in einem weiteren Interventionsarm der Studie GWEP1414 und in der Studie GWEP1423 erfolgt, nicht fachinformationskonform ist. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt, da die Dosierung Cannabidiol 20 mg/kg/Tag als empfohlene Höchstdosis vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst ist. Abgesehen von dem Anteil der Teilpopulation in Bezug auf die Gesamtpopulation liegen somit keine Informationen zu den weiteren allgemeinen Angaben der Studie GWEP1423 vor. Auch für Studie GWEP1414 werden die Ergebnisse nur für die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo (gepoolt) vorgelegt. 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 Behandlungsarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo (gepoolt) der Studie GWEP1414. Für die Behandlungsgruppe Cannabidiol 20 mg/kg/Tag liegen jedoch, wie für die Behandlungsgruppe 10 mg/kg/Tag, eingeschränkt Baselinecharakteristika vor.

In die Studie GWEP1414 waren Kinder und Erwachsene im Alter von 2 bis 55 Jahren mit einer klinischen Diagnose des LGS eingeschlossen. Die Baselinecharakteristika der Studie wurden ausschließlich für die FI-konforme Sicherheitspopulation und zudem unvollständig dargestellt. Eine Rationale hierfür wird nicht gegeben. Das mittlere Alter der drei Studienarme lag zwischen 13 und 16 Jahren und divergiert im Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vom Placeboarm im Mittel um 3 Jahre. Dieser Unterschied ist nicht so ausgeprägt zwischen der Behandlungsgruppe Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo (15 vs. 16 Jahre). Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich auch bei den Altersgruppen, wobei der Anteil der 12- bis 17-Jährigen und der Erwachsenen in der Placebogruppe mit 32,4 bzw. 18,9 % genau entgegengesetzt der Verteilung in den Interventionsgruppen (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag 20 bzw. 31 %, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag 18 bzw. 37 %) ist. Das Geschlechterverhältnis war ähnlich zwischen den Studienarmen Placebo und Cannabidiol 20 mg/kg/Tag. Im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag zeigt sich jedoch ein fast umgekehrtes Geschlechterverhältnis, was zu merklichen Unterschieden von > 10% zwischen diesem Studienarm und Placebo führte. Vor Studienbeginn waren die am häufigsten auftretenden Anfallstypen tonische Anfälle, gefolgt von atonischen und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen

sowie Absenzen. Insgesamt zeigen sich in der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1414 einige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, insbesondere im Charakteristikum Alter, wofür bei der Randomisierung eigentlich stratifiziert wurde. Das Alter stellt ein für die Indikation LGS relevantes Kriterium dar. Mit fortschreitendem Alter ist sowohl mit einer Veränderung der Anfallstypen, -häufigkeit und -schwere als auch mit einer Verstärkung der kognitiven Einschränkungen zu rechnen.

Für wesentliche Studien- und Patientencharakteristika der Studie GWEP1414 konnten keine Angaben für die Teilpopulation FI-konform identifiziert werden. So ist unbekannt, wie viele Personen die Studie abbrachen und aus welchem Grund. Auch die Anzahl der Protokollverletzungen ist unbekannt, genau wie der Anteil der Personen, die anschließend in die Extentionsstudie GWEP1415 wechselten und somit nicht in Bezug auf UE nachbeobachtet wurden. Innerhalb der gesamten Studienpopulation nahmen Studienteilnehmende im Median 3 antiepileptische Medikamente ein. Entsprechende Daten zur zulassungskonformen Teilpopulation liegen nicht vor.

### **Intervention**

Das Prüfmedikament und Placebo bestanden, abgesehen vom Cannabidiol-Anteil, aus denselben Bestandteilen. Die Studienmedikation sollte zweimal täglich, morgens und abends, als orale Lösung ohne Rücksicht auf Mahlzeiten eingenommen werden. Abweichend davon beschreibt die Fachinformation, dass die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen soll. Wie variabel die Einnahme mit Hinblick auf die zeitliche Nähe zu Mahlzeiten erfolgte ist nicht dokumentiert. Die Studienmedikation konnte mit anderen Begleitmedikationen verabreicht werden. Jegliche antiepileptische Medikation oder Intervention (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) musste jedoch vor dem Screening mindestens 4 Wochen stabil gehalten werden und die Patientinnen und Patienten waren dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. Die Dosierung der begleitenden antiepileptischen Medikamente kann jedoch bei Eintreten einer medizinischen Notwendigkeit modifiziert werden. In wie vielen Fällen dies bei Patientinnen und Patienten der Teilpopulation FI-konform zutraf und ob davon auch die Begleitmedikation Clobazam betroffen war, ist nicht dokumentiert. Somit bleibt unklar, ob Clobazam als fester Bestandteil des Anwendungsgebietes von Cannabidiol während der Studie in der FI-konformen Teilpopulation konstant verabreicht wurde bzw. wie viele Patientinnen und Patienten das Arzneimittel absetzten.

### **Weitere relevante Diskussionspunkte**

Die letzten beiden Protokolländerungen (Amendment 6 und 7) wurden 3 bzw. 6 Tage nach Studienbeginn implementiert. Wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren ist nicht bekannt. Allerdings ist aufgrund der Implementierung kurz nach Studienbeginn nicht zu erwarten, dass zu diesen Zeitpunkten bereits ein relevanter Anteil der Studienpopulation in die Studie eingeschlossen war bzw. bereits vorliegende Studiendaten grundlegend für diese Anpassung waren. Insgesamt sind aufgrund der Änderungen in den Amendments keine methodischen Limitationen bzw. Verzerrungsaspekte zu erwarten. Dagegen liegen keine Informationen zum Zeitpunkt der Erstellung der ursprünglichen Version des SAP vor. Lediglich das Datum der finalen Version für die Studie GWEP1414 vom 22. September 2016 ist bekannt.

Die ITT-Population beinhaltet alle Personen, die auf die Studienarme randomisiert wurden und das Studienmedikament erhalten hatten sowie Post-Baselinedaten zur Wirksamkeit vorweisen können. Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur die FI-konforme Zulassungspopulation relevant ist,

generiert der pU zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkte eine Subpopulation nach den Kriterien dieses ITT-Analysesets. Diese Definition entspricht nicht einer ITT-Population im eigentlichen Sinne, sondern eher dem eines Full Analysis Set. Aus den Angaben der Gesamtstudienpopulation geht jedoch hervor, dass alle randomisierten Personen auch Post-Baselinedaten haben. In diesem Fall entspricht die Definition des pU der einer ITT-Population.

Subgruppenanalysen waren lediglich für den primären Endpunkt der Studie (Häufigkeit von Sturzanfällen) sowie für die Responderanalysen bei Sturzanfällen geplant und wurden zudem nicht in Modul 4 für die FI-konforme Patientenpopulation dargestellt.

Für den Nachweis der Wirksamkeit von Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS bei Personen ab 2 Jahren reicht der pU Daten der Studie GWEP1414 zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ein.

### **4.3 Mortalität**

Mortalität wurde in den Studien nicht als separater Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung der UE erfasst. Bei der Studie GWEP1414 traten keine Todesfälle innerhalb des Studienzeitraums auf und in der Gesamtpopulation der Studie GWEP1423 wurde ein Todesfall in der Interventionsgruppe berichtet. Ursache war ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome). Es ist unklar, ob dieser Todesfall in der Teilpopulation auftrat, die FI-konform behandelt wurde.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Für die Bewertung der Mortalität zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### **4.4 Morbidität**

Die Ergebnisse der Endpunkte "Epileptische Anfälle", "Status epilepticus", "Globaler Eindruck der Veränderung", "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" und "Bewertung des adaptiven Verhaltens" werden für die Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1414 in der Nutzenbewertung zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzes herangezogen. Die Ergebnisse des primären Endpunkts "Häufigkeit von Sturzanfällen" sind in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da die Erhebung als nicht valide eingeschätzt wird.

Das Verzerrungspotential wird für den Großteil der Endpunkte aufgrund fehlender Angaben zur FI-konformen Teilpopulation und der unbekanntenen Auswirkungen der Teilpopulation auf die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips als unklar gesehen. Eine abweichende Beurteilung wird bei den entsprechenden Endpunkten behandelt.

#### **Epileptische Anfälle**

Die Klassifizierung der Anfälle durch die Betreuungspersonen erfolgte nach einer entsprechenden Schulung. Zudem sollten die Anfälle aus Konsistenzgründen immer von derselben Person täglich mittels IVRS erhoben werden. Allgemein konnten keine Informationen zur Vollständigkeit der Eintragungen im IVRS, d. h. an wie vielen Tagen Anfallsdaten für die Patientinnen und Patienten während der Behandlungsphase übermittelt wurden, identifiziert werden. Weiterhin liegen keine Angaben zu den medianen Anfallshäufigkeiten während der Behandlungsperiode vor.

Die finale Methodik der statistischen Analyse für die Anfallshäufigkeit wurde erst nach Studienbeginn festgelegt. Durch eine Überprüfung der Anfallsdaten vor Entblindung der Studie wurde festgestellt, dass die Annahme der Normalverteilung für die Analysen der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit nicht zutrifft. Daher wurde der SAP aktualisiert, sodass die im Protokoll bereits spezifizierten nicht-parametrischen Analysen zu den Primäranalysen wurden. Diese Methodik wird als adäquat erachtet, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zusätzlich wurden die Endpunkte "Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle", "Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle" sowie "Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt" erst mit Version 1 des SAP definiert. Zu welchem Zeitpunkt die ursprüngliche Version des SAP erstellt wurde ist, wie bereits beschrieben, unbekannt. Die finale Version des SAP ist auf den 22. September 2016 datiert und somit nach Studienende, jedoch vor Entblindung der Studie. Das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Anfallshäufigkeit wird daher als unklar bewertet.

#### Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Zum Ende der 14-wöchigen Behandlung resultierte unter Einnahme von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um insgesamt -19,6 % (95%-KI: [-33,5; -4,5];  $p = 0,0164$ ). Bei den Responderanalysen für eine Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zeigte sich lediglich für das Responderkriterium  $\geq 50$  % ein signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention Cannabidiol 10 mg/kg/Tag mit einem RR von 2,62 (95%-KI: [1,23; 5,56];  $p = 0,0065$ ). Eine Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, was einer Anfallsfreiheit entspricht, wurde von keiner Person erreicht. Für die weiteren Responder-schwellen von  $\geq 25$  % und  $\geq 75$  % zeigten sich numerische Vorteile der Intervention Cannabidiol 10 mg/kg/Tag ohne jedoch Signifikanz zu erreichen. Ergebnisse für eine Steigerung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle liegen für die FI-konforme Teilpopulation nicht vor.

#### Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle im Median um 78,2 % gegenüber Baseline, verglichen mit 30,4 % unter Placebo. Die Median-Differenz beträgt -32,57 (95%-KI: [-59,90; -1,24];  $p = 0,0390$ ) zugunsten von Cannabidiol im Vergleich zu Placebo. Gemäß Wilcoxon-Rangsummentest war der Unterschied statistisch signifikant. Für die als Sensitivitätsanalyse geplante Auswertung mittels Rang-ANCOVA zeigte sich dagegen bei einer ähnlichen Effektrichtung keine statistische Signifikanz mehr ( $p = 0,0878$ ). Ergebnisse für Responderanalysen, analog zu der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle, liegen für die Teilpopulation FI-konform nicht vor.

#### Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt

Für den Endpunkt "Häufigkeit der Anfälle gesamt" liegen keine Ergebnisse in der Teilpopulation FI-konform vor.

### **Status epilepticus**

Konvulsive als auch nicht-konvulsive Status epilepticus traten in den Behandlungssarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo nur vereinzelt auf. In den Studienunterlagen des pU waren aus diesem Grund keine weiteren Auswertungen des Endpunktes vorgesehen. In Modul 4 des Nutzendssiers beschreibt der pU jedoch Untersuchungen zur Veränderung der Häufigkeit von Episoden von Status epilepticus in der Behandlungs- und Erhaltungsphase im Vergleich zu

Baseline. Relative Risiken sowie ein p-Wert auf Basis des Cochran-Mantel-Haenszel-Test werden hierfür präsentiert. Diese Analysen waren im SAP nicht präspezifiziert. Zudem geht nicht klar hervor welche Daten wie ausgewertet wurden. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Ereignissen sowohl im Behandlungs- als auch im Placeboarm wurden die post hoc in Modul 4 dargestellten Relativen Risiken nicht berücksichtigt. Es zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### **Globaler Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)**

Der globale Eindruck der Veränderung sollte in Studie GWEP1414 mittels CGIC, und damit über die betreuende Person, erfasst werden. In Amendment 6 zum Studienprotokoll wurde der Endpunkt um eine patientenberichtete Version, den SGIC, ergänzt. Für die Nutzenbewertung sind lediglich die separierten Auswertungen für CGIC und SGIC relevant.

Für den globalen Eindruck der Veränderung mittels SGIC liegen keine Daten für die Teilpopulation FI-konform vor. Das Instrument wurde jedoch in der Gesamtpopulation nur von sehr wenigen Personen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten beantwortet.

Beim CGIC handelt es sich um eine Fremdeinschätzung; dies erscheint jedoch im Kontext der Schwere der LGS-Erkrankung mit kognitiven Beeinträchtigungen und einer verzögerten Entwicklung, in Verbindung mit dem teilweise jungen Alter der Studienteilnehmenden adäquat. Bei beiden Auswertungen des Endpunktes für die Teilpopulation FI-konform, Mittelwertdifferenzen und Responderanalyse, handelt es sich um post hoc durchgeführte Analysen, die nicht in den Studienunterlagen präspezifiziert waren. Ergebnisse für die im SAP a priori definierte ordinal logistische Regressionsanalyse liegen nur für die gesamte Studienpopulation vor. Der pU stellt im Dossier Daten zum globalen Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums anhand des CGIC-Wertes dar, der bei der letzten Studienvisite erhoben wurde. Sofern der Wert am Ende des Studienzeitraums fehlt, wird der Wert zu Behandlungsende herangezogen, im Sinne eines LOCF. Eine Erhebung des CGIC bzw. SGIC zum Ende des Studienzeitraums war gemäß Studienprotokoll nicht geplant. Es liegt die Vermutung nahe, dass mit dem Ende des Studienzeitraums der jeweils letzte Erhebungszeitpunkt des CGIC gemeint ist, also „last visit“, wie auch im Studienbericht für die Gesamtpopulation beschrieben. Eine Klarstellung dieser Unklarheiten wäre wünschenswert.

Alle Patientinnen und Patienten gingen in die Analyse ein. Folglich wurde der CGIC für alle Studienteilnehmenden der Teilpopulation FI-konform bei mindestens einer Studienvisite beantwortet. Im CGIC zeigte sich zum Ende des Studienzeitraums ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo. Bei der Auswertung zeigten sich jedoch Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 und den in den Outputs dargestellten LS-MW. Diese waren in den eingereichten Unterlagen jeweils vertauscht. Hier sollte eine Berichtigung der falsch dargestellten Ergebnisse erfolgen. Aufgrund der Diskrepanzen in den eingereichten Unterlagen ist unklar, ob die Ergebnisse zugunsten der Behandlungs- oder der Placebogruppe ausfallen. Angesichts der statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Cannabidiol bei der Responderanalyse (siehe Tabelle 27) ist anzunehmen, dass der Effekt der Mittelwertdifferenz ebenfalls zugunsten von Cannabidiol ausfällt. Eine skalenspezifische Relevanzschwelle wurde nicht identifiziert. In der Auswertung mittels Hedges' g liegen die Ergebnisse für den Gesamteindruck der Veränderung mittels CGIC unterhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2 und damit möglicherweise zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (Hedges' g: -0,71; 95%-KI: [-1,18; -0,24]; siehe Tabelle 26).

Zum Behandlungsende erreichten mehr Personen unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (28 von 37) als unter Placebo (17 von 37) eine sehr starke, starke oder geringfügige Verbesserung (RR: 1,72;

95%-KI: [1,18; 2,50];  $p = 0,0057$ ) im CGIC. Bei beiden Auswertungen erfolgte eine Imputation mittels LOCF, wobei keine Angaben darüber vorliegen, wie viele Werte pro Behandlungsarm ersetzt wurden. Responderanalysen zu einer möglichen Verschlechterung des globalen Eindrucks der Veränderung liegen nicht vor.

### **Vineland-II**

Entgegen der Einstufung durch den pU als Lebensqualitätsinstrument wird die Vineland-II als Instrument zur Erfassung der Morbidität eingestuft, da sie das adaptive Verhalten abbilden soll. Aufgrund von relevanten Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum Endpunkt und den eingereichten Datenauswertungen ist eine Ergebnisdarstellung nicht möglich. Eine korrekte Zuordnung der Ergebnisse zu den Behandlungsgruppen kann nicht erfolgen. Wünschenswert wäre eine Aufklärung dieser Diskrepanzen, sodass eine Bewertung des Endpunktes ermöglicht wird. Weiterhin sind im Studienbericht auch Auswertungen zum adaptiven Level durchgeführt worden. Diese Ergebnisse liegen jedoch nicht für die Teilpopulation FI-konform vor.

### **Epilepsiebedingte Hospitalisierungen**

Ergebnisse für den Endpunkt „Epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ lagen weder für Studie GWEP1414 noch für die Studie GWEP1423 für die FI-konforme Teilpopulation vor.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität**

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich im Endpunkt „Epileptische Anfälle“ ein Vorteil von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo bei der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle sowohl bei der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, als auch für das Responderkriterium Reduktion um  $\geq 50\%$ . Bei der prozentualen Veränderung nicht-konvulsiver Anfälle zeigt sich für die primäre Analyse ein statistisch signifikanter Effekt, nicht jedoch in einer Sensitivitätsanalyse (Rang-basierte ANCOVA). Status epilepticus trat im Rahmen der Studie GWEP1414 insgesamt nur sehr selten auf. Aufgrund der Anpassung der statistischen Analyse für die Anfallshäufigkeit und die nachträgliche Definition von konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfällen als Endpunkte, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Die Aussagesicherheit des Endpunktes ist daher als eingeschränkt zu betrachten.

Auch bei der Bewertung des Endpunktes „Globaler Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)“ zeigte sich sowohl bei Auswertung über Mittelwertdifferenzen als auch bei der Responderanalyse eine Verbesserung durch die Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag Vergleich zu Placebo. Bei den durchgeführten Analysen handelt es sich jedoch um post hoc für das Modul 4 durchgeführte Auswertungen. Auch beim Auswertungszeitpunkt, beschrieben als Ende des Studienzeitraums, ergeben sich Fragen. Unklar bleibt, wie hoch die Rücklaufquoten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt waren und wie viele fehlende Werte mittels LOCF ersetzt wurden. Zudem ergeben sich Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 und den in den Outputs dargestellten Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (LS-MW). Diese Unsicherheiten resultieren in einer Einschränkung in der Aussagesicherheit der Ergebnisse. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als hoch bewertet.

Für die Endpunkte „Epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ und die „Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)“ war keine abschließende Bewertung der Ergebnisse möglich.

## 4.5 Lebensqualität

Da der QOLIE-31-P als nicht validiert eingestuft wurde, erfolgte die Erhebung der Lebensqualität nur für einen Teil der Patientenpopulation der Studien mittels QOLCE. Dieser sollte gemäß Studienprotokoll ausschließlich bei Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren eingesetzt werden. Der Fragebogen ist jedoch erst ab 4 Jahren validiert. Da der Anteil der 2- bis 5-Jährigen in der Studie GWEP1414 unter 15 % liegt (Tabelle 21) werden die Auswirkungen der fehlenden Validierung als gering eingeschätzt. Warum der pU jedoch nicht den USQOLCE – eine für die USA validierte Version des QOLCE mit einigen Abweichungen bei Items und der Fragebogenstruktur – in der Studie einsetzt ist fraglich.

Ungeplanterweise wurde in der Studie GWEP1414 bei einigen Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 19$  Jahren der QOLCE an Stelle des QOLIE-31-P beantwortet. Der QOLCE ist zwar nur bis zu einem Alter von 18 Jahren validiert, da jedoch Entwicklungsstörungen und kognitive Beeinträchtigungen Teil des Krankheitsbildes des LGS sind, erscheint der Einsatz aber adäquat. Auf Basis dieser Informationen erfolgte eine Anpassung der Auswertungen im SAP im Vergleich zum Studienprotokoll; mit der Folge, dass die primäre Analyse des Endpunktes auf allen Studienteilnehmenden basiert, für die ein beantworteter QOLCE-Fragebogen vorliegt, unabhängig von ihrem Alter. Für wie viele Personen der Teilpopulation FI-konform  $\geq 19$  Jahre ein beantworteter QOLCE-Fragebogen vorliegt ist unklar. Überhaupt fehlen Angaben dazu, für wie viele Personen zu Beginn und zum Ende des Behandlungszeitraums überhaupt ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt. Der pU stellt diese Daten nicht dar. Somit ist auch die Bestimmung der exakten Rücklaufquoten nicht möglich. Weiterhin liegen auch bei diesem Endpunkt relevante Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum Endpunkt und den eingereichten Datenauswertungen des pU vor. Werte der Placebogruppe in den eingereichten Datenauswertungen werden in Modul 4 für den Behandlungsarm berichtet und umgekehrt. Eine korrekte Zuordnung der vorgelegten Daten nach Studienarm ist nicht möglich, weshalb die Ergebnisse zum Endpunkt nicht dargestellt werden können. Eine Sensitivitätsanalyse mit allen Personen  $\leq 18$  Jahre, bei denen der Einsatz des QOLCE laut Studienprotokoll auch tatsächlich geplant war, wäre wünschenswert.

### Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Bewertung der Lebensqualität liegen keine Ergebnisse vor.

## 4.6 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation der Studie GWEP1414 verteilte sich wie folgt auf die Studienarme: Cannabidiol 10 mg/kg/Tag: N = 35; Cannabidiol 20 mg/kg/Tag: N = 38; Placebo: N = 37. Die Patientenzahl in der Sicherheitspopulation der Interventionsarme wich damit von der der Teilpopulation FI-konform jeweils um 2 Personen ab (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag: N = 37; Cannabidiol 20 mg/kg/Tag: N = 36). Gründe hierfür wurden nicht genannt. Auf Gesamtstudienebene wird jedoch ausgeführt, dass 6 Personen, die in den Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag randomisiert wurden, fälschlicherweise eine Dosis von  $> 10$  mg/kg/Tag Cannabidiol erhielten und daher nachträglich dem Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag zugeordnet wurden. Die abweichenden Patientenzahlen in der Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation sind womöglich ebenfalls darauf zurückzuführen.

Angaben zu Expositionszeiten liegen für die Teilpopulation FI-konform nicht vor. Die Expositionszeiten der Gesamtpopulation sind jedoch für die Behandlungsgruppen vergleichbar.

## **Unerwünschte Ereignisse**

Alle UE ab Studienvisite 1 (Screening, 28 Tage vor Baseline) bis Studienvisite 10 (30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis) wurden in der Studie erfasst. Für die Auswertung werden mit den „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) alle UE berücksichtigt, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Eine statistische Auswertung der UE war in den Studienunterlagen nicht geplant. Für das Modul 4 erfolgte jedoch eine Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mit dem Cochran-Mantel-Haensezel-Test.

Insgesamt erlitten 88,6 % der Studienteilnehmenden aus dem Behandlungsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag ein UE, verglichen mit 75,7 % in der Placebogruppe. UE nach Schweregrad wurden nicht berichtet. SUE traten doppelt so häufig in der Behandlungsgruppe mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (n = 8; 22,9 %) auf im Vergleich zu Placebo (n = 4; 10,8 %). Der Unterschied fällt jedoch nicht statistisch signifikant aus. Nur eine Person aus der Interventionsgruppe brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Todesfälle traten, wie bereits weiter oben beschrieben, in der Studie nicht auf. In der Auswertung der UE nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms zeigte sich auf Ebene der Systemorganklassen lediglich für „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Vergleichsarmen zuungunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (RR: 2,23; 95%-KI: [1,17; 4,23];  $p = 0,0095$ ). Weitere statistisch signifikante Effekte zuungunsten der Intervention traten bei den Preferred Terms „Ermüdung“ (RR: 11,61; 95%-KI: [0,67; 202,53];  $p = 0,0293$ ), „Pneumonie“ (RR: 9,50; 95%-KI: [0,53; 170,25];  $p = 0,0477$ ) sowie „Somnolence“ (RR: 11,63; 95%-KI: [1,58; 85,43];  $p = 0,0008$ ) auf. Lediglich der Preferred Term „Nasopharyngitis“ (RR: 0,10; 95%-KI: [0,01; 1,67];  $p = 0,0344$ ) trat in der Kontrollgruppe signifikant häufiger auf als unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag. Bei den SUE nach Systemorganklassen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In den eingereichten Unterlagen sind lediglich die UE bzw. SUE mit einer Inzidenz  $\geq 10$  bzw.  $\geq 5\%$  in einem Behandlungsarm nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms für die FI-konforme Teilpopulation angegeben. Eine vollständige Auflistung aller UE nach Systemorganklassen und Preferred Terms unabhängig von der Häufigkeit zur Verifizierung der Angaben konnte nicht identifiziert werden.

## **Suizidalität**

Für die Teilpopulation FI-konform liegen sowohl für die Studie GWEP1414 als auch für die Studie GWEP1423 keine Ergebnisse zum Endpunkt „Suizidalität“, erhoben entweder über den C-SSRS oder die Kinderversion des C-SSRS, vor.

Die Abfrage der C-SSRS erfolgt lediglich bei Personen, die 6 Jahre oder älter sind und nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals in der Lage waren die Fragen zu verstehen und zu beantworten. Aus den Studienunterlagen von GWEP1414 und GWEP1423 geht nicht hervor, bei wie vielen Studienteilnehmenden das Instrument überhaupt eingesetzt wurde. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie GWEP1414 traten jedoch weder Suizidgedanken noch suizidales Verhalten auf. In der Gesamtpopulation der Studie GWEP1423 sind Suizidgedanken und -verhalten bei einer Person dokumentiert, was jedoch im Studienbericht im Kontext der weiteren Studiendaten als Irrtum deklariert wurde.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

In der Auswertung der Sicherheit zeigten sich relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen insbesondere in den Ereignissen nach Systemorganklassen und Preferred Terms. UE der Systemorganklasse "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" sowie der Preferred Terms "Ermüdung", "Pneumonie" und "Somnolence" traten häufiger in der Behandlungsgruppe Cannabidiol 10<sup>o</sup>mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo auf. Dagegen tritt lediglich der Preferred Term "Nasopharyngitis" häufiger unter Placebo auf. Auch SUE zeigten sich doppelt so häufig unter Cannabidiol 10<sup>o</sup>mg/kg/Tag. Expositionszeiten sind nur für die Gesamtpopulation berichtet, die aber für die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotential als unklar angesehen. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse" kann somit nicht bewertet werden.

## **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 Patienten ab 2 Jahren zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder Dravet-Syndrom (DS). Die Nutzenbewertung von Cannabidiol in der Indikation LGS basiert auf der zulassungs begründenden Studie GWEP1414 (GWPCARE3). Für eine weitere zulassungs begründende Studie GWEP1423 (GWPCARE4) wurden keine Analysen vorgelegt. Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien.

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 31: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GWEP1414

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo <sup>1)</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
<b>Morbidität</b>		
Häufigkeit konvulsiver Anfälle	Median-Differenz <sup>2)</sup> : -19,6 [-33,5; -4,5]; 0,0164	↑
<i>Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Responder</i>		
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 25 %	RR: 1,35 [0,95; 1,93]; 0,0529 <sup>3)</sup>	↔
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 50 %	RR: 2,62 [1,23; 5,56]; 0,0065 <sup>3)</sup>	↑
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 75 %	RR: 5,00 [0,61; 40,75]; 0,1268 <sup>3)</sup>	↔
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 100 %	n.b. <sup>4)</sup>	↔
Anstieg konvulsiver Anfälle ≥ 0 %	k.A. <sup>5)</sup>	-
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	Median-Differenz <sup>2)</sup> : -32,57 [-59,90; -1,24]; 0,0390 <sup>6)</sup>	↑
Häufigkeit der Anfälle gesamt	k.A. <sup>5)</sup>	-
Konvulsiver Status epilepticus <sup>7)</sup>	n.b.; 0,4450 <sup>3)</sup>	↔
Nicht-konvulsiver Status epilepticus <sup>7)</sup>	n.b.; 0,1904 <sup>3)</sup>	↔
<i>Globaler Eindruck der Veränderung<sup>8)</sup></i>		
CGIC	Hedges' g: -0,71 [-1,18; -0,24], k.A.	↑
SGIC	k.A. <sup>5)</sup>	-
<i>Globaler Eindruck der Veränderung – Responder für eine Verbesserung<sup>8)9)</sup></i>		
CGIC	RR: 1,72 [1,18; 2,50]; 0,0057 <sup>3)</sup>	↑
SGIC	k.A. <sup>5)</sup>	-
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen <sup>10)</sup>	k.A.	-
Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II) <sup>11)</sup>	k.A.	-
<b>Lebensqualität</b>		
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE) <sup>12)</sup>	k.A.	-

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo <sup>1)</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
<b>Sicherheit</b>		
UE	-	-
SUE	RR: 1,76 [0,58; 5,27]; 0,2661 <sup>3)</sup>	↔
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 3,17 [0,13; 75,24]; 0,3173 <sup>3)</sup>	↔
Todesfälle <sup>13)</sup>	n.b.	↔
Suizidalität (C-SSRS) <sup>14)</sup>	k.A.	-

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

<sup>2)</sup> Behandlungseffekt entspricht dem Median der Differenz nach Hodges-Lehmann; Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-T-Test.

<sup>3)</sup> P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>4)</sup> Konvulsive Anfallsfreiheit wurde von keiner Person im Studienzeitraum erreicht.

<sup>5)</sup> Es wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt in der relevanten Teilpopulation FI-konform vorgelegt.

<sup>6)</sup> Keine statistische Signifikanz bei Sensitivitätsanalyse mittels Rang-ANCOVA ( $p^{\circ}=0,878$ ).

<sup>7)</sup> Keine Darstellung der RR aufgrund sehr geringer Anzahl an Ereignissen in den Behandlungsarmen.

<sup>8)</sup> Als Erhebungszeitpunkt ist das Ende des Studienzeitraums anhand des Wertes bei der letzten Studienvisite angegeben. Imputation mittels LOCF falls dieser Wert fehlt.

<sup>9)</sup> 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).

<sup>10)</sup> Epilepsiebedingte Hospitalisierungen: Es wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt in der relevanten Teilpopulation FI-konform vorgelegt.

<sup>11)</sup> Die Ergebnisse zur Vineland-II sind aufgrund von Diskrepanzen innerhalb der eingereichten Unterlagen nicht auswertbar.

<sup>12)</sup> Aufgrund von Diskrepanzen innerhalb der eingereichten Unterlagen sind die Ergebnisse zum QOLCE nicht auswertbar.

<sup>13)</sup> Todesfälle sind während des Studienzeitraums nicht aufgetreten.

<sup>14)</sup> Suizidalität: Es wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt in der relevanten Teilpopulation vorgelegt. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie GWEP1414 traten jedoch weder Suizidgedanken noch suizidales Verhalten auf.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.b.: nicht berechenbar; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject Global Impression of Change; (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. **Columbia Lighthouse Project.** The Columbia Protocol for Research [online]. New York (USA): Columbia University; 2019. [Zugriff: 08.01.2020]. URL: <http://cssrs.columbia.edu/the-columbia-scale-c-ssrs/cssrs-for-research/>.
3. **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.
4. **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.
5. **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.
6. **Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al.** Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *New England journal of medicine* 2018;378(20):1888-1897.
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: European public assessment report EMEA/H/C/004675/0000 [online]. 25.07.2019. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 21.10.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2010. [Zugriff: 19.11.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 [online]. 09.2019. Berlin. [Zugriff: 21.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. **GW Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cannabidiol (Epidyolex); Modul 4 B; Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2019.
12. **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; appendix 1.3 [unveröffentlicht]. 03.01.2018.

13. **GW Pharmaceuticals.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome in children and adults (GWEP1414): clinical study report [unveröffentlicht]. 19.07.2017.
14. **GW Pharmaceuticals.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome in children and adults (GWEP1423): clinical study report [unveröffentlicht]. 24.02.2017.
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. **May TW, Pfafflin M, Cramer JA.** Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. *Epilepsy Behav* 2001;2(2):106-114.
18. **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.
19. **Pearson Education.** Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland™-II) [online]. London (GBR): Pearson. [Zugriff: 26.02.2019]. URL: <https://www.pearsonclinical.com/psychology/products/100000668/vineland-adaptivebehavior-scales-second-edition-vinelandii/vineland-ii.html#tab-details>.
20. **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.
21. **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.
22. **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.
23. **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.
24. **Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, Nheu N, Bleasel AF, Bye AM.** Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(6):765-774.
25. **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.

26. **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.
27. **Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA.** Vineland adaptive behavior scales: Second edition (Vineland II), survey interview form/caregiver rating form. Livonia: Pearson Assessments; 2005. URL: [www.pearsonassessments.com](http://www.pearsonassessments.com).
28. **Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al.** Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391(10125):1085-1096.
29. **Van Rijckevorsel K.** Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(6):1001-1019.