

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A

Dossierbewertung vom 15. Januar 2020

Datum des Amendments: 1. April 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Liste der verwendeten Quellen.....	6
3 Studiauswahl und Zielpopulation	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	7
4.2 Morbidität.....	9
5 Zusammenfassung.....	12
Referenzen	14
Anhang	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben Studie GWEP1424	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1424 – Sicherheitspopulation	9
Tabelle 3:	Ergebnisse für den CGIC (Responder: Verbesserung) in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation (ITT-Population); Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende	10
Tabelle 4:	Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation.....	11

Abkürzungsverzeichnis

CGIC	Caregiver Global Impression of Change
CGICSD	Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration
DS	Dravet-Syndrom
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
Vineland-II	Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition

1 Hintergrund

Cannabidiol (Epidyolex®) 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), die mit Cannabidiol, zusammen mit Clobazam, adjuvant behandelt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Oktober 2019 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotalen Studien GWEP1424 (GWPCARE2) und GWEP1332 Teil B (GWPCARE1) für die Nutzenbewertung identifiziert. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante antiepileptische Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit dem Dravet-Syndrom.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Bewertung und Darstellung der mit der schriftlichen Stellungnahme des pU eingereichten Daten.

Für das vorliegende Amendment zur Nutzenbewertung von Cannabidiol in der Indikation Dravet-Syndrom werden die am 5. Februar 2020 und 2. März 2020 durch den pU nachgereichten Analysen und Informationen zusammengefasst. Dabei werden insbesondere folgende Punkte berücksichtigt:

- Studienauswahl und Zielpopulation
- Charakterisierung der FI-konformen Studienpopulation
- Epileptische Anfälle
 - Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle
 - Längste Anzahl der konsekutiven Tage ohne Anfälle
- Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)
- Dauer der Anfälle (CGICSD)
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cannabidiol wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 5. Februar 2020 und 2. März 2020 [5,6]
- Herstellerdossier [2]
- Studienbericht [3,4]

3 Studienauswahl und Zielpopulation

Cannabidiol ist zusammen mit Clobazam zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS). Die gemäß Fachinformation (FI) empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) zunächst über eine Woche. Danach sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) erhöht werden bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag). Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/Tag bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sollte unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen [1].

Die Nutzenbewertung zu Cannabidiol basiert auf der Zulassungsstudie GWEP1424 [4], eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Phase-III-Studie (siehe Anhang, Abbildung 1). Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS. In die Studie waren Kinder und Jugendliche (2–18 Jahre) mit DS eingeschlossen. Die Population der Studie GWEP1424 entspricht nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet, weshalb für die Nutzenbewertung von Cannabidiol lediglich Daten einer Teilpopulation (FI-konform) herangezogen wurden. Diese Teilpopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten, die Cannabidiol zusammen mit Clobazam als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS erhalten haben; der Anteil liegt bei ca. 65 % der Studienpopulation. Cannabidiol ist für eine empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag zugelassen, die je nach individuellem klinischen Ansprechen bis zu einer maximalen Dosierung von 20 mg/kg/Tag auftitriert werden kann [1]. Darüber hinaus existiert eine weitere Zulassungsstudie GWEP1332, die zum einen die dosisabhängige Sicherheit und Pharmakokinetik von Cannabidiol (Studie Teil A) untersucht, gefolgt von der Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag als adjuvante antiepileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo (Studie Teil B) bei Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre) mit DS. Studienteilnehmende wurden entweder in Teil A oder Teil B der Studie aufgenommen. Auch in Studie GWEP1332 Teil B, einer randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie (siehe Anhang, Abbildung 2), ist nur eine Teilpopulation vom zugelassenen Anwendungsgebiet Cannabidiol zusammen mit Clobazam umfasst. Der Anteil dieser Teilpopulation liegt bei 65 % der Studienpopulation¹ [3]. Nach Ende der

¹ Anteil bezogen auf die Sicherheitspopulation.

Studienmedikation war es in beiden Studien für die Studienteilnehmenden möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen (innerhalb von 7 Tagen). Für diejenigen, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergangen, erfolgte eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine vierwöchige Nachbeobachtung.

In der Nutzenbewertung zu Cannabidiol wurde darauf verwiesen, dass nicht nachvollziehbar sei, warum Daten zu den mit 20 mg/kg/Tag behandelten Studienarmen nicht eingereicht wurden. Der pU führt dazu aus, dass ein individuelles Titrieren über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag hinaus, wie in der Fachinformation beschrieben, nicht vorgesehen war und daher keine Behandlung gemäß Fachinformation erfolgte. Somit sind seitens pU auch mit der Stellungnahme keine Daten für den Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B eingereicht worden. Ausgehend von dieser Argumentation lässt dies jedoch auch die FI-konforme Behandlung für den Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag fraglich erscheinen, da ein individuelles Auftitrieren nach Bedarf auf bis zu 20 mg/kg/Tag, wie in der Fachinformation bei entsprechender Indikationsstellung empfohlen, ebenfalls nicht vorgenommen wurde.

Darüber hinaus wurde in der Nutzenbewertung dargelegt, dass in Bezug auf das Alter der untersuchten Patientenpopulation, lediglich Studiendaten für Personen zwischen 2 und 18 Jahren vorliegen. Aussagen zu einer erwachsenen Population mit DS waren auf Basis der mit dem Nutzen-dossier eingereichten Daten nicht möglich. Der pU führt dazu in seiner Stellungnahme nicht weiter aus.

Mit dem Stellungnahmeverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol bleiben daher Unsicherheiten zu folgenden Punkten bestehen:

- Risiko-Wirkungsprofil für die zugelassene empfohlene Höchstdosis von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag.
- Individuelles Auftitrieren von Cannabidiol nach Bedarf entsprechend der FI sowohl im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag als auch Cannabidiol 20 mg/kg/Tag nicht gegeben.
- Aussagen zu einer erwachsenen Population mit DS (> 18 Jahre) sind nicht möglich, da in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B nur Personen zwischen 2 und 18 Jahren untersucht wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Mit der Stellungnahme reicht der pU ergänzend Informationen zu allgemeinen Angaben der Studie sowie Baselinedaten zur FI-konformen Studienpopulation der Studie GWEP1424 ein.

Im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag brachen 2 Studienteilnehmende die Studienmedikation vorzeitig ab, im Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag waren es 5; im Placoboarm brach niemand die Studienmedikation vorzeitig ab. Sowohl die Behandlungsdauer als auch die Beobachtungsdauer waren in allen drei Studienarmen vergleichbar. Protokollverletzungen traten am häufigsten unter der Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (17,1 %) auf.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben Studie GWEP1424

Studie GWEP1424	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾
Randomisiert, n	67	67	65
ITT-Population, n (%)	66 (100)	67 (100)	65 (100)
Teilpopulation FI-konform – ITT-Population ²⁾ , n (%)	45 (68,2)	40 (59,7)	41 (63,1)
Teilpopulation FI-konform – Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	44 (66,7)	41 (61,2)	41 (63,1)
Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)			
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)</i>			
Aufgrund von UE	0 (0)	4 (9,8)	0 (0)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protokollverletzung	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)
Andere	2 (4,6)	0 (0)	0 (0)
<i>Behandlungsdauer (in Tagen)</i>			
Median (IQR)	99 (99; 100)	99 (97; 101)	99 (99; 101)
(min; max)	(65; 108)	(12; 113)	(96; 123)
<i>Beobachtungsdauer (in Tagen)</i>			
Median (IQR)	99 (99; 100)	99 (97; 101)	99 (99; 101)
(min; max)	(65; 156)	(14; 143)	(96; 139)
Relevante Protokollverletzungen, n (%)	2 (4,6)	7 (17,1)	1 (2,4)
Übergang Extensionsstudie GWEP1415, n (%)	42 (95,5)	35 (85,4)	41 (100,0)

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

²⁾ Bezogen auf die ITT-Population.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; IQR: Interquartile Range (Interquartilsabstand); ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Die ergänzenden Informationen zur Studienpopulation zeigen, dass sich die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag und Placebo zu Baseline teilweise voneinander unterscheiden. Im Placeboarm erhielten deutlich mehr Patientinnen und Patienten vier begleitende antiepileptische Begleitmedikamente (Placebo 34,2 % vs. Cannabidiol 10 mg/kg/Tag 15,9 % vs. Cannabidiol 20 mg/kg/Tag 31,7 %), in den Cannabidiolarmen waren es überwiegend drei antiepileptische Begleittherapien (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag 50,0 % vs. Cannabidiol 20 mg/kg/Tag 48,8 % vs. Placebo 39,0 %). Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen besteht auch für die konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfälle zu Baseline. Patientinnen und Patienten im Placeboarm wiesen sowohl mehr konvulsive als auch mehr nicht-konvulsive Anfälle zu Baseline auf als diejenigen im Interventionsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag. Die Anzahl nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline war zwischen dem Placeboarm und dem Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vergleichbar (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1424 – Sicherheitspopulation

Studie GWEP1424	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41
<i>Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>			
1	2 (4,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
2	10 (22,7)	8 (19,5)	9 (22,0)
3	22 (50,0)	20 (48,8)	16 (39,0)
4	7 (15,9)	13 (31,7)	14 (34,2)
5	3 (6,8)	0 (0,0)	1 (2,4)
VNS	6 (13,6)	4 (9,8)	6 (14,6)
Ketogene Diät	4 (9,1)	3 (7,3)	6 (14,6)
<i>Anzahl konvulsive Anfälle während Baselineperiode²⁾ (MW pro 28 Tage) Median (IQR)</i>	11,5 (6,0; 32,7)	9,9 (7,0; 21,0)	17,7 (6,0; 45,2)
<i>Anzahl nicht-konvulsive Anfälle während Baselineperiode³⁾ (MW pro 28 Tage) Median (IQR)</i>	9,7 (6,0; 82,0)	22,0 (5,4; 272,4)	23,0 (1,9; 143,4)

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

²⁾ Jede/r Patientin/Patient hatte während der ersten 28 Tage der Baselineperiode 4 oder mehr konvulsive Anfälle (d. h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) erlitten (Einschlusskriterium).

³⁾ Patientin/Patient mit berichteten nicht-konvulsiven Anfällen zu Baseline.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; IQR: Interquartile Range (Interquartilsabstand); MW: Mittelwert; VNS: Vagusnerv-Stimulation.

4.2 Morbidität

Epileptische Anfälle

Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Mit seiner Stellungnahme informiert der pU darüber, dass in die Analyse des Endpunktes nur die Patientinnen und Patienten der FI-konformen Teilpopulation eingingen, die zu Baseline nicht-konvulsive Anfälle berichteten. Die Begrenzung der Analyse auf die Personen mit berichteten nicht-konvulsiven Anfällen zu Baseline sei prospektiv geplant und daher entsprechend umgesetzt worden. In die Auswertung gingen 34 der insgesamt 45 Patientinnen und Patienten (76 %) des Interventionsarms Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und 32 der 41 Patientinnen und Patienten (78 %) des Placeboarms ein, für die Daten zu nicht-konvulsiven Anfällen zu Baseline vorlagen. Die Ergebnisse zum Endpunkt berücksichtigen somit nicht die gesamte FI-konforme Teilpopulation (ITT-Population). Jedoch besteht die Möglichkeit, dass auch Patientinnen und Patienten, die zu Baseline ohne nicht-konvulsiven Anfälle waren, während des Studienzeitraumes entsprechende Ereignisse erlitten.

Längste Anzahl der konsekutiven Tage ohne konvulsive Anfälle

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU Ergebnisse für einen post hoc analysierten Endpunkt ein, die längste Anzahl der konsekutiven Tage ohne konvulsive Anfälle. Dabei seien gemäß pU längere anfallsfreie Phasen berücksichtigt worden.

Bezogen auf die Anfallsfreiheit werden nicht nur konvulsive Anfälle als relevant erachtet. Da das Erleiden nicht-convulsiver Anfälle weiterhin möglich ist, werden die Informationen zum Endpunkt nicht als Anfallsfreiheit gewertet, Ergebnisse werden nicht dargestellt.

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)

Mit der Stellungnahme klärt der pU auf, dass als Basis für die Analyse des Endpunktes CGIC die FI-konforme Teilpopulation (ITT-Population) diene. Für 3 Patientinnen und Patienten im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag lag kein CGIC-Wert zum Behandlungsende vor. Für den Placeboarm waren für alle Patientinnen und Patienten der FI-konformen Teilpopulation (ITT-Population) CGIC-Werte verfügbar. Die Endpunktanalyse erfolgte gemäß statistischem Analyseplan zu Behandlungsende ohne Imputation und zum Ende des Studienzeitraums unter Verwendung des LOCF als Imputation fehlender Werte. Dabei sei für insgesamt 4 Patientinnen und Patienten der CGIC-Wert zum Behandlungsende für den Zeitpunkt Ende des Studienzeitraums imputiert worden.

Zudem erfolgte eine Korrektur der Daten zur Responderanalyse des CGIC seitens pU, da im Rahmen des Nutzendossiers zu Cannabidiol auf die Sicherheitspopulation statt auf die ITT-Population abgestellt wurde. Die berichtigten Daten finden sich in Tabelle 3.

Die Ergebnisse in der ITT-Population der FI-konformen Teilpopulation zeigen keine relevanten Unterschiede zur Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation (RR: 1,76; 95%-KI: [1,17; 2,65]; $p = 0,008$), wie sie in Modul 4A des Nutzendossiers und in der Nutzenbewertung zu Cannabidiol berichtet sind.

Es bleibt weiterhin offen, auf welche Studienvsitedate sich die Auswertung zu Studienende bezieht, zumal nach Behandlungsende ein Übergang in eine offene Extensionsstudie möglich war.

Tabelle 3: Ergebnisse für den CGIC (Responder: Verbesserung) in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation (ITT-Population); Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende

Studie GWEP1424	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis <i>n/N¹⁾</i> (%)	Patienten mit Ereignis <i>n/N¹⁾</i> (%)	RR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Verbesserung CGIC ³⁾ zu Behandlungsende	31/42 (73,8)	17/41 (41,5)	1,74 [1,16;2,62] 0,002
Verbesserung CGIC ³⁾ zu Studienende ⁴⁾	33/45 (73,3)	17/41 (41,5)	1,74 [1,16;2,61] 0,002

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung.

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

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

⁴⁾ Auswertung für den Zeitpunkt Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen. Auswertung unter Verwendung von LOCF; für 4 Patientinnen und Patienten wurde der Wert zu Behandlungsende für den Wert zu Studienende imputiert.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; RR: Relatives Risiko.

Dauer der Anfälle (CGICSD)

Mit der Stellungnahme reicht der pU ergänzend Daten zum CGICSD (Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration) ein. Der Endpunkt wurde im Rahmen der Nutzenbewertung zu Cannabidiol AWG A als nicht ausreichend validiert erachtet. Zudem sind schwere und lang andauernde epileptische Anfälle über den Endpunkt "Status epilepticus" abgedeckt. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird entsprechend verzichtet.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen wurden erhoben als Anzahl Hospitalisierungen aufgrund einer Epilepsie, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals entsprechend dokumentiert und/oder im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) berichtet wurden. Die erhobenen Daten wurden geprüft und bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht epilepsiebedingt definiert werden konnte, z. B. weil sie aufgrund einer Pneumonie, Fieber, Laryngitis, Atemwegsinfektionen (Quelle: Studienbericht GWEP1424) indiziert war.

Unter der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag zeigten sich für die bereinigte Datenanalyse bei 6 Studienteilnehmenden epilepsiebedingte Hospitalisierungen, unter Placebo bei 2 Studienteilnehmenden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind konsistent mit der Auswertung der unbereinigten Daten. Dort traten bei 9 Studienteilnehmenden unter Cannabidiol und bei 3 unter Placebo epilepsiebedingte Hospitalisierungen auf (RR: 2,59; 95%-KI: [0,79; 8,53]; p = 0,10).

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" in der Studie GWEP1424 – FI-konforme Teilpopulation

Studie GWEP1424	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 45 ¹⁾	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen ³⁾	6 (13,3)	2 (4,9)	2,94 [0,67; 12,85] 0,16

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung.

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

³⁾ Epilepsiebedingte Hospitalisierungen wurden von der Betreuerin / dem Betreuer erhoben und im CRF aufgezeichnet. Die Angaben zum Endpunkt beziehen sich auf jeglichen Zeitpunkt nach Studientag 1 (Visite 2) und umfassen gemäß Studienbericht der Studie GWEP1424 zusätzlich zur Behandlungsphase (14 Wochen) auch die Phase des Ausschleichens der Studienmedikation (10 Tage). Während des Ausschleichens der Studienmedikation sind keine Ereignisse epilepsiebedingter Hospitalisierungen aufgetreten.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; FI: Fachinformation; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Die Bewertung des adaptiven Verhaltens erfolgte mittels Vineland-II (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; auch: VABS). Im Rahmen der Nutzenbewertung zu Cannabidiol wurden relevante Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum Endpunkt und den eingereichten zusätzlichen Datenauswertungen des pU festgestellt, die eine korrekte Zuordnung der vorgelegten Daten nach Studienarm nicht ermöglichten. Mit seiner

Stellungnahme klärt der pU die Diskrepanz auf und verweist auf die Darstellung der korrekten Daten in Modul 4 des Nutzendossiers zu Cannabidiol AWG A. Berichtet werden dort die Ergebnisse des Vineland-II für den Erhaltungszeitraum, erfasst wurde der Fragebogen über den gesamten Behandlungszeitraum.

Für die Ergebnisbewertung wird der gesamte Behandlungszeitraum als relevant erachtet, da dabei sowohl der Erhaltungszeitraum als auch die Phase des Auftretens (Beginn der Behandlung) berücksichtigt werden. Darüber hinaus liegen die Rücklaufquoten lediglich für einzelne Subdomänen oberhalb von 70 %. Die Ergebnisse für den Endpunkt Vineland-II werden abschließend nicht berichtet.

5 Zusammenfassung

In der Zusammenschau der in der Nutzenbewertung zu Cannabidiol dargestellten Ergebnisse beauftragte der Unterausschuss Arzneimittel eine Bewertung und Darstellung der mit dem Stellungnahmeverfahren eingegangenen ergänzenden Informationen seitens pU.

Studienauswahl und Studienpopulation

Daten für den Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 und Daten für die Studie GWEP1332 Teil B sind mit der Stellungnahme nicht ergänzend eingereicht worden. Der pU begründet entsprechend, dass in den Zulassungsstudien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B ein individuelles Titrieren über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag hinaus nicht vorgesehen war und daher keine Behandlung gemäß Fachinformation erfolgte. Damit bleibt eine Beurteilung des Risiko-Wirkungsprofils für die zugelassene empfohlene Höchstdosis von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag sowie der FI-konformen Behandlung der Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag ausgeschlossen. Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit einer erwachsenen Population (> 18 Jahre) mit DS sowie für Patientinnen und Patienten < 2 Jahre sind ebenfalls nicht möglich, da in den Studien nur Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren untersucht wurden.

Charakterisierung der FI-konformen Studienpopulation

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer war in allen Studienarmen der Studie GWEP1424 vergleichbar, sodass in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse abschließend von keiner relevanten Verzerrung auszugehen ist. Die Behandlungs- sowie die Beobachtungsdauer lag in allen drei Studienarmen im Median bei 99 Tagen. Hinsichtlich der Charakteristika der Teilpopulation FI-konform zeigen sich teilweise deutliche Unterschiede zwischen den Studienarmen für die konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfallshäufigkeiten zu Baseline. Im Placeboarm wiesen Patientinnen und Patienten sowohl mehr konvulsive als auch mehr nicht-konvulsive Anfälle zu Baseline auf, als diejenigen im Interventionsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag. Obwohl sich die Angaben zu Baseline gemäß pU auf die Sicherheitspopulation beziehen, ist davon auszugehen, dass die Ausgangswerte für die nicht-konvulsiven Anfälle lediglich Personen berücksichtigen, die während der Baselineperiode mindestens ein nicht-konvulsives Ereignis erlitten (siehe Abschnitt 4.1 Tabelle 2, Abschnitt 4.2.). Somit würde dieser Ausgangswert nicht den wahren Median der Sicherheitspopulation abbilden. Darüber hinaus erhielten im Interventionsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag die meisten Patientinnen und Patienten überwiegend drei antiepileptische Begleittherapien während es im Placeboarm vier begleitende antiepileptische Begleitmedikamente waren (siehe Tabelle 2).

Studienteilnehmende im Placeboarm erscheinen diesbezüglich eine schwerere Krankheits-symptomatik aufzuweisen.

Epileptische Anfälle

Für die Auswertung des Endpunktes Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle zeigten sich Unklarheiten hinsichtlich der für die Analyse berücksichtigten Personen. In die Auswertung gingen nur die Patientinnen und Patienten der FI-konformen Teilpopulation ein, die zu Baseline nicht-convulsive Anfälle berichteten. Somit beziehen sich die Ergebnisse auf eine definierte Auswahl von Patientinnen und Patienten, nicht jedoch auf die gesamte FI-konforme Teilpopulation (ITT-Population). Diejenigen Personen ohne nicht-convulsive Anfälle zu Baseline waren von der Analyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse des Endpunktes erscheinen entsprechend verzerrt, die Aussagesicherheit eingeschränkt.

Globaler Betreuer Eindruck der Veränderung (CGIC)

Zusammenfassend zeigen sich keine relevanten Unterschiede zur Auswertung Verbesserung des CGIC zu Behandlungsende in der ITT-Population der FI-konformen Teilpopulation im Vergleich zur Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation (siehe auch Modul 4A des Nutzendossiers sowie Nutzenbewertung zu Cannabidiol AWG A).

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Für den Endpunkt epilepsiebedingte Hospitalisierungen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt traten nur vereinzelt epilepsiebedingte Hospitalisierungen pro Behandlungsarm auf.

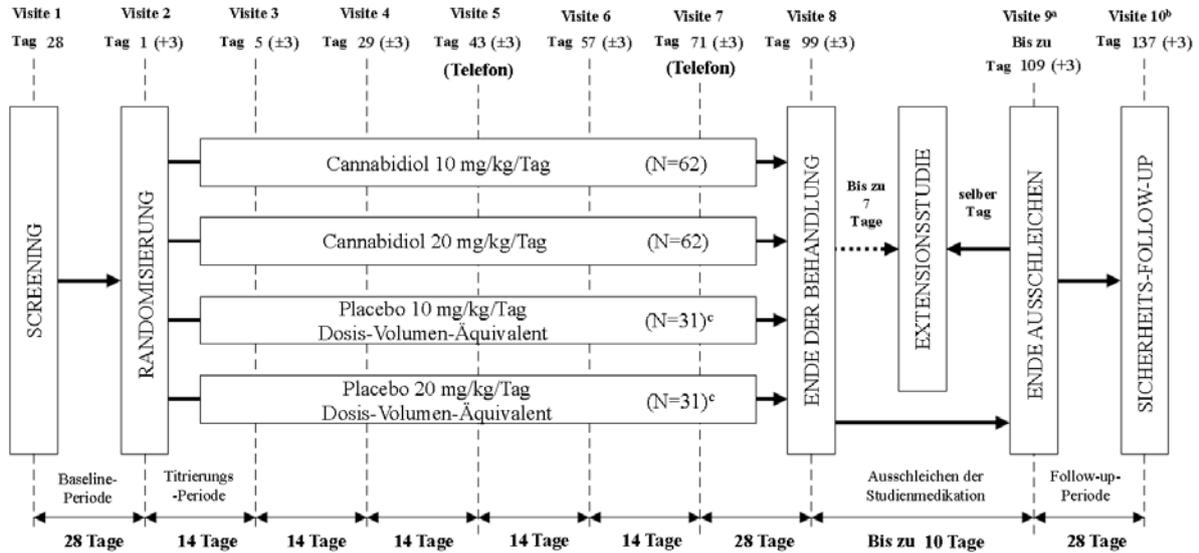
Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Vineland-II wurden für den Erhaltungszeitraum der Studie, jedoch nicht für den gesamten Behandlungszeitraum von Cannabidiol berichtet. Zudem lagen die Rücklaufquoten nur für vereinzelte Subdomänen des Vineland-II über 70 %. Die Auswertung des Endpunktes wurde nicht berücksichtigt.

Referenzen

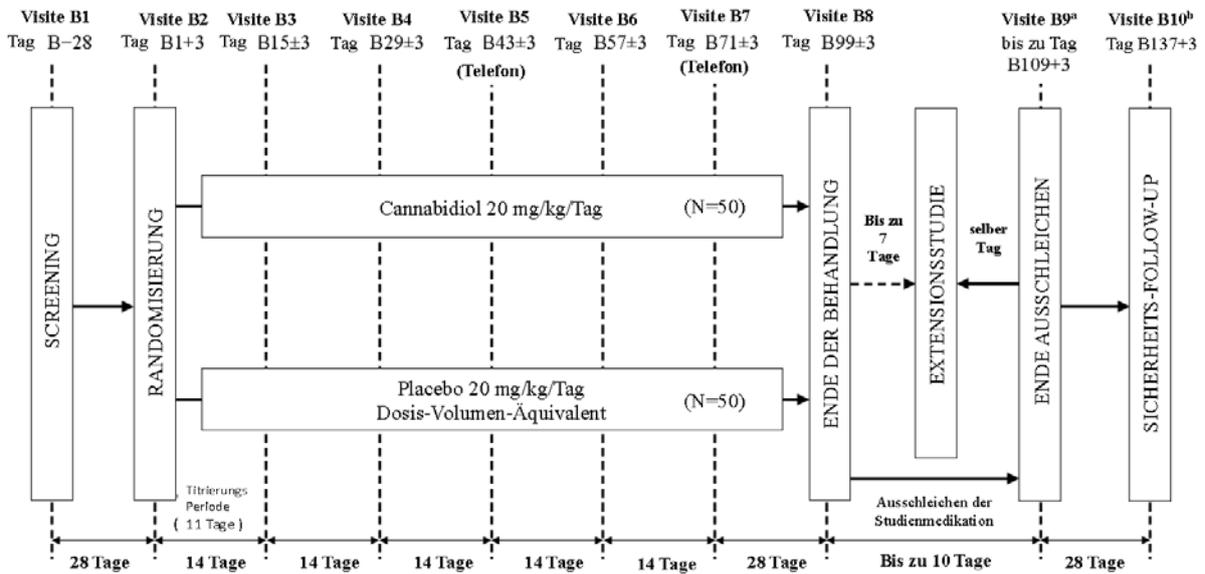
1. **GW Pharma.** Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 2019. [Zugriff: 10.12.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. **GW Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cannabidiol (Epidyolex): Modul 4 A, Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 15.10.2019. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3372/2019-10-15_Modul4A_Epidyolex.pdf.
3. **GW Pharmaceuticals.** A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (GWEP1332): clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
4. **GW Pharmaceuticals.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (GWEP1424): clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
5. **GW Pharmaceuticals.** Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Cannabidiol (Epidyolex) in Kombination mit Clobazam, 2019-10-15-D-484 bei Dravet-Syndrom, 2019-10-15-D-485 bei Lennox-Gastaut-Syndrom [unveröffentlicht]. 05.02.2020.
6. **GW Pharmaceuticals.** Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Cannabidiol (Epidyolex) in Kombination mit Clobazam, 2019-10-15-D-484 bei Dravet-Syndrom, 2019-10-15-D-485 bei Lennox-Gastaut-Syndrom - Nachreichung [unveröffentlicht]. 02.03.2020.

Anhang



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

Abbildung 1: Studiendarstellung GWEP1424



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

Abbildung 2: Studiendarstellung GWEP1332 Teil B