

# 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 B**

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
4.3 Lebensqualität .....	12
5 Zusammenfassung.....	12
Referenzen .....	14

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben Studie GWEP1414 – Teilpopulation FI-konform .....	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1414 – Sicherheitspopulation .....	8
Tabelle 3:	Ergebnisse zum Endpunkt “Häufigkeit der Anfälle gesamt“ in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum.....	10

## **Abkürzungsverzeichnis**

ANCOVA	Kovarianzanalyse
CGICSD	Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy
SGB	Sozialgesetzbuch
SGICSD	Subject Global Impression of Change in Seizure Duration
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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), 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 GWEP1414 (GWPCARE3) und GWEP1423 (GWPCARE4) für die Nutzenbewertung identifiziert. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von epileptischen Anfällen bei Kindern und Erwachsenen mit dem Lennox-Gastaut-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 Lennox-Gastaut-Syndrom werden die am 5. Februar 2020 und am 2. März 2020 durch den pU nachgereichten Analysen und Informationen zusammengefasst. Dabei werden insbesondere folgende Punkte berücksichtigt:

- Studienauswahl und Zielpopulation
- Allgemeine Angaben zu der Studie GWEP1414
- Charakterisierung der Studienpopulation FI-konform
- Epileptische Anfälle
  - Veränderung in der Häufigkeit der Anfälle gesamt
  - Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle
  - Längste Anzahl der konsekutiven Tage ohne Sturzanfälle
- Globaler Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)
- Lebensqualität bestimmt mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)

## 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]

## 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 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 GWEP1414 [3], eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol bei Kindern und Erwachsenen von 2 bis 55 Jahren mit LGS. Aufgrund des Zulassungsstatus von Cannabidiol sind für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Patientinnen und Patienten relevant, die während der Studie mit Clobazam behandelt wurden, weshalb die Population der Studie GWEP1414 nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Diese Teilpopulation FI-konform umfasst alle Patientinnen und Patienten, die Cannabidiol zusammen mit Clobazam als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS erhalten haben; der Anteil liegt bei ca. 49 % der Population der Studie GWEP1414. 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 mit der Studie GWEP 1423 [4] eine weitere doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie 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 LGS. In dieser Studie wurde lediglich die Dosis 20 mg/kg/Tag Cannabidiol untersucht. Auch in dieser Studie ist aufgrund des Zulassungsstatus von Cannabidiol nur die mit Clobazam behandelte Teilpopulation der Studie vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Der Anteil dieser Teilpopulation an der Gesamtpopulation beträgt ebenfalls 49 %.

Nach Ende der Studienmedikation war es in beiden Studien für die Studienteilnehmenden möglich die Behandlung innerhalb von 7 Tagen in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen. 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 Studie GWEP1414 und keine Daten für die Studie GWEP1423 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 aufgrund der fixen Dosierung ein individuelles Auftitrieren nach Bedarf, wie in der Fachinformation empfohlen, ebenfalls nicht vorgenommen wurde.

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.
- FI-konforme Behandlung sowohl im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag als auch Cannabidiol 20 mg/kg/Tag nicht gegeben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Mit der Stellungnahme reicht der pU ergänzend Informationen zu den allgemeinen Angaben der Studie sowie Baselinedaten zur FI-konformen Studienpopulation der Studie GWEP1414 ein, die im Folgenden in den Tabellen 1 und 2 dargestellt sind. Die Informationen beziehen sich jeweils auf die Sicherheitspopulation der Teilpopulation FI-konform. Daten für die ITT-Population der Teilpopulation FI-konform liegen nicht vor.

Im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag sowie im Placeboarm brach jeweils 1 Person die Studienmedikation vorzeitig ab, im Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag waren es 4 Studienteilnehmende. Sowohl die Behandlungsdauer als auch die Beobachtungsdauer war in allen drei Studienarmen vergleichbar. Protokollverletzungen traten am häufigsten unter der Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (18,4 %) auf. In allen Behandlungsarmen traten fast alle Personen in die Extensionsstudie GWEP1415 über, wobei der Anteil im Behandlungsarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag mit 84,2 % am geringsten war. Über alle Behandlungsarme hinweg erhielten die Patientinnen und Patienten am häufigsten drei begleitende antiepileptische Therapien zu Studienbeginn.

Eine ketogene Diät wurde im Behandlungsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag mit 6 Personen häufiger umgesetzt, als im Placeboarm mit 3 Personen. Auch bezüglich der medianen Anfallshäufigkeiten unterscheiden sich die Behandlungsarme teilweise deutlich. Beispielsweise traten im Behandlungsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Median mehr konvulsive Anfälle (114) auf im Vergleich zu Placebo (103), jedoch deutlich weniger nicht-konvulsive Anfälle (6 vs. 16).

Tabelle 1: Allgemeine Angaben Studie GWEP1414 – Teilpopulation FI-konform

Studie GWEP1414	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo <sup>1)</sup>
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)
<b>Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)</b>			
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)<sup>2)</sup></i>			
Aufgrund von UE	1 (2,9)	3 (7,9)	0 (0,0)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,7)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Behandlungsdauer in Tagen</i>			
Median (IQR) (min; max) <sup>2)</sup>	100 (99; 102) (42; 106)	99 (98; 103) (19; 110)	100 (98; 104) (66; 109)
<i>Beobachtungsdauer in Tagen</i>			
Median (IQR) (min; max) <sup>2)</sup>	100 (99; 102) (43; 106)	99 (98; 103) (43; 138)	100 (98; 106) (95; 190)
Relevante Protokollverletzungen, n (%) <sup>2)</sup>	2 (5,7)	7 (18,4)	2 (5,4)
Übergang in Extentionsstudie GWEP1415, n (%) <sup>2)</sup>	34 (97,1)	32 (84,2)	34 (91,9)

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

<sup>2)</sup> Angaben bezogen auf die Sicherheitspopulation der Teilpopulation FI-konform.

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

Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1414 – Sicherheitspopulation

Studie GWEP1414	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38	Placebo <sup>1)</sup> 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37
<i>Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>			
1	1 (2,9)	1 (2,6)	2 (5,4)
2	10 (28,6)	8 (21,1)	7 (18,9)
3	13 (37,1)	18 (47,4)	16 (43,2)
4	10 (28,6)	10 (26,3)	11 (29,7)
5	1 (2,9)	1 (2,6)	1 (2,7)
VNS	10 (28,6)	11 (29,0)	9 (24,3)
Ketogene Diät	6 (17,1)	2 (5,3)	3 (8,1)

<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>Krankheitsdauer (in Jahren)</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Anzahl der Sturzanfälle während Baselineperiode (pro 28 Tage)</i> MW (SD) Median (IQR)	k. A. 87,6 (48,0; 87,6)	k. A. 64,9 (33,0; 137,0)	k. A. 76,3 (46,5; 112,8)
<i>Anzahl der Anfälle ohne Sturz während Baselineperiode (pro 28 Tage)</i> MW (SD) Median (IQR)	k. A. 15,4 (0,0; 136,0)	k. A. 34,6 (2,0; 130,0)	k. A. 39,0 (11,4; 131,3)
<i>Anzahl konvulsiver Anfälle während Baselineperiode (pro 28 Tage)</i> MW (SD) Median (IQR)	k. A. 114,0 (56,0; 261,0)	k. A. 85,6 (47,0; 137,0)	k. A. 103,0 (54,3; 175,7)
<i>Anzahl nicht-konvulsiver Anfälle während Baselineperiode (pro 28 Tage)</i> MW (SD) Median (IQR)	k. A. 6,0 (0,0; 90,1)	k. A. 9,4 (0,0; 64,1)	k. A. 16,3 (4,0; 84,0)

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

Abkürzungen: FI: Fachinformation; IQR: Interquartile Range (Interquartilsabstand); k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VNS: Vagusnerv-Stimulation.

## 4.2 Morbidität

### Epileptische Anfälle

#### Veränderung in der Häufigkeit der Anfälle gesamt

Die Veränderungen in der Häufigkeit der Anfälle gesamt wurden als Prozentwert im Vergleich zu Baseline gemessen. Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit der Anfälle gesamt im Median um 46,3 % gegenüber Baseline, verglichen mit 26,4 % unter Placebo. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt -22,2 (95%-KI: [-37,3; -7,4]) zugunsten von Cannabidiol im Vergleich zu Placebo. Gemäß Wilcoxon-Rangsummentest war der Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0,0049$ ).

Statistische Signifikanz zeigte sich auch bei der Sensitivitätsanalyse mittels Rang-ANCOVA ( $p = 0,0028$ ).

*Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit der Anfälle gesamt" in der Studie GWEP1414 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum<sup>1)</sup>*

Studie GWEP1414	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]	Differenz der Mediane <sup>6)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>7)</sup>
<b>Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo</b>							
Häufigkeit der Anfälle gesamt <sup>8)</sup>	37/37	150,5 [81,3; 333,2]	-46,3 [-64,8; -24,3]	37/37	138,1 [86,0; 270,0]	-26,4 [-42,4; -2,9]	-22,2 [-37,3; -7,4] 0,0049

<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 der Stellungnahme des pU. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

<sup>4)</sup> Wert bezogen auf die mediane Anfallshäufigkeit pro 28 Tage.

<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> Die Gesamtzahl aller Anfälle war definiert als die Kombination von Sturzanfällen und Anfällen ohne Sturz.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; IQR: Interquartilsabstand, KI: Konfidenzintervall.

### Veränderung in der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle

Entgegen den Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers, nach denen die Datenbasis für die Analysen der epileptischen Anfälle jeweils die FI-konforme Population nach dem ITT-Prinzip ist, stellt der pU in den nachgereichten Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren klar, dass im Fall der Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle nur diejenigen Personen in die Analyse eingingen, die nicht-convulsive Anfälle während der Baselineperiode erlitten haben. Dies traf auf 21 von 37 Personen der Behandlungsgruppe Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und auf 32 von 37 Personen der Placebogruppe zu. Da somit lediglich 57 % der Behandlungsgruppe und 86 % der Placebogruppe in die Analyse eingingen, beziehen sich die Ergebnisse nicht auf die gesamte Teilpopulation FI-konform. Darüber hinaus konnten keine Informationen identifiziert werden, ob und wenn ja wie viele Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analyse eingingen, nicht-convulsive Anfälle in der Behandlungsphase erlitten haben.

### Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Sturzanfälle

Im Fall der längsten Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle handelt es sich um eine nicht a priori geplante, weitere Analyse von Sturzanfällen. Die Erhebung von Sturzanfällen wurde im Rahmen der Nutzenbewertung als nicht valide bewertet. Aus diesem Grund wird der Endpunkt nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Cannabidiol herangezogen.

### **Veränderung der Anfallsdauer gemessen mittels CGICSD / SGICSD**

Der pU reicht darüber hinaus Daten zur Veränderung der Dauer der Anfälle je Anfallstyp mittels Globalem Betreuer-/Patienten-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer (CGICSD / SGICSD) ein. Wie bereits in der Nutzenbewertung ausgeführt wird die Validität des Endpunktes kritisch gesehen. Schwere und lang andauernde epileptische Anfälle sind zudem über den Endpunkt Status epilepticus abgedeckt.

### **Epilepsiebedingte Hospitalisierungen**

Hospitalisierungen, die nach Ansicht des Prüfpersonals epilepsiebedingt waren, wurden durch die betreuende Person bei jeder Studienvisite ab Tag 1 über den gesamten Studienzeitraum (einschließlich Sicherheits-Follow-up) und/oder im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) berichtet. Der vom pU angegebene Analysezeitraum „jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1“ ist nicht eindeutig definiert. Der pU beschreibt in diesem Zusammenhang jedoch die „Anzahl der Patienten mit epilepsiebedingter Hospitalisierung nach dem Behandlungsbeginn bis Behandlungsende“. Dabei ist unklar, ob der dargestellte Zeitraum „jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1“ auch die Zeit des Ausschleichens der Studienmedikation beinhaltet. Gemäß Studienbericht trat während des Ausschleichens der Studienmedikation bei einer weiteren Person der Gesamtpopulation aus der Placebogruppe eine epilepsiebedingte Hospitalisierung auf. Es ist jedoch nicht berichtet, ob sich diese Person auch in der Teilpopulation FI-konform befand und in die Analyse eingegangen ist.

Unter der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag wurden für 5 Studienteilnehmende (13,5 %) epilepsiebedingte Hospitalisierungen berichtet, unter Placebo für 4 Studienteilnehmende (10,8 %). Das vom pU post hoc berechnete Relative Risiko zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR: 1,01; 95%-KI [0,31; 3,35];  $p^{\circ}=^{\circ}0,9608$ ).

Eine Nachverfolgung der als epilepsiebedingte Hospitalisierungen berichteten Ereignisse ergab, dass deren Ursache vielfach mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht auf Epilepsie zurückzuführen ist. Beispielsweise als Gründe für berichtete Hospitalisierungen auch Pneumonien oder elektive Hospitalisierungen zur Bewertung der Anfallshäufigkeit angegeben. Nach Bereinigung der epilepsiebedingten Hospitalisierungen bezüglich dieser Ereignisse, wurde für nur eine Person in der gesamten Studienpopulation (im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag) eine epilepsiebedingte Hospitalisierung berichtet. Ob sich diese Person in der relevanten Teilpopulation FI-konform befand ist nicht angegeben. Spezifische Daten für die Teilpopulation FI-konform liegen nicht vor.

### **Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)**

Die Bewertung des adaptiven Verhaltens erfolgte mittels Vineland-II (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition). Mit dem Fragebogen sollen die persönlichen und sozialen Fähigkeiten von Kindern oder Erwachsenen in alltäglichen Situationen erfasst werden, insbesondere bei Personen, die geistig zurückgeblieben sind oder mit Schwierigkeiten andere Testsituationen zu bestehen. Die Beurteilung des adaptiven Verhaltens erfolgt durch die betreuende Person der Patientinnen und Patienten. Erhoben wurde der Fragebogen Vineland-II über den gesamten Behandlungszeitraum während Studienvisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8.

Im Rahmen der Nutzenbewertung zu Cannabidiol wurden relevante Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum Endpunkt und den nachträglich eingereichten, zusätzlichen Datenauswertungen des pU festgestellt, die eine korrekte Zuordnung der vorgelegten Daten nach Studienarm verhinderten. Mit seiner Stellungnahme klärt der pU die Diskrepanz auf und beschreibt die Darstellung der Daten in Modul 4 des Nutzendossiers zu Cannabidiol AWG B als korrekt.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Vineland-II werden nicht berichtet. Die Rücklaufquoten liegen lediglich für eine einzelne der 11 Subdomänen zum adaptiven Verhalten sowie für die 3 Subdomänen zum maladaptiven Verhalten bei über 70 %. So beträgt die Rücklaufquote für den Gesamtwert des adaptiven Verhaltens in der Behandlungsgruppe Cannabidiol 10 mg/kg/Tag nur 32 % und in der Placebogruppe 57 %.

### 4.3 Lebensqualität

Der Fragebogen Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) ist ein krankheitsspezifisches, fremdbewertetes Instrument zur Einschätzung der Auswirkungen einer Epilepsie auf die Alltagsfunktionen bei Kindern mit Epilepsie im Alter von 4 bis 18 Jahren in verschiedenen Lebensbereichen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung zu Cannabidiol wurden relevante Diskrepanzen zwischen den in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Ergebnissen zum QOLCE und den nachträglich eingereichten, zusätzlichen Datenauswertungen des pU festgestellt, die eine korrekte Zuordnung der vorgelegten Daten nach Studienarm verhinderten. Mit seiner Stellungnahme klärt der pU die Diskrepanz auf und beschreibt die Darstellung der Daten in Modul 4 des Nutzendossiers zu Cannabidiol AWG B als korrekt.

In Studie GWEP1414 sollte der QOLCE ausschließlich bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren zu Baseline (Studienvisite 2) und zu Behandlungsende (Studienvisite 8) eingesetzt werden. Personen ab 19 Jahren sollten dagegen den Fragebogen QOLIE-31-P (Quality of Life in Epilepsy – Problems) beantworten. Im Laufe der Studie wurde der QOLCE jedoch teilweise auch für Studienteilnehmende älter als 18 Jahre durch die betreuende Person beantwortet und ausgewertet. Dabei ist unklar, auf wie viele Personen der Patientenpopulation FI-konform dies je Behandlungsarm zutrifft. Weiterhin ist unklar, ob eine Selektion dieser Patientinnen und Patienten erfolgte und falls ja nach welchen Kriterien. Hinzu kommt, dass der QOLCE für Personen im Alter von 4 bis 18 Jahren entwickelt wurde, in der Studie jedoch bereits Personen ab 2 Jahren eingeschlossen waren. Wie viele Personen in den jeweiligen Behandlungsgruppen jünger als 4 Jahre waren und damit außerhalb des validierten Bereichs liegen, kann aus den vorliegenden Daten ebenfalls nicht abgeschätzt werden.

Folglich ist eine Bestimmung der Rücklaufquote des QOLCE aus den vorliegenden Daten nicht abschließend möglich. Sofern, im Sinne einer Abschätzung, die Gesamtzahl aller Patientinnen und Patienten als Referenzwert herangezogen wird, liegt die Rücklaufquote lediglich für 4 der 16 Subskalen bei über 70 %. Auf Basis der Daten dieser 4 Subskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Aus den gerade genannten Gründen werden die vorliegenden Daten zur Lebensqualität gemessen anhand des QOLCE als nicht aussagekräftig zur Ableitung eines Zusatznutzens eingeschätzt und nicht dargestellt.

## 5 Zusammenfassung

Daten zu der in der Nutzenbewertung als bewertungsrelevant eingestuften Dosierung Cannabidiol 20 mg/kg/Tag liegen auch nach dem Stellungnahmeverfahren weder für Studie GWEP1414 noch für Studie GWEP1423 vor. Somit ist eine Beurteilung des Risiko-Wirkungsprofils der zugelassenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag weiterhin nicht möglich. Zudem ist eine FI-konforme Umsetzung von Cannabidiol sowohl in den Behandlungsarmen 10 mg/kg/Tag als auch 20 mg/kg/Tag fraglich, da eine individuelle Auftitrierung über die empfohlene Erhaltungsdosis von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag nach Bedarf ebenfalls nicht möglich war.

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in allen Behandlungsarmen der Studie GWEP1414 war vergleichbar, sodass in Bezug auf die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) von keiner

relevanten Verzerrung auszugehen ist. Die nachgereichten Baselinecharakteristika liegen ausschließlich für die Sicherheitspopulation, nicht aber die ITT-Population der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1414 vor. Eine Begründung hierfür ist nicht angegeben. Es zeigen sich teilweise deutliche Unterschiede in den medianen Anfallshäufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen. Da die Randomisierung in beiden Studien nicht stratifiziert für Clobazam erfolgte, ist weiterhin unklar, ob die Behandlungsgruppen der Teilpopulation FI-konform ausgeglichen sind.

Im Endpunkt „Veränderung in der Häufigkeit der Anfälle gesamt“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil ( $p = 0,0049$ ) von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag gegenüber Placebo im Vergleich zu Baseline mit einer Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -22,2 % (95%-KI: [-37,3; -7,4]).

In den Endpunkt „Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle“ gingen nur Personen ein, die mindestens einen nicht-convulsiven Anfall während der Baselineperiode erlitten haben was auf lediglich 57 % der Behandlungsgruppe und 86 % der Placebogruppe der Teilpopulation FI-konform zutraf. Da die Ergebnisse sich nicht auf die gesamte Teilpopulation FI-konform beziehen und der Umgang mit Personen ohne nicht-convulsive Anfälle zu Baseline, die jedoch solche Anfälle während der Behandlungsperiode erlitten haben, fraglich ist, sind die Ergebnisse des Endpunktes als verzerrt anzusehen.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen traten nur bei wenigen Patientinnen und Patienten auf und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. Eine rückwirkende Bereinigung des Endpunktes um die Hospitalisierungen, deren Ursache gemäß Studienbericht als nicht epilepsiebedingt eingestuft wurde, hatte zum Ergebnis, dass nur bei einer Person in der gesamten Studienpopulation (im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag) eine epilepsiebedingte Hospitalisierung auftrat.

Aufgrund der Klarstellung der Diskrepanzen im Laufe des Stellungnahmeverfahrens erfolgte zusätzlich eine Bewertung der Studiendaten zu den Erhebungsinstrumenten Vineland-II und QOLCE. Insbesondere aufgrund der geringen Rücklaufquoten können aus diesen Instrumenten keine validen Ergebnisse für die Endpunkte adaptives Verhalten und Lebensqualität abgeleitet werden.

## Referenzen

1. **GW Pharma.** Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 09.2019. Berlin. [Zugriff: 21.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. **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 [online]. 2019. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3378/2019-10-15\\_Modul4B\\_Epidyolex.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3378/2019-10-15_Modul4B_Epidyolex.pdf).
3. **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.
4. **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.
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.