

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 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	10
2.3 Endpunkte.....	23
2.3.1 Mortalität.....	25
2.3.2 Morbidität.....	25
2.3.3 Lebensqualität	45
2.3.4 Sicherheit	50
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	54
2.4 Statistische Methoden	55
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	62
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	65
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	65
3.2 Mortalität	71
3.3 Morbidität	71
3.4 Lebensqualität	80
3.5 Sicherheit.....	81
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	91
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cannabidiol.....	91
4.2 Design und Methodik der Studien	92
4.3 Mortalität	96
4.4 Morbidität	96
4.5 Lebensqualität	101
4.6 Sicherheit.....	102
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	106
Referenzen	110

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie GWEP1414	10
Tabelle 3:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1414 nach Beginn der Rekrutierung (08.06.2015)	15
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie GWEP1414	15
Tabelle 5:	Charakterisierung der Studie GWEP1423	17
Tabelle 6:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1423 nach Beginn der Rekrutierung (28.04.2015)	21
Tabelle 7:	Charakterisierung der Intervention der Studie GWEP1423	22
Tabelle 8:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien GWEP1414 und GWEP1423	23
Tabelle 9:	Adaptive Level nach v-Skalenwert und Standardwert für den Vineland II	41
Tabelle 10:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien GWEP1414 und GWEP1423	54
Tabelle 11:	Analysepopulationen Studie GWEP1414	55
Tabelle 12:	Analysepopulationen Studie GWEP1414, FI-konforme Zulassungspopulation	56
Tabelle 13:	Analysepopulationen Studie GWEP1423	56
Tabelle 14:	Analysepopulationen Studie GWEP1423, FI-konforme Zulassungspopulation	56
Tabelle 15:	Verzerrungspotential der Studien GWEP1414 und GWEP1423	62
Tabelle 16:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie GWEP1414 und GWEP1423	63
Tabelle 17:	Allgemeine Angaben Studien GWEP1414 und GWEP1423	65
Tabelle 18:	Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Sicherheitspopulation	68
Tabelle 19:	Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum ¹⁾	72
Tabelle 20:	Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum ¹⁾ (Responderanalysen Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% und Anstieg $> 0\%$)	73
Tabelle 21:	Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum ¹⁾	74
Tabelle 22:	Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit der Anfälle gesamt“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum ¹⁾	75
Tabelle 23:	Ergebnisse zum Endpunkt „Konsekutive Tage ohne Anfall“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum ¹⁾	76

Tabelle 24: Ergebnisse für den Endpunkt „Status epilepticus“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum	77
Tabelle 25: Ergebnisse für epilepsiebedingte Hospitalisierungen in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum	78
Tabelle 26: Ergebnisse CGIC im Vergleich zu Baseline in den Studie GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Ende des Studienzeitraums, LOCF	79
Tabelle 27: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung im CGIC in den Studien GWEP1414 und GWEP 1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum	80
Tabelle 28: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in Studie GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)	82
Tabelle 29: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studien GWEP1414 und GWEP1423– FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation).....	83
Tabelle 30: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation).....	88
Tabelle 31: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Teilpopulation FI-konform	106

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse
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
DCF	Datenklarstellungsformular
DS	Dravet-Syndrom
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	Epilepsy Study Consortium
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
NRS	Numerischer Bewertungsskala
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Term
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
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SGIC	Subject Global Impression of Change
SGICSD	Subject Global Impression of Change in Seizure Duration
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz

SOC	Systemorganklassen
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VNS	Vagusnerv-Stimulation
WAIS-4	Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition
WASI-2	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – Second Edition
WISC-4	Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition
WPPSI-4	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Edition

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 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 12. Januar 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Oktober 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Januar 2021 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 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Cannabidiol (Epidyolex®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 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 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus 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.

Der vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegt eine Neubewertung 6 Monate nach Beschlussfassung im Erstverfahren zugrunde [11]. Rechtfertigender Sachgrund für die Befristung war, dass nach dem Ergebnis der Nutzenbewertung die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch die vorgelegte Aufbereitung der Daten nicht erfolgen konnte. Die Befristung sollte dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglichen, die erforderlichen Daten zur 20 mg/kg/d-Dosierung aus den beiden zulassungsbegründenden Studien GWEP1414 und GWEP1423 zusätzlich zu den bereits vorgelegten Daten zu 10 mg/kg/Tag für eine Bewertung des Arzneimittels Cannabidiol in einem neuen Dossier adäquat aufzubereiten und erneut einzureichen.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU ein- gereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für NB	Gründe, warum Studie nicht relevant für NB
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
GWEP1414 ¹⁾ (GWPCARE3)	ja	ja	ja	-
GWEP1423 ¹⁾ (GWPCARE4)	ja	ja	ja	-
GWEP1415 (GWPCARE5)	ja	nein	nein	Nicht FI-konform ²⁾ , laufend ³⁾ , einarmig
<i>Studien zu externen Kontrollen</i>				
nicht zutreffend	-	-	-	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ In Studie GWEP1415 war eine Dosierung außerhalb der Empfehlung der Fachinformation (bis maximal 20 mg/kg/Tag) möglich. 54,4 % 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 =°199) wie folgt: 20 mg/kg/Tag oder weniger: 11,6 %; > 20 bis < 30 mg/kg/Tag: 36,7 %; ≥ 30 mg/kg/Tag: 37,7 %; unbekannt/fehlend: 14,1 %. Demnach erhält ca. 88 % der Studienpopulation eine Dosierung außerhalb der Zulassung oder die Angabe hierfür fehlt [15].

³⁾ Die Studie wurde am 24. September 2020 abgeschlossen [18]. Im M4 des Nutzendossiers stellt der pU die Studie als laufend dar.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; NB: Nutzenbewertung; 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 nach Angabe des pU laufend, das Studienende war jedoch für Juni 2020 geplant. Erste Zwischenergebnisse liegen bereits vor [15].

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 11,6 %, wobei die genaue Dosierung (\leq 20 mg/kg/Tag) unklar ist.

Zur Nutzenbewertung für Cannabidiol wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Cannabidiol [13]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien GWEP1414 [16] und GWEP1423 [17] einschließlich Zusatzanalysen für die Teilpopulation FI-konform [14]
- Publikationen zu Cannabidiol in der Indikation LGS, Studien GWEP1414 [6] und GWEP1423 [32]

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
Design	<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 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo¹⁾ (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"> • Baselineperiode (4 Wochen) • Behandlungsphase (14 Wochen) mit <ul style="list-style-type: none"> ○ Titrationsphase (2 Woche) ○ Erhaltungsphase (12 Wochen) • 10-tägiges Ausschleichen der Studienmedikation mit 4-wöchiger Follow-up-Periode oder Übergang in offene Extensionsstudie
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten und deren Betreuungsperson waren gewillt und in der Lage (nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals), alle Studienanforderungen zu erfüllen. • Person war männlich oder weiblich und im Alter zwischen 2 und 55 Jahren (einschließlich).

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Epilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom) oder kontinuierlicher Spike-Wave-Aktivität im Schlaf mit langsamen Wellen nicht eingeschlossen wurden. • 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). • Patientinnen und Patienten hatten in der Vergangenheit langsame (< 3,0 Hz) Spike-Wave-Muster in einem EEG vor ihrem Eintritt in den Baseline-Zeitraum. • Patientinnen und Patienten mussten mindestens 2 Sturzanfälle in jeder Woche während der ersten 28 Tage des Baseline-Zeitraums haben. • Patientinnen und Patienten waren refraktär auf mehr als ein Antiepileptikum. • Patientin/Patient nahm ein oder mehrere Antiepileptika in einer Dosis ein, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen unverändert blieb. • Patientinnen und Patienten haben ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baselineperiode geführt. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Patientin/Patient hatte innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening eine anoxische Episode, die eine Reanimation erforderte. • Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch bedeutsame instabile Erkrankungen. • Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch bedeutsame Erkrankungen im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung. • Patientin/Patient hatte, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, klinisch bedeutsame abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung. • Patientin/Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, die zum Zeitpunkt des Screenings oder Randomisierung gemessen wurden. • Patientin/Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, die Beurteilung des EKG beeinträchtigte. • Patientin/Patient wies innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig eine Alkohol- oder Substanzabhängigkeit auf oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholhaltige Getränke. • Patientin/Patient hatte gegenwärtig oder in der Vergangenheit innerhalb der 3 Monate vor Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Konsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®)).

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient war nicht gewillt, während des Studienzeitraums auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Konsum, medizinischen Cannabis oder synthetischer Cannabinoid-basierter Medikamente (einschließlich Sativex®) zu verzichten. • Patientin/Patient wies in der Vergangenheit Symptome (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht) im Zusammenhang mit einem Abfall des Blutdrucks aufgrund von Haltungsschäden auf. • Patientin/Patient wies bei Screening (Studienvisite 1) oder Randomisierung (Studienvisite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion auf, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST > 5 x ULN ○ ALT oder AST > 3 x ULN und (TBL > 2 x ULN oder INR > 1,5 ○ ALT oder AST > 3 x ULN mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %) <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> • Einer körperlichen Untersuchung zufolge wies die Patientin / der Patient Anomalien auf, die, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden. • Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 gemäß C-SSRS während des letzten Monats oder bei Screening. • Patientin/Patient nahm mehr als 4 Antiepileptika zur gleichen Zeit ein. • Patientin/Patient hat innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening Corticotropine eingenommen. • 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. • Patientin/Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Screening: N = 293 Randomisierung: N = 225</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 73 Intervention: 10 mg/kg/Tag Cannabidiol • N = 76 Intervention: 20 mg/kg/Tag Cannabidiol • N = 76 Kontrolle: Placebo¹⁾
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren 29 internationale Studienzentren, davon 20 in den USA, 5 in Spanien 1 in Frankreich und 3 in Großbritannien</p> <p>Studienzeitraum Datum Studienbeginn: 08.06.2015 Datum Studienabschluss: 19.05.2016 Datum Studienbericht: 19.07.2017 Addendum zum Studienbericht: 13.12.2018; keine relevante Änderungen</p>
Primärer Endpunkt	<p>Primärer Endpunkt Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Responder, definiert als Reduktion der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% (gesamt und alle 4 Wochen) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um $> 25\%$, keine Veränderung ≤ -25 bis $\geq 0\%$, keine Veränderung $> 0\%$ bis $< +25\%$, Verbesserung um ≥ 25 bis $< 50\%$, Verbesserung um ≥ 50 bis $< 75\%$ oder Verbesserung um $\geq 75\%$²⁾ • Veränderung der Häufigkeit folgender Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Anfälle gesamt³⁾ ○ Sturzanfälle während der Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 des Erhaltungszeitraums ○ Anfälle ohne Sturz ○ Konvulsive Anfälle³⁾ ○ Nicht-convulsive Anfälle³⁾ ○ Häufigkeit von Anfalls-Subtypen • Veränderung der Anfallsdauer (bestimmt mittels SGICSD / CGICSD) • Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (SGIC / CGIC) • Anzahl der Episoden von Status epilepticus • Anzahl epilepsiebedingter Hospitalisierungen • Lebensqualität bestimmt mittels QOLCE (für Personen von 2 bis 18 Jahren) oder QOLIE-31-P (für Personen ab 19 Jahren) • Bewertung des adaptiven Verhaltens mittels Vineland-II • Bewertung der kognitiven Funktionalität mittels Cognitive Assessment Battery (CAB) • Schlafstörungen gemäß numerischer Bewertungsskala (NRS) von 0–10 • Tagesschläfrigkeit mittels ESS • Wachstum und Entwicklung bei Personen unter 18 Jahren (Größe, Gewicht, IGF1-Level und Tanner-Staging) • Plasmakonzentrationen von begleitend eingenommenen Antiepileptika vor und nach der Behandlung mit Cannabidiol • Sicherheit (einschließlich C-SSRS, Cannabis withdrawal Scale (CWS) oder Pediatric cannabinoid withdrawal Scale (PCWS), Missbrauchspotential) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen • Anzahl der Tage ohne Sturzanfälle <p>Post hoc erhobene Endpunkte für das Modul 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Sturzanfälle sowie Anfälle gesamt
Subgruppenanalysen	<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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–11 Jahre, 12–17 Jahre, 18–55 Jahre⁴⁾ • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • Einnahme von Clobazam (ja, nein) • Einnahme von Valproinsäure (ja, nein) • Einnahme von Lamotrigin (ja, nein) • Einnahme von Levetiracetam (ja, nein) • Einnahme von Rufinamid (ja, nein)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Häufigkeit von Sturzanfällen pro 28 Tage zu Baseline (\leq Beobachtungstertil 1, $>$ Beobachtungstertil 1 und \leq Beobachtungstertil 2, $>$ Beobachtungstertil 2) • Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente ($<$ 3, \geq 3) • Anzahl früherer antiepileptischer Medikamente ($<$ 6, \geq 6)

¹⁾ 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

²⁾ 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 weiter in 2 Gruppen: ≤ -25 bis ≥ 0 % und > 0 bis $< +25$ %.

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

⁴⁾ 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-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 4-wöchige 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)

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Amendment 6 (11.06.2015)	<p>Aufnahme der Empfehlungen der FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung, dass Studiervisite 8 (Behandlungsende) gleichzeitig Abbruchvisite ist zur Klarstellung der durchzuführenden Untersuchungen. • Aktualisierung der statistischen Analyse der primären und sekundären Endpunkte: Betrachtung des gesamten Behandlungszeitraums (Titration + Erhaltung). • Festlegung einer Randomisierung stratifiziert nach 4 Altersgruppen (2–5, 6–11, 12–17, 18–55 Jahre). <p><u>Weitere Ergänzungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung, dass Erhebungen zu Wachstum und Entwicklung nur bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren erfolgen. • Reklassifizierung der „Auswirkungen auf die Menstruation“ als Sicherheitsparameter. • 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%. • Ergänzung der Fragebögen CGIC und CGICSD um eine patientenbewertete Version. • Entfernung der sozioökonomischen Skala von der CAB aufgrund fehlender länderübergreifender Standardisierbarkeit. • Änderung der Responder- und Sensitivitätsanalysen, um die durchschnittliche Anzahl der Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche anzugeben. • Verdeutlichung, dass die Sturzanfälle während der ersten 28 Tage der Baselineperiode für den Einschluss entscheidend sind. • Verdeutlichung, wann CAB angewendet werden sollte. • Verdeutlichung, dass der Titrationszeitraum 2 Wochen beträgt, auch wenn die Zieldosis eher erreicht wurde. • Verdeutlichung, dass die Altersbeschränkung der C-SSRS neben dem Alter auch Entwicklungsverzögerungen einbezieht. • Festlegung des Titrationsplans und der finalen Zieldosis von 20 mg/kg/Tag auf Basis der Empfehlungen aus Studie GWEP1332 Part A.
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>Cannabidiol¹⁾ (Epidyolex)²⁾</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag • Zweimal täglich (morgens und abends) als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen 	<p>Placebo³⁾</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Wie Intervention</p>

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • 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). <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>Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol wird zusammen mit anderen AED verabreicht⁵⁾. • Die Dosierungen der begleitenden AED mussten vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben. • 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. • Nicht-pharmakologische Therapien (z. B. ketogene Diät, VNS) mussten ebenfalls mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil sein. <p>Weitere erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Verwendung von Notfallmedikamenten bei Bedarf.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche neuen Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) oder Änderungen der Dosierung. • Gelegentlicher Cannabiskonsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) innerhalb von 3 Monaten vor oder während der Studie. • Einnahme eines anderen Prüfpräparates in einer klinischen Studie innerhalb von 6 Monaten vor oder während der Studie. • 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. • Einnahme von Felbamat weniger als ein Jahr vor dem Screening. 	

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

¹⁾ Epidyolex-Zusammensetzung: Jeder ml der Lösung enthält 100 mg Cannabidiol; sonstige Bestandteile 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol [12].

²⁾ 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.

³⁾ 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 [12,16].

⁴⁾ 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
Design	<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"> • Baselineperiode (4 Wochen) • Behandlungsphase (14 Wochen) mit <ul style="list-style-type: none"> ○ Titrationsphase (2 Woche) ○ Erhaltungsphase (12 Wochen) • 10-tägiges Ausschleichen der Studienmedikation mit 4-wöchiger Follow-up-Periode oder Übergang in offene Extensionsstudie
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten und deren Betreuungsperson waren gewillt und in der Lage (nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals), alle Studienanforderungen zu erfüllen. • Person war männlich oder weiblich und im Alter zwischen 2 und 55 Jahren (einschließlich). • 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. • 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). • Historie langsamer (< 3,0 Hz) Spike-Wave-Muster in einem EEG vor Eintritt in den Baseline-Zeitraum. • Mindestens 2 Sturzanfälle in jeder Woche während der ersten 28 Tage des Baseline-Zeitraums. • Refraktärität auf mehr als ein Antiepileptikum (Soll-Kriterium). • Einnahme eines oder mehrerer Antiepileptika in einer Dosis, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen unverändert blieb. • Patientinnen und Patienten haben ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baselineperiode geführt

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Anoxische Episoden innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, die eine Reanimation erforderten. • Weitere klinisch bedeutsame instabile Erkrankungen neben Epilepsie. • Weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch bedeutsame Erkrankungen im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung. • Klinisch bedeutsame abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals. • Klinisch relevante Abweichungen im EKG bei Screening oder Randomisierung. • Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, die Beurteilung des EKG beeinträchtigen wird. • Alkohol- oder Substanzabhängigkeit gegenwärtig oder innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn oder Konsum von 5 oder mehr alkoholhaltigen Getränken täglich. • 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®)). • Fehlende Bereitschaft, während des Studienzeitraums auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Konsum, medizinischen Cannabis oder synthetischer Cannabinoid-basierter Medikamenten (einschließlich Sativex®) zu verzichten. • Historie an Symptomen (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht) im Zusammenhang mit einem Abfall des Blutdrucks aufgrund von Haltungsschäden. • Erheblich beeinträchtigte Leberfunktion bei Screening (Studiensite 1) oder Randomisierung (Studiensite 2), definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST > 5 x ULN ○ ALT oder AST > 3 x ULN und (TBL > 2 x ULN oder INR > 1,5 ○ ALT oder AST > 3 x ULN mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %) 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. • Anomalien basierend auf einer körperlichen Untersuchung, die, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden. • Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 gemäß C-SSRS während des letzten Monats oder bei Screening. • Einnahme von mehr als 4 Antiepileptika zur gleichen Zeit. • Einnahme von Corticotropine innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. • 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. • Einnahme von Felbamat und mit Beginn weniger als ein Jahr vor dem Screening.

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patienten	Screening: N = 200 Randomisierung: N = 171 <ul style="list-style-type: none"> • N = 86 Intervention: 20 mg/kg/Tag Cannabidiol • N = 85 Kontrolle: Placebo
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienzentren 24 internationale Studienzentren, davon 17 in den USA, 1 in den Niederlanden und 6 in Polen Studienzeitraum 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 Epilepsy Study Consortium (ESC) und die Auswirkung der Überprüfung der Anfallsklassifikationen. 3. Amendment Studienbericht: 13.12.2018, keine relevanten Änderungen.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Responder, definiert als diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% (gesamt und alle 4 Wochen). • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung der Sturzanfälle im Vergleich zu Baseline um $> 25\%$, keine Veränderung -25 bis 25%, Verbesserung um 25 bis 50%, Verbesserung um 50 bis 75% oder Verbesserung um $\geq 75\%$¹⁾. • Veränderung der Häufigkeit folgender Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Anfälle gesamt²⁾ ○ Sturzanfälle während der Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 des Erhaltungszeitraums. ○ Anfälle ohne Sturz ○ Konvulsive Anfälle²⁾ ○ Nicht-konvulsive Anfälle²⁾ ○ Häufigkeit von Anfalls-Subtypen • Veränderung der Anfallsdauer (bestimmt mittels SGICSD / CGICSD). • Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (SGIC / CGIC) • Anzahl der Episoden von Status epilepticus • Anzahl epilepsiebedingter Hospitalisierungen • Lebensqualität bestimmt mittels QOLCE (für Personen von 2 bis 18 Jahren) oder QOLIE-31-P (für Personen ab 19 Jahren) • Bewertung des adaptiven Verhaltens mittels Vineland-II • Bewertung der kognitiven Funktionalität mittels CAB • Schlafstörungen gemäß numerischer Bewertungsskala (NRS) von 0–10 • Tagesschläfrigkeit mittels ESS • Wachstum und Entwicklung bei Personen unter 18 Jahren (Größe, Gewicht, IGF-1-Level und Tanner-Staging) • Plasmakonzentrationen von begleitend eingenommenen Antiepileptika • Sicherheit (einschließlich C-SSRS, Cannabis Withdrawal Scale (CWS) oder Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (PCWS), Missbrauchspotential)

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen • Anzahl der Tage ohne Sturzanfälle <p>Post hoc erhobene Endpunkte für das Modul 4</p> <p>Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Sturzanfälle sowie Anfälle gesamt</p>
Subgruppenanalysen	<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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–11 Jahre, 12–17 Jahre, 18–55 Jahre)³⁾ • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • Einnahme von Clobazam (ja, nein) • Einnahme von Valproinsäure (ja, nein) • Einnahme von Lamotrigin (ja, nein) • Einnahme von Levetiracetam (ja, nein) • Einnahme von Rufinamid (ja, nein) • Durchschnittliche Häufigkeit der Sturzanfälle in der 28-tägigen Baselineperiode (\leq Beobachtungstertil 1, $>$ Beobachtungstertil 1 und \leq Beobachtungstertil 2, $>$ Beobachtungstertil 2) • Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente (< 3, ≥ 3) • Anzahl früherer antiepileptischer Medikamente (< 6, ≥ 6)

¹⁾ 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 weiter in die Gruppen ≤ -25 bis ≥ 0 % und > 0 bis $< +25$ %.

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

³⁾ 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 4-wöchige 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)

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Version 4 Amendment 3 (03.06.2015)	<p>Nimmt folgende Empfehlungen der FDA auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reklassifikation der „Auswirkungen auf die Menstruation“ als Sicherheitsparameter. • Erläuterung und Ergänzung der statistischen Analysen für den primären Endpunkt und sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der primären Analyse zu einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). ○ Klarstellung, dass Personen ohne Post-Baseline-Untersuchung von der ITT ausgeschlossen werden. ○ Einführung von Auswertungen für Normalverteilung und Ergänzung des nicht parametrischen Wilcoxon Rangsummentests, falls die Daten nicht normalverteilt sind. ○ Analysen der primären und sekundären Endpunkte beziehen sich auf die gesamte Behandlungsperiode. • Verdeutlichung, dass Studienvisite 8 (Behandlungsende) gleichzeitig Abbruchvisite ist zur Klarstellung der durchzuführenden Untersuchungen. • 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). • Festlegung weiterer Details zur Nachbeobachtung potentieller Fälle von DILI. <p><u>Weitere Änderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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%. • Änderung der Responder- und Sensitivitätsanalysen, um die durchschnittliche Anzahl der Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche anzugeben. • 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. • Verdeutlichung, dass der Titrationszeitraum 2 Wochen beträgt, auch wenn die Zieldosis eher erreicht wurde. • Festlegung des Titrationsplans und der finalen Zieldosis von 20 mg/kg/Tag auf Basis der Empfehlungen aus Studie GWEP1332 Part A. • Verdeutlichung des Einschlusskriteriums Sturzanfälle, sodass nur die Sturzanfälle der ersten 28 Tage einbezogen werden.
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: Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-Treat; IVRS: Interactive Voice Response System.

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der Studie GWEP1423

Intervention	Kontrolle
<p>Cannabidiol¹⁾ (Epidyolex)²⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/kg/Tag • Zweimal täglich (morgens und abends) als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen • Titrationsperiode 2 Wochen, mit einer Anfangsdosis von zweimal täglich 2,5 mg/kg (gesamt 5 mg/kg/Tag) auf 10 mg/kg (gesamt 20 mg/kg/Tag), danach Erhaltungsperiode bis Studienvisite 8 (Tag 99 ± 3 Tage) <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>Placebo³⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung</u> Wie Intervention</p>
<p>Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol wird zusammen mit anderen AED verabreicht⁵⁾. • Die Dosierungen der begleitenden AED mussten vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben. • 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. • Nicht-pharmakologische Therapien (z. B. ketogene Diät, VNS) mussten ebenfalls mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil sein. <p>Weitere erlaubte Begleitmedikation Verwendung von Notfallmedikamenten bei Bedarf.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche neuen Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) oder Änderungen der Dosierung. • Gelegentlicher Cannabiskonsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) innerhalb von 3 Monaten vor oder während der Studie. • Einnahme eines anderen Prüfpräparates in einer klinischen Studie innerhalb von 6 Monaten vor oder während der Studie. • 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. • Einnahme von Felbamat weniger als ein Jahr vor dem Screening. 	

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

²⁾ Epidyolex-Zusammensetzung: Jeder ml der Lösung enthält 100 mg Cannabidiol; sonstige Bestandteile: 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol [12].

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

⁴⁾ In der Fachinformation zu Epidyolex wird darauf verwiesen, dass die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen sollte, da Nahrung zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen kann. In GWEP1423 waren keine Einschränkungen der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz vorgegeben [12,17].

⁵⁾ 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

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien GWEP1414 und GWEP1423

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Studie GWEP1414			
Mortalität ¹⁾	Mortalität	ja	ja
Sturzbezogene Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Sturzanfälle²⁾³⁾ • Anfälle ohne Sturz • Anzahl Tage ohne Sturzanfälle • Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen • Konsekutive Tage ohne Sturzanfall 	Morbidity	ja	nein
		nein	nein
		ja	nein
		ja	nein
		ja	nein
Epileptische Anfälle <ul style="list-style-type: none"> • Anfälle gesamt⁴⁾ • Konvulsive Anfälle³⁾⁴⁾ • Nicht-konvulsive Anfälle⁴⁾ • Subtypen von Anfällen⁵⁾ • Konsekutive Tage ohne Anfall 		ja	ja
		ja	ja
		ja	ja
		nein	nein ⁵⁾
		ja	ja
Status epilepticus		ja	ja
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels SGIC / CGIC)		ja	ja
Veränderung der Anfallsdauer (mittels CGICSD / SGICSD)		ja	nein
Epilepsiebedingte Hospitalisierung	ja	ja	
Schlafstörungen (mittels NRS)	nein	nein	
Tagschläfrigkeit (mittels ESS)	nein	nein	
Bewertung des kognitiven Verhaltens (mittels CAB)	nein	nein	
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)	ja	ja	
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE) ⁶⁾	ja	ja	
Lebensqualität bei Epilepsie (mittels QOLIE-31-P) ⁷⁾	ja	nein	
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja
Suizidalität (mittels C-SSRS) ⁸⁾		nein	ja
Studie GWEP1423			
Mortalität ¹⁾	Mortalität	ja	ja

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Sturzbezogene Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Sturzanfälle²⁾³⁾ • Anfälle ohne Sturz • Anzahl Tage ohne Sturzanfälle • Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen • Konsekutive Tage ohne Sturzanfall 	Morbidity	ja	nein
		nein	nein
		ja	nein
		ja	nein
		ja	nein
Epileptische Anfälle <ul style="list-style-type: none"> • Anfälle gesamt⁹⁾ • Konvulsive Anfälle³⁾⁹⁾ • Nicht-konvulsive Anfälle⁹⁾ • Subtypen von Anfällen⁵⁾ • Konsekutive Tage ohne Anfall 		ja	ja
		ja	ja
		ja	ja
		nein	nein ⁵⁾
		ja	ja
Status epilepticus		ja	ja
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels SGIC / CGIC)		ja	ja
Veränderung der Anfallsdauer (mittels CGICSD / SGICSD)		ja	nein
Epilepsiebedingte Hospitalisierung		ja	ja
Schlafstörungen (mittels NRS)	nein	nein	
Tagschläfrigkeit (mittels ESS)	nein	nein	
Bewertung des kognitiven Verhaltens (mittels CAB)	nein	nein	
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)	ja	ja	
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE) ⁶⁾	Lebensqualität	ja	ja
Lebensqualität bei Epilepsie (mittels QOLIE-31-P) ⁷⁾		ja	nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja
Suizidalität (mittels C-SSRS) ⁸⁾		nein	ja

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

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

³⁾ Endpunkt wird mittels prozentualer Veränderungen und Responderanalysen ausgewertet.

⁴⁾ 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-Entblinding.

⁵⁾ 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 miterfasst 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⁾ 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-Entblinding.

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; 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.

2.3.1 Mortalität

Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Mortalität wurde in den Studien nicht als separater Endpunkt erfasst. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben (siehe 2.3.4)

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben anhand der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen Sicherheitspopulation der Studien GWEP1414 und GWEP1423.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

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.“

Validität:

Mortalität war kein eigenständiger Endpunkt in den Studien GWEP1414 und GWEP1423. Todesfälle waren jedoch Bestandteil der Erhebung der Schwerwiegenden SUE.

2.3.2 Morbidität

Sturzbezogene Anfälle

Der Endpunkt sturzbezogene Anfälle wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht gegebener Validität der Erhebung.

Operationalisierung:

Beschreibung

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, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Anfälle mit Absencen) täglich von Screening (Studienvisite 1) bis Behandlungsende mittels sprachgestütztem, elektronischem Telefongebuch (Interactive Voice Response System (IVRS))

dokumentieren. Aus Konsistenzgründen sollte die Einschätzung immer durch dieselbe Person erfolgen.

Die betreuenden Personen bzw. die Patientinnen/Patienten erhielten vor Studienbeginn (bei Screening- und Baselinevisite) ein Training zum richtigen Umgang mit dem IVRS.

Ein Sturzfall 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 Zusammensinken im Stuhl oder Aufschlagen des Kopfes auf einer Oberfläche führt. Als zusätzliche Information spezifiziert das Glossar des Studienberichts, dass Sturzfälle Einzelanfälle sind, die ≥ 15 Minuten vor oder nach dem nächsten Anfall auftreten. Eine Anhäufung („cluster“) von Anfällen war definiert als ≥ 2 Sturzfälle in < 5 Minuten.

Sturzfälle entsprachen somit einem Subset tonisch-klonischer, tonischer oder atonischer Anfälle, die im IVRS als Sturzfälle berichtet wurden.

Studie GWEP1414

Ein unabhängiges Epilepsy Study Consortium (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 Anfallsangaben 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.

Studie GWEP1423

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

Häufigkeit von Sturzfällen (Primärer Endpunkt der Studien)

Veränderung der Häufigkeit von Sturzfällen (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 Sturzfälle und die Anzahl der im IVRS aufgezeichneten Tage in der Behandlungsperiode ermittelt.

Responderanalysen

Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studien folgende Responderanalysen hinsichtlich der Veränderung der Häufigkeit von Sturzfällen durchgeführt:

- Responder, definiert als solche mit einer Reduktion der Sturzfälle im Vergleich zu Baseline um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% (gesamt und alle 4 Wochen).
- Responder, definiert als solche mit einer Verschlechterung der Sturzfälle im Vergleich zu Baseline um $> 25\%$, keine Veränderung ≤ -25 bis $\geq 0\%$, keine Veränderung > 0 bis $< +25\%$, Verbesserung um ≥ 25 bis $< 50\%$, Verbesserung um ≥ 50 bis $< 75\%$ oder Verbesserung um $\geq 75\%$.

Anzahl der Tage ohne Sturzfälle

Für jede Behandlungsgruppe wurde die Anzahl von Tagen ohne Sturzfälle pro 28 Tage im vollständigen Behandlungszeitraum bzw. im Erhaltungszeitraum bestimmt.

Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen

Die Zeit bis zur Baseline-Frequenz wurde definiert als Anzahl der im IVRS berichteten Tage seit Tag 1, die es dauerte, bis die kumulative Anzahl konvulsiver Anfälle größer oder genauso groß war wie die Anzahl der Sturzanfälle in 28 Tagen der Baseline-Periode. Eine längere Zeit entspricht einem besseren Ergebnis.

Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Sturzanfall

Im Modul 4 wurden post hoc zusätzlich die längste Zeit je Testperson in aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt, in der keine Sturzanfälle auftraten. Analysiert wurde die Mediane Veränderung gegenüber Baseline sowie die Median-Differenz.

Häufigkeit von Anfällen ohne Sturz

Anfälle ohne Sturz waren definiert als tonisch-klonisch, tonisch oder atonischer Anfälle, die nicht als Sturzanfälle im IVRS berichtet wurden, sowie alle klonischen, myoklonischen, zählbar partiellen und anderen partiellen Anfälle sowie Absencen.

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 denselben Responsekriterien wie im Fall von Sturzanfällen durchgeführt.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunkts erfolgte täglich von Screening (Studiensite 1) bis Studiensite 9 mittels IVRS.
- Auswertung:
In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der jeweiligen Studie.

Bewertung

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 kombinierten Endpunkt aus den beiden Komponenten epileptischer Anfall und Sturz.

Patientenrelevanz:

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. 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 [33]. 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“.

Validität:

Die Erhebung der Häufigkeit von Sturzanfällen und Anfällen ohne Sturz erfolgte täglich standardisiert mittels 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.

Sturzanfälle werden, insbesondere aufgrund der schwerwiegenden Verletzungen, die in Folge eines unkontrollierten Sturzes 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. Zudem 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.

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.

Epileptische Anfälle

Der Endpunkt Epileptische Anfälle wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Patientinnen und Patienten oder die jeweilige betreuende Person sollten die Anfallsart und -anzahl täglich von Screening (Studiervisite 1) bis Behandlungsende mittels IVRS erheben. Aus Konsistenzgründen sollte die Einschätzung immer durch dieselbe Person erfolgen.

Die betreuenden Personen bzw. die Patientinnen und Patienten erhielten vor Studienbeginn (während Baselineperiode und Screening) ein Training zum richtigen Umgang mit dem IVRS.

Studie GWEP1414

Ein unabhängiges ESC verifizierte die Anfallstypen der Anfallshistorie der Patientinnen und Patienten. Außerdem überprüfte es Diskrepanzen zwischen den vom ESC in der Baselineperiode

definierten Anfallstypen und den Anfallsdaten der Studienteilnehmenden. 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 Datenbanksperrung und Entblindung eingegangenen DCF wurden für die Analyse des Endpunktes herangezogen.

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-klonische, 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.
- Responderanalysen
Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studien folgende Responderanalysen hinsichtlich der Veränderung der Häufigkeit von konvulsiven, nicht-konvulsiven, Gesamtanfällen und je Anfalls-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 Absenzen. Die Analyse der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle erfolgte analog zu der Häufigkeit konvulsiver Anfälle.

Häufigkeit Anfälle gesamt

Jegliche Anfälle waren definiert als die Summe aus Sturzanfällen und Anfällen ohne Sturz. Die Analyse der Häufigkeit der einzelnen Subtypen 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 Absenzen.

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

Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall

Im Modul 4 des Nutzendossiers wurden post hoc zusätzlich die längste Zeit je Testperson in aufeinanderfolgenden Tagen, bestimmt, in der keine Anfälle jeglichen Typs auftraten.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunkts erfolgte täglich von Screening (Studienvisite 1) bis Studienvisite 9 mittels IVRS.
- Auswertung:
In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der jeweiligen Studie.

Bewertung

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.

Im Endpunkt „längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall“ ist unklar, wie mit fehlenden Werten, hier Tage ohne Angaben im IVRS, umgegangen wurde. Das heißt, ob diese als Tag ohne Anfall gerechnet wurden, als Tag mit einem Anfall gerechnet wurden (konservativ) oder aus der Anzahl der Tage herausgerechnet wurden.

Patientenrelevanz:

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 Anfallsarten häufig stark refraktär gegenüber konventionellen antiepileptischen Therapien [33]. 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“.

Validität:

Die Erhebung der Häufigkeit von Anfällen erfolgte täglich standardisiert mittels 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 beschrieben 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 Behandlungsperiode 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.

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].

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:

Konvulsive Anfälle mit:

- Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline.
- Responderanalysen
 - Anzahl Responder, definiert als solche mit einer Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline.
 - Anzahl Responder, definiert als solche mit einem Anstieg $> 0\%$ von konvulsiven Anfällen im Vergleich zu Baseline.
- Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline.
- Veränderung der Häufigkeit von Anfällen gesamt (Durchschnitt pro 28 Tage) während des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline.

Die weiteren Auswertungen zum Endpunkt epileptische Anfälle, wie die Subtypen von Anfällen, werden als nicht bewertungsrelevant eingestuft, da sie bereits durch die genannten Operationalisierungen erfasst und abgedeckt sind.

Status epilepticus

Der Endpunkt Status epilepticus wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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 IVRS. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Person erfolgen.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunkts erfolgte täglich von Screening (Studienvisite 1) bis Studienvisite 9 mittels IVRS.
- Auswertung:
In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der jeweiligen Studie.

Bewertung

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.

Patientenrelevanz:

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, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Erfassung von Anfällen erfolgte standardisiert mittels 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.

Globaler Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)

Der Endpunkt Globaler Eindruck der Veränderung wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Mittels Caregiver Global Impression of Change (CGIC) bzw. Subject Global Impression of Change (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 Gesamtzustands der behandelten Person mittels einer 7-Punkte Skala im Vergleich zu Studienbeginn durch:

- Die betreuende Person (CGIC), entspricht einer Fremdeinschätzung und/oder
- die behandelte Person selbst (SGIC), entspricht einer Selbsteinschätzung.

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.

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.

Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse berücksichtigte ausschließlich den CGIC.

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).

- Erhebungszeitpunkte:
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.
- Auswertung:
In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der jeweiligen Studie.

Bewertung

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.

Eine Auswertung der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Allgemeinzustandes (leicht verbessert, stark verbessert oder sehr stark verbessert) wurde vom pU post hoc vorgenommen.

Patientenrelevanz:

Die Einschätzung der Patientin / des Patienten zur Veränderung ihres/seines Gesundheitszustands wird als patientenrelevant bewertet.

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.

Validität:

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 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.

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.

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 bzw. SGIC als adäquat und relevant für die Nutzenbewertung erachtet.

Veränderung der Anfallsdauer (CGICSD / SGICSD)

Der Endpunkt Veränderung der Anfallsdauer wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht dargestellt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Dauer der Anfälle wurde mittels Caregiver- und Subject Global Impression of Change in Seizure Duration (CGICSD / 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 Studienvsiste 2 (Tag 1) eine kurze schriftliche Einschätzung zur durchschnittlichen Dauer der Anfälle als Gedankenstütze für spätere Studienvsiten verfassen. In den darauffolgenden Studienvsiten 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:

- Die betreuende Person (CGICSD), entspricht einer Fremdeinschätzung und/oder
- die behandelte Person selbst (SGICSD), entspricht einer Selbsteinschätzung.

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. Die Auswertung basiert entweder auf der Betreuer- oder der Patienten-Version, falls nur eine Version ausgefüllt wurde. Falls sowohl Betreuer- als auch Patienten-Version ausgefüllt wurden, wurde die Betreuer-Version berücksichtigt. In die Analyse eines jeden Anfallstyps wurden nur Personen eingeschlossen, die mindesten einen Anfall des jeweiligen Typs in der Baselineperiode erlitten hatten.

- Erhebungszeitpunkte:
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.
- Auswertung:
Für jeden Anfallstyp wurden nur Testpersonen in die Analyse eingeschlossen, die mindesten einen Anfall des jeweiligen Typs zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie berichtet haben. In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Zusätzliche Auswertung erfolgten post hoc für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1414 und GWEP1423.

Bewertung

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 vorgesehen 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.

Patientenrelevanz:

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“.

Validität:

Mit dem CGICSD und dem SGICSD wurde der Gesamteindruck zur Veränderung der durchschnittlichen Dauer der Anfälle ermittelt. Dazu wurde am Ende der Behandlung (Studienvisite 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.

Die kumulierte, subjektive Bewertung der Dauer eines Anfallstyps lässt keine direkte Schlussfolgerung auf die Häufigkeit und Schwere von epileptischen Anfällen 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. Zuletzt gehen in die Auswertung für die Bewertung der Veränderung der Anfallsdauer des jeweiligen Anfallstyps nur Personen in die Analyse ein, die diesen Anfallstyp während der Baselineperiode auch erlitten hatten. Die Anzahl der Personen in der Analyse liegt teilweise erheblich unter der der Teilpopulation „FI-konform“.

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.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Der Endpunkt epilepsiebedingte Hospitalisierungen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:*Beschreibung*

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 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) dokumentiert.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu jeder Studienvisite ab Visite 2 (Tag 1) über den gesamten Studienzeitraum (einschließlich Sicherheits-Follow-up).
- Auswertung:
In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Zusätzliche Auswertungen erfolgten post hoc für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1414 und GWEP1423.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

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“.

Validität:

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.

Schlafstörungen (0-10 NRS)

Der Endpunkt Schlafstörungen wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Validität und Unklarheiten in der Operationalisierung des Endpunktes nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung erfolgte während Studienvisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8.
- Auswertung:
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.

Bewertung

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.

Patientenrelevanz:

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“.

Validität:

Die Schlafstörung-NRS ist ein 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 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.

Aufgrund unzureichender Validität und Unklarheiten in der Operationalisierung des Endpunktes wird dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Der Endpunkt Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Validität und Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Tagesschläfrigkeit wurde mittels ESS erhoben. Die ESS ist ein Fragebogen entwickelt zur Selbsteinschätzung der Tagesschläfrigkeit.

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 eine 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.

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.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde zu Baseline (Tag 1), Visite 3, 4, 6 und 8 (Behandlungsende) erhoben.
- Auswertung:
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.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. In den Studienunterlagen befinden sich widersprüchliche Informationen zur Erhebung der ESS. Im SAP ist allgemein die Beantwortung durch den Betreuer genannt, wohingegen im Studienprotokoll eine Beantwortung durch die betreuende Person nur bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren erfolgen konnte. Ab 18 Jahren war ein Selbstbericht vorgesehen, sofern die Testpersonen in der Lage dazu waren.

Patientenrelevanz:

Der pU bewertet den Endpunkt in seinem Nutzendossier zu Cannabidiol als nicht relevant. 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.

Validität:

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 [19,20]. 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. Zudem bestehen Unklarheiten bei der Erhebung der ESS. Problematisch wird bei dem vorliegenden Endpunkt die Fremdeinschätzung gesehen, die trotz widersprüchlicher Informationen zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten vorliegt. Es erscheint fraglich, wie sensitiv eine Beurteilung der Tagesschläfrigkeit durch die betreuende Person erfolgen kann. Die Endpunkterhebung wird insgesamt als nicht valide angesehen, weshalb der Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt wird.

Vineland II

Der Endpunkt „Adaptives Verhalten mittels Vineland II“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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 die

Schwierigkeiten haben andere Testsituationen zu bestehen. Dabei erfolgt die Beurteilung des adaptiven Verhaltens durch die jeweilige betreuende Person. Es existieren verschiedene Versionen des Instruments. Die vorliegende Betreuerversion umfasst 5 Domänen, die wiederum 2 bis 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:

Adaptive Verhaltensdomänen

- Kommunikation (99 Items)
 - Rezeptiv (≥ 0 Jahre)
 - Expressiv (≥ 0 Jahre)
 - Geschriebene Sprache (≥ 3 Jahre)
- Fähigkeiten des alltäglichen Lebens (109 Items)
 - Persönlich (≥ 0 Jahre)
 - Häuslich (≥ 1 Jahre)
 - Gemeinschaft (≥ 1 Jahre)
- Soziale Fähigkeiten (99 Items)
 - Zwischenmenschliche Beziehungen (≥ 0 Jahre)
 - Spielen und Freizeit (≥ 0 Jahre)
 - Bewältigungsstrategien (≥ 1 Jahre)
- Motorische Fähigkeiten (76 Items)
 - Grobmotorik (≥ 0 bis < 7 Jahre)
 - Feinmotorik (≥ 0 bis < 7 Jahre)

Maladaptives Verhalten

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

Die Antwortoptionen entsprechen einer Häufigkeitsabfrage des jeweiligen Items und reichen von 2 (= üblicherweise), 1 (= manchmal), 0 (= niemals) bis DK (= weiß nicht). Bei einigen Items existiert als weitere Antwortoption N/O (= nicht möglich), sofern bislang keine entsprechende Situation aufgetreten ist. Beispielsweise die Arbeitsleistung, sofern die betroffene Person nicht arbeitstätig ist. In der Domäne „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 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 3 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 verhaltenskritische 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 ≥ 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 ≥ 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.

Tabelle 9: Adaptive Level nach v-Skalenwert und Standardwert für den Vineland II

Adaptives Level	v-Skalenwert für Subdomänen und Index für maladaptives Verhalten	Standardwert für Domäne und zusammengefasstes adaptives Verhalten
Domänen adaptives Verhalten		
gering	1–9	20–70
mittelmäßig gering	10–12	71–85
adäquat	13–17	86–114
mittelmäßig hoch	18–20	115–129
hoch	21–24	130–160
Maladaptives Verhalten		
klinisch signifikant	21–24	
erhöht	18–20	
durchschnittlich	1–17	

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung erfolgte zu Studiervisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8.
- Auswertung:
In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1414 und GWEP1423.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Der pU ordnet den Endpunkt weiterhin der Kategorie Lebensqualität zu. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Da der Vineland-II ein Instrument zur Erfassung des adaptiven Verhaltens ist und Entwicklungsstörungen zur Krankheitssymptomatik des LGS gehören, wird der Endpunkt der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Patientenrelevanz:

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 Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

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 [31]. 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 [1,5,22,23,24].

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 Krankheitssymptomatik, zum anderen, weil davon auszugehen ist, dass die betreuende Person den Studienteilnehmenden täglich betreut und dessen Funktionalität entsprechend gut einschätzen kann. Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die Nutzenbewertung von Cannabidiol herangezogen.

Kognitive Funktion (CAB)

Der Endpunkt Kognitive Funktion anhand der CAB wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht dargestellt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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 wurde eine Unterteilung getroffen in Tests mit oder an den Patientinnen und Patienten und solchen, die über eine Einschätzung der Eltern erfolgen:

Patientenbezogene Tests

- Intelligenz:
 - WPPSI-4–T-Score: Rezeptiver Wortschatz, Matrix Reasoning, Fehlersuche
 - WASI-2-T-Score: Wortschatz, Matrix Reasoning
 - WISC-4 und WAIS-4: Coding Scaled Score, Digit Span (vorwärts, rückwärts, am längsten vorwärts, am längsten rückwärts)
- Aufmerksamkeit, Exekutiv:
 - Skalenwerte des D-KEFS
- Sprache:
 - Expressive One-Word Picture Vocabulary Test, 4th Edition
 - NEPSY-2-Wortbildung
- Visuell-räumlich:
 - Developmental Test of Visual Motor Integration-6
- Geschicklichkeit:
 - Purdue Steckbrett (dominierende Hand, nicht-dominante Hand und beide Hände)

Betreuerbezogene Tests

- Exekutiv: Behavior Rating Inventory of Executive Function
- Aufmerksamkeit: ADHD Checklist
- Stimmung/Angst: BASC-2
- Zusätzlich: Freifeld für Verhaltensbericht

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 psychometrisch erfahrenes Personal vorgenommen werden soll, wird der Test nur in ausgewählten Studienzentren mit entsprechender Expertise bei der Durchführung kognitiver Tests eingesetzt.

- Erhebungszeitpunkte:
Die CAB wurde zu Studiervisite 2 und Studiervisite 8 bzw. bei Studienabbruch erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertungspopulation ist nicht spezifiziert. Lediglich eine Zusammenfassung je Studienarm war geplant.

Bewertung

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. wie vielen 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 eine Person oder auch keine Personen vor.

Patientenrelevanz:

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“.

Kognitive Funktion bzw. die mit dem Krankheitsbild LGS verbundenen Einschränkungen dieser kognitiven Funktion werden als patientenrelevant erachtet.

Validität:

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.

Aufgrund der unklaren Operationalisierung und der fraglichen Validität wird die kognitive Funktion gemessen mittels CAB nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)

Der Endpunkt Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der Quality of Life in Childhood Epilepsy (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:

- Körperliche Aktivitäten
 - körperlichen Einschränkungen (10 Items)
 - Energie/Fatigue (2 Items)
- Wohlbefinden
 - Depression (4 Items)
 - Angst (6 Items)
 - Kontrolle/Hilflosigkeit (4 Items)
 - Selbstvertrauen (5 Items)
- Kognition
 - Aufmerksamkeit (5 Items)
 - Erinnerungsvermögen (6 Items)
 - Sprache (8 Items)
 - sonstige kognitive Fähigkeiten (3 Items)
- Soziale Aktivitäten
 - Interaktion (3 Items)
 - soziale Aktivitäten (3 Items) *
 - Stigma (1 Item)
- Verhalten (15 Items)
- allgemeine Gesundheit (generische Subskala mit 1 Item) *
- Lebensqualität (1 Item) *

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.

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.

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.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu Baseline und zu Studiervisite 8 (Behandlungsende).
- Auswertung:
In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der jeweiligen Studie.

Bewertung

Die Operationalisierung des QOLCE ist nachvollziehbar. 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.

Patientenrelevanz:

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

Validität:

Der QOLCE ist ein Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren mit Epilepsie. Der Fragebogen besteht aus 77 Items in 5 Domänen und 16 Subskalen. 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 [28]. 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 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 2 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 Anfallsschwere 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 [27].

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 [26]. 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 nach 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 [29].

Neben der dargelegten australischen Validierung des QOLCE liegt auch eine Validierungsstudie für eine US-amerikanische Patientenpopulation vor [30]. 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 Ätiologie 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, weshalb für die Nutzenbewertung sowohl die Ergebnisse für die einzelnen Subskalen als auch der Gesamtwert dargestellt wird [28].

Lebensqualität bei Epilepsie (QOLIE-31-P)

Der Endpunkt Lebensqualität erhoben anhand des Fragebogens Quality of Life in Epilepsy – Problems (QOLIE-31-P) wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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:

- Energie/Müdigkeit (5 Items)
- Stimmung (6 Items)
- Tägliche Aktivitäten (6 Items)
- Kognition (7 Items)
- Medikationseffekte (4 Items)
- Angst vor Anfällen (6 Items)
- Allgemeine Lebensqualität (3 Items)
- Gesundheitsstatus (1 Item)

Ein Item aus jeder Subskala, abgesehen von „Gesundheitsstatus“, fordert die Befragten auf, die Belastung der jeweiligen Subskala in Bezug auf ihre Gesamtsituation zu bewerten.

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.

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.

Die Antwortoption für die Abfrage zum Gesundheitszustand entspricht einer visuellen Analogskala mit 100 Punkten.

Sollte eine Person nicht in der Lage sein den Fragebogen selbstständig auszufüllen, bestand die Möglichkeit, dass die betreuende Person unterstützt.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu Baseline und zu Studiervisite 8 (Behandlungsende).
- Auswertung:
In beiden Studien wurden Auswertungen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Eine zusätzliche Auswertung erfolgte für die FI-konforme Teilpopulation der jeweiligen Studie.

Bewertung

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 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.

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.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt Lebensqualität mittels QOLIE-31-P 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“.

Validität:

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 diente 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 [21] wie auch vom pU angeführt, nicht sinnvoll.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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 (SOC) und Preferred Terms (PT) berichtet:

- UE
- SUE
- UE nach Schweregrad
- UE, die zum Tode führen
- UE, die zum Therapieabbruch führen

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 erfasst. Nicht die chirurgische bzw. studienbedingte Prozedur, 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

Alle UE wurden in beiden Studien als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst und mit Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 17.1) codiert.

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.

Als SUE wurden für beide Studien UE definiert, die

- zum Tode führten,
- lebensgefährdend waren,
- zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Beeinträchtigung führten,
- zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten,
- als medizinisch bedeutsam durch das ärztliche Prüfpersonal angesehen wurden¹⁾.

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

UE vom besonderen Interesse

- Drogenentzug (gemäß SAP)
- Drogenmissbrauch und Abhängigkeit (gemäß SAP)

Schweregrad von UE

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.

- Erhebungszeitpunkte:
Ab Studienvisite 1 (Screening, 28 Tage vor Baseline) über den gesamten Studienzeitraum (bis Studienvisite 10, d. h. 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis). TEAE werden ab Randomisierung berichtet; die Analyse erfolgte ab Behandlungsbeginn.
- Auswertung:
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.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar.

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.

In beiden Studien wurden als UE von besonderem Interesse Verschlechterung von Anfällen und Änderung im Muster von Anfällen definiert. Diese wurden durch das Data Safety Monitoring Committee im Rahmen der Untersuchung der Sicherheitsdaten evaluiert. Unklar bleibt, ob Systemorganklassen- und Preferred-Terms bzw. alternative Erhebungsformen verwendet wurden.

Patientenrelevanz:

UE werden als patientenrelevant erachtet. Entsprechend § 2 Satz 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“.

Validität:

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.

Suizidalität (C-SSRS)

Der Endpunkt Suizidalität anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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 Vertretung¹ 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.

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 ≥ 19 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 eingesetzte Version nicht eindeutig hervor. Ferner liegen keine Angaben dazu vor, wie sich die C-SSRS für Kinder von der Version für Erwachsene unterscheidet.

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.

Der Fragebogen besteht aus den folgenden Kategorien:

Suizidgedanken

- Ich wünschte, ich wäre tot
- Unspezifische aktive Suizidgedanken
- Aktive Suizidgedanken mit allen Möglichkeiten (kein Plan) ohne Handlungsabsicht
- Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan
- Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht

Intensität der Gedanken: Angabe des schlimmsten Gedankens und wie häufig diese Gedanken auftraten

Suizidales Verhalten (Ja-/Nein-Antworten; teilweise Abfrage zur Anzahl der Versuche)

- Aktueller Versuch
- Unterbrochener Versuch
- Gescheiterter Versuch
- vorbereitendes Handeln oder Verhalten
- Suizidales Verhalten; in den Studienvisiten nach Baseline wird ein weiteres Item abgefragt
- Vollendeter Suizid; .

¹ 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.

Bewertet werden die Kategorien jegliche Suizidalität² sowie jegliche Suizidgedanken und jegliches suizidales Verhalten.

Für die Bewertung werden zusätzlich alle Patientinnen und Patienten erfasst, bei denen nach Beginn der Behandlungsphase folgendes eintrat:

- Selbstmord
- Auftreten von Suizidgedanken³
- Verschlechterung der Suizidgedanken⁴
- Auftreten von suizidalem Verhalten⁵

Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung für die Kategorien Suizidgedanken und suizidales Verhalten pro abgefragtem Item.

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.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung der C-SSRS erfolgte während Studienvisite 1 (Screening), 2, 3, 4, 6, 8, und 9.
- Auswertung:
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.

Bewertung

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.

Bewertet werden die Kategorien jegliche Suizidalität sowie Suizidgedanken und suizidales Verhalten; vollständige Suizidalität, Auftreten von Suizidgedanken, Verschlechterung der Suizidgedanken und Auftreten von suizidalem Verhalten. 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.

Patientenrelevanz:

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

² Suizidalität ist definiert als Auftreten von mindestens einem Selbstmordverhalten oder Selbstmordgedanken.

³ 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.

⁴ Die Verschlechterung der Suizidgedanken ist definiert als Verschlechterung des schwersten Suizidgedankens zu Baseline.

⁵ 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.

Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Validität und Reliabilität der C-SSRS wurden in 3 multizentrischen Studien untersucht [25]: Jugendliche / junge Erwachsene nach Suizidversuch (N = 124), Jugendliche / junge Erwachsene mit Depressionen (N = 312) und erwachsenen Personen, 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.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in den Studien GWEP1414 und GWEP1423

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

¹⁾ Studienvisite 1 entspricht der Screeningvisite.

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

³⁾ 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.

⁴⁾ Studienvisite 10: Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Open-Label-Extensionsstudie teilgenommen haben oder die die Therapie abgebrochen haben; kann telefonisch durchgeführt werden.

⁵⁾ Im Rahmen der UE erfasst.

⁶⁾ Epileptische Anfälle und dem entsprechend auch der Status epilepticus wurden täglich mittels IVRS erhoben bis zum Ende des Ausschleichens der Studienmedikation (Studienvisite 9).

⁷⁾ 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; IVRS: Interactive Voice Response System; 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. September 2016; Studie GWEP1423: 24. Juni 2016). Das Datum des ursprünglichen SAP der Studie GWEP1423 ist unbekannt.

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.

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 11: 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
ITT	225 ¹⁾	73	76	76
PP	201 ²⁾	63	65	73
Sicherheit	225 ³⁾	67	82	76

¹⁾ 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.

²⁾ 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.

³⁾ 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 12: 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
ITT-Population FI-konform ¹⁾	110	37	36	37
PP FI-konform	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Sicherheitspopula- tion FI-konform	110	35 ²⁾	38 ²⁾	37

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

²⁾ Personenzahl 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; ITT: Intention-to-Treat; PP: Per Protokoll.

Tabelle 13: Analysepopulationen Studie GWEP1423

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

¹⁾ 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 14: Analysepopulationen Studie GWEP1423, FI-konforme Zulassungspopulation

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

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

²⁾ Personenzahl 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; ITT: Intention-to-Treat; PP: Per Protokoll.

Statistische Analysen

GWEP1414 und GWEP1423

Die ITT-Population diente als primäres Analyseset. In der Studie GWEP1414 werden für jeden Endpunkt 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 ordinaler 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 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. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

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 Studienvisite 8 (Behandlungsende) und von Baseline zur letzten Studienvisite (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 Studienvisite 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, Cannabidiol 20 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 – 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.

Post hoc definierte Endpunkte

Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall

Anzahl der zusammenhängenden Tage ohne jegliche Anfälle. Darstellung der medianen Veränderung gegenüber Baseline in jeder Behandlungsgruppe und die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Die Auswertung erfolgt gemäß Modul 4 mittels Wilcoxon-Rangsummentest.

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 (beide Studien)

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“ wurden 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 erfolgt. Falls mehr als 8 Subskalenwerte fehlen, erfolgt keine Imputation und der Gesamtscore wird nicht berechnet.

Versionen des SAP

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 GWEP1423: Amendment vom 20. Juni 2016

- 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: convulsive und nicht-convulsive 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.

Metaanalysen

Der pU führt post hoc eine meta-analytische Zusammenfassung der Studie GWEP1414 mit dem 20 mg/kg/Tag-Cannabidiol- und dem Placebo-Arm der Studie GWEP1423 durch.

Dabei wurden, gemäß Angaben im Modul 4 des Nutzendossiers, Metaanalysen mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Da weniger als 5 Studien vorlagen, wurde auf den Einsatz der Hartung-Knapp-Methode zur Adjustierung der Teststatistiken und Konfidenzintervalle verzichtet.

Die Heterogenität wurde mit Hilfe von Cochran's Q bewertet und der p-Wert zum Signifikanz-Niveau 0,05 interpretiert. Entsprechend wurden Metaanalysen mit Heterogenitäts-p-Wert > 0,05 für die weitere Analyse als verwendbar betrachtet. Heterogenitäts-p-Werte $\leq 0,05$ wurden hingegen als Hinweis auf Heterogenität eingestuft, womit die Validität der entsprechenden Metaanalysen nicht mehr gegeben war.

Die Berechnung erfolgte mit dem Programm R (Version 3.3.3).

Metaanalysen für unerwünschte Ereignisse wurden dargestellt, wenn in mindestens einer Gruppe

- mindestens 10 % der Personen ein UE hatten für „jegliche UE“
- mindestens 5 % der Personen einen UE für „schwere UE“
- mindestens 5 % der Personen einen UE für „SUE“

Für UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden keine Metaanalysen berechnet, da die Darstellung rein deskriptiv erfolgt.

Zu den im M4 dargestellten Metaanalysen wurden keine p-Werte berichtet.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 15: Verzerrungspotential der Studien GWEP1414 und GWEP1423

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
GWEP1414	ja	ja	ja	ja	nein	ja ¹⁾	unklar
GWEP1423	ja	ja	ja	ja	nein	ja ²⁾³⁾	unklar

¹⁾ 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. Daraus können Imbalancen in den Baselinecharakteristika resultieren, wie z. B. Unterschiede in den Anfallshäufigkeiten konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline.

²⁾ 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. Daraus können Imbalancen in den Baselinecharakteristika resultieren, wie z. B. Unterschiede in den Anfallshäufigkeiten konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline.

³⁾ In der Studie GWEP1423 brachen im Interventionsarm 8 Testpersonen (20 %) die Therapie ab, verglichen mit keiner Person aus der Kontrollgruppe

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie GWEP1414 und GWEP1423

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Studie GWEP1414					
Mortalität					
Mortalität	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	niedrig
Morbidität					
<u>Epileptische Anfälle</u>					
• Konvulsive Anfälle	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾³⁾	nein	unklar
• Nicht-konvulsive Anfälle	ja	nein ¹⁾⁴⁾	ja ²⁾	nein	hoch
• Anfälle gesamt	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾	nein	unklar
• Konsekutive Tage ohne Anfälle	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾⁵⁾	unklar ⁶⁾	hoch
Status epilepticus	ja	unklar ¹⁾	unklar ⁷⁾	nein	unklar
Globaler Betreuer-/Patienten-Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)	ja	unklar ¹⁾	ja ⁸⁾	unklar ⁹⁾	hoch
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	unklar
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)	ja	nein ¹⁾¹⁰⁾	nein	nein	hoch
Lebensqualität					
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE)	ja	nein ¹⁾¹¹⁾	ja ¹²⁾	nein	hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	unklar
Suizidalität (mittels C-SSRS)	ja	nein ¹⁾¹³⁾	nein	nein	unklar
Studie GWEP1423					
Mortalität					
Mortalität	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	niedrig
Morbidität					
<u>Epileptische Anfälle</u>					
• Konvulsive Anfälle	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾³⁾	nein	unklar
• Nicht-konvulsive Anfälle	ja	nein ¹⁾⁴⁾	ja ²⁾	nein	hoch
• Anfälle gesamt	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾	nein	unklar
• Konsekutive Tage ohne Anfälle	ja	unklar ¹⁾	ja ²⁾⁵⁾	unklar ⁶⁾	hoch
Status epilepticus	ja	unklar ¹⁾	unklar ⁷⁾	nein	unklar
Globaler Betreuer-/Patienten-Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)	ja	unklar ¹⁾	ja ⁸⁾	unklar ⁹⁾	hoch
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	unklar

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)	ja	nein ¹⁾¹⁰⁾	nein	nein	hoch
Lebensqualität					
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE)	ja	nein ¹⁾¹¹⁾	ja ¹²⁾	nein	hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	ja	unklar ¹⁾	nein	nein	unklar
Suizidalität (mittels C-SSRS)	ja	nein ¹⁾¹³⁾	nein	nein	unklar

¹⁾ Umsetzung des ITT-Prinzips in der FI-konformen Teilpopulation ist nicht einschätzbar. Keine Angaben zum Umgang mit Therapieabbruchern und Protokollverletzungen in der zulassungsrelevanten Teilpopulation.

²⁾ 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.

³⁾ Responderanalysen mit einer Verschlechterung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle waren a priori geplant, wurden jedoch nicht für die FI-konforme Teilpopulation präsentiert.

⁴⁾ Für die Analyse wurden mit denjenigen Personen, für die mindestens ein nicht-konvulsiver Anfall während der Baseline-Periode berichtet wurde, nur ein Teil der FI-konformen Population berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keinen nicht-konvulsiven Anfall aufwiesen, während der Studie jedoch einen entsprechenden Anfall erlitten, wurden nicht berücksichtigt. Aufgrund der bedeutenden Unterschiede in den Anteilen der Patientenpopulation der Studien GWEP1414 und GWEP1423 (zwischen 57 % und 86 %), die nicht-konvulsive Anfälle erlitten haben, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

⁵⁾ Post hoc definierter Endpunkt.

⁶⁾ Es ist unklar, wie mit fehlenden Werten, hier Tage ohne Angaben im IVRS, umgegangen wurde.

⁷⁾ 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 wurde als Auswertung die Veränderung von Status epilepticus Episoden im Vergleich zu Baseline angegeben, dann jedoch ein Relatives Risiko sowie ein p-Wert auf Basis des Cochran-Mantel-Haenszel-Test präsentiert.

⁸⁾ Bei der Auswertung der Endpunkte für die Teilpopulation FI-konform (Mittelwertdifferenzen und Responderanalyse), handelt es sich um post hoc durchgeführte Analysen.

⁹⁾ Für den Endpunkt war eine Imputation mittels LOCF vorgesehen. Angaben dazu, wie hoch die Rücklaufquoten an den jeweiligen Erhebungszeitpunkten waren bzw. wie viele Werte mittels LOCF imputiert wurden, liegen nicht vor.

¹⁰⁾ In die Berechnung der Domänenwerte sowie den Gesamtwert für das adaptive Verhalten gehen deutlich weniger als 70 % der Teilpopulation FI-konform ein

¹¹⁾ Es ist unklar, für wie viele Personen der Teilpopulation FI-konform zu Beginn und zum Ende des Behandlungszeitraums überhaupt ein Fragebogen beantwortet wurde. Die Rückläufe zwischen den einzelnen Subskalen sind zum Teil stark unterschiedlich ausgeprägt. Unklar ist auch, ob Personen jeglichen Alters in die Auswertungen eingingen oder lediglich Personen < 19 Jahre. Bezogen auf die FI-konforme ITT-Population liegen die Rücklaufquoten für den QOLCE für die Mehrzahl aller Subskalen unter 70 %.

¹²⁾ In den Studien GWEP1414 und GWEP1423 sollte der Fragebogen gemäß Protokoll ausschließlich bei Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren eingesetzt werden. Entgegen dieser Vorgabe wurde der QOLCE auch für einige Personen im Alter von ≥ 19 Jahren 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.

¹³⁾ 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; IVRS: Interactive Voice Response System; LOCF: Last observation carried forward; 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 2 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 wurde. Der Anteil dieser Teilpopulation, bezeichnet als „Teilpopulation FI-konform“, liegt je nach Studienarm zu Baseline zwischen 47,4 und 50,7 % innerhalb der Populationen der Studien GWEP1414 und GWEP1423.

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. Auf Gesamtstudienebene wurden 6 Personen aus dem Behandlungsarm 10 mg/kg/Tag Cannabidiol gemäß Studienbericht fälschlicherweise über eine Dosis von 10 mg/kg/Tag hochtitriert und im Fall der Sicherheitspopulation dem Behandlungsarm 20 mg/kg/Tag zugeordnet. Innerhalb der FI-konformen Subpopulation wich die Personenzahl in der 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag Gruppe um jeweils 2 Personen von der FI-konformen ITT-Population ab.

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 3 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 Extentionsstudie GWEP1415 über, wobei der Anteil im Behandlungsarm 20 mg/kg/Tag mit 84,2 % am geringsten war.

In die Studie GWEP1423 wurden insgesamt 171 Personen im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme 20 mg/kg/Tag Cannabidiol und Placebo randomisiert. Abbrüche der Studienmedikation waren lediglich im Interventionsarm und hauptsächlich aufgrund von UE, bei 8 Testpersonen (20 %) zu verzeichnen. Ebenfalls bei 8 Personen traten relevante Protokollverletzungen auf, die nicht detaillierter definiert sind. Auch in der Studie GWEP1423 war die Behandlungs- und Beobachtungsdauer gemessen am Median und dem Interquartilsabstand (IQR) vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Alle Personen des Placeboarms traten in die Studie GWEP1415 über, wohingegen dies nur bei ca. 80 % der Interventionsgruppe der Fall war.

Tabelle 17: Allgemeine Angaben Studien GWEP1414 und GWEP1423

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾
GWEP1414			
Randomisiert, n	73	76	76

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾
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)
Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)			
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) ²⁾	1 (2,9)	4 (10,5)	1 (2,7)
Aufgrund von UE	1 (2,9)	3 (7,9)	0
Entscheidung des Arztes	0	0	0
Lost-to-Follow-up	0	0	0
Protokollverletzung	0	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	0	1 (2,6)	1 (2,7)
Andere	0	0	0
<i>Behandlungsdauer in Tagen²⁾</i>			
Median (IQR)	100 (99; 102)	99 (98; 103)	100 (98; 104)
(min; max)	(42; 106)	(19; 110)	(66; 109)
<i>Beobachtungsdauer in Tagen²⁾</i>			
Median (IQR)	100 (99; 102)	99 (98; 103)	100 (98; 106)
(min; max)	(43; 106)	(43; 138)	(95; 190)
Relevante Protokollverletzungen, n (%) ²⁾	2 (5,7)	7 (18,4)	2 (5,4)
Wechsel in die Extentionsstudie GWEP1415, n (%) ²⁾	34 (97,1)	32 (84,2)	34 (91,9)
GWEP1423			
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)
Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)			
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) ²⁾		8 (19,5)	0
Aufgrund von UE	-	5 (12,2)	0
Entscheidung des Arztes	-	0	0
Lost-to-Follow-up	-	0	0
Protokollverletzung	-	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	-	0	0
Andere	-	1 (2,4)	0
Kriterium für Abbruch erfüllt	-	2 (4,9)	0
<i>Behandlungsdauer in Tagen²⁾</i>			
Median (IQR)	-	98 (96; 99)	99 (98; 100)
(min; max)		(10; 106)	(93; 107)
<i>Beobachtungsdauer in Tagen²⁾</i>			
Median (IQR)	-	98 (96; 99)	99 (98; 100)
(min; max)		(11; 107)	(93; 107)
Relevante Protokollverletzungen, n (%) ²⁾	-	8 (19,5)	0
Wechsel in die Extentionsstudie GWEP1415, n (%) ²⁾	-	33 (80,5)	43 (100)

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

²⁾ 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.

Die Baselinecharakteristika der Studien GWEP1414 und GWEP1423 liegen ausschließlich für die Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation vor. Die Studienpopulation besteht aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zwischen 2 und 47 Jahren.

Das mediane Alter der 3 GWEP1414-Studienarme lag dabei zwischen 12,3 und 13,8 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 11 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 ist nicht bekannt.

Eine ketogene Diät wurde im Behandlungsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag bei 6 Personen umgesetzt und häufiger als im Placeboarm mit 3 Personen. Die Einnahme antiepileptischer Begleitmedikationen war ausgeglichen zwischen den Behandlungsarmen, wobei am häufigsten 3 Begleitmedikationen eingenommen wurden. Zu jeglichen Begleitmedikationen liegen keine Angaben vor. Bezüglich der medianen Anfallshäufigkeiten unterscheiden sich die Behandlungsarme teilweise deutlich. Beispielsweise traten im Behandlungsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Median mehr konvulsive Anfälle (114,0) auf im Vergleich zu Placebo (103,0), jedoch deutlich weniger nicht-konvulsive Anfälle (6,0 vs. 16,3). Noch deutlicher war der Unterschied bei den konvulsiven Anfällen zwischen der 20 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe (85,6) und Placebo (103,0) ausgeprägt. Vor Studienbeginn waren die am häufigsten auftretenden Anfallstypen, tonische Anfälle, gefolgt von atonischen und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen sowie Absenzen.

Angaben zum mittleren Alter liegen für die Studie GWEP1423 nicht vor. Das mediane Alter lag in der Cannabidiol 20 mg/kg/Tag Gruppe 2 Jahre höher im Vergleich zur Placebogruppe, wobei der Anteil der Testpersonen älter als 18 Jahre ebenfalls deutlich höher ist. Auch in Studie GWEP1423 war das Geschlechterverhältnis vergleichbar, die Mehrheit der Studienteilnehmenden kam aus den USA und war kaukasischer Abstammung. Ketogene Diät wurde im Placeboarm häufiger umgesetzt, wohingegen Vagusnerv-Stimulation (VNS) mehr im Interventionsarm erfolgte. Bezüglich der aufgetretenen Anfallstypen zeigten sich teilweise deutliche Unterschiede zwischen den Studienarmen (atonisch 46,3 % vs. 72,1 %) und auch die mediane Anzahl an konvulsiven Anfällen 76,5 im Interventionsarm deutlich unter der des Kontrollarms mit 126,9.

Tabelle 18: Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Sicherheitspopulation

Studie	Studie GWEP1414			Studie GWEP1423	
	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38	Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo N = 43
Baselinecharakteristikum					
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	14,6 (8,0) ²⁾ 13,1 (4,5; 34,1)	16,1 (10,5) ²⁾ 13,8 (2,6; 47,8)	13,0 (7,5) ²⁾ 12,3 (2,6; 43,2)	k.A. 12,7 (3,0; 38,5)	k.A. 10,7 (3,0; 45,1)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>					
2-5 Jahre	4 (11,4)	5 (13,6)	5 (13,5)	5 (12,2)	7 (16,3)
6-11 Jahre	13 (37,1)	12 (31,6)	13 (35,1)	15 (36,6)	18 (41,9)
12-17 Jahre	7 (20,0)	7 (18,4)	12 (32,4)	9 (22,0)	11 (25,6)
18-55 Jahre	11 (31,4)	14 (36,8)	7 (18,9)	12 (29,3)	7 (16,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i>					
männlich	16 (45,7)	21 (55,3)	21 (56,8)	21 (51,2)	22 (51,2)
weiblich	19 (54,3)	17 (44,7)	16 (43,2)	20 (48,8)	21 (48,8)
<i>Abstammung (genetisch) n (%)</i>					
kaukasisch/weiß	29 (82,9)	32 (84,2)	32 (86,5)	35 (85,4)	38 (88,4)
schwarz/afroamerikanisch	2 (5,7)	3 (7,9)	2 (5,4)	2 (4,9)	2 (4,7)
asiatisch	1 (2,9)	1 (2,6)	2 (5,4)	2 (4,9)	3 (7,0)
andere	3 (8,6)	2 (5,3)	1 (2,7)	2 (4,9)	0
<i>Länder, n (%)</i>					
UK	0	1 (2,6)	1 (2,7)	0	0
Spanien	1 (2,9)	4 (10,5)	3 (8,1)	0	0
USA	34 (97,1)	33 (86,8)	33 (89,2)	39 (95,1)	38 (88,4)
Polen	0	0	0	2 (4,9)	4 (9,3)
Niederlande	0	0	0	0	1 (2,3)
<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)	k.A. 140 (52,5; 190,0)	k.A. 135 (96,5; 183,0)

Studie	Studie GWEP1414			Studie GWEP1423	
	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38	Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo N = 43
Baselinecharakteristikum					
<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)	k.A. 36,4 (13,6; 98,7)	k.A. 30,5 (13,4; 93,4)
<i>Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>					
1	1 (2,9)	1 (2,6)	2 (5,4)	0	0
2	10 (28,6)	8 (21,1)	7 (18,9)	8 (19,5)	7 (16,3)
3	13 (37,1)	18 (47,4)	16 (43,2)	17 (41,5)	22 (51,2)
4	10 (28,6)	10 (26,3)	11 (29,7)	14 (34,1)	14 (32,6)
5	1 (2,9)	1 (2,6)	1 (2,7)	2 (4,9)	0
VNS	10 (28,6)	11 (28,9)	9 (24,3)	16 (39,0)	13 (30,2)
Ketogene Diät	6 (17,1)	2 (5,3)	3 (8,1)	3 (7,3)	9 (20,9)
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i> MW (SD) Median (min; max)	k.A. k.A.	k.A. k.A.	k.A. k.A.	k.A. k.A.	k.A. k.A.
<i>Anfallstypen (retrospektive Erhebung bei Screening), n (%)</i>					
Tonisch	27 (77,1)	31 (81,6)	29 (78,4)	36 (87,8)	30 (69,8)
Klonisch	2 (5,7)	1 (2,6)	1 (2,7)	3 (7,3)	5 (11,6)
Generalisiert tonisch-klonisch	16 (45,7)	15 (39,5)	14 (37,8)	21 (51,2)	27 (62,8)
Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	1 (2,9)	3 (7,9)	3 (8,1)	3 (7,3)	4 (9,3)
Atonisch	16 (45,7)	22 (57,9)	22 (59,5)	19 (46,3)	31 (72,1)
Tonisch/atonisch (nicht differenzierbar)	0	0	0	1 (2,4)	1 (2,3)
Myoklonisch	12 (34,3)	10 (26,3)	17 (45,9)	18 (43,9)	20 (46,5)
Hemiklonisch	1 (2,9)	0	0	2 (4,9)	0
Komplex partiell	5 (14,3)	13 (34,2)	11 (29,7)	10 (24,4)	6 (14,0)
Absence	14 (40,0)	18 (47,4)	19 (51,4)	23 (56,1)	20 (46,5)
Konvulsiver Status e. (> 30 Min.)	2 (5,7)	1 (2,6)	1 (2,7)	1 (2,4)	1 (2,3)

Studie	Studie GWEP1414			Studie GWEP1423	
	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38	Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 37	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo N = 43
Baselinecharakteristikum					
Nicht-convulsiver Status Ee (> 30 Min.)	1 (2,9)	2 (5,3)	2 (5,4)	1 (2,4)	1 (2,3)
Epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre)	1 (2,9)	0	1 (2,7)	1 (2,4)	2 (4,7)
Infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre)	0	1 (2,6)	1 (2,7)	0	0
Andere	1 (2,9)	1 (2,6)	3 (8,1)	1 (2,4)	1 (2,3)
<i>Anzahl der Sturzanfälle während Baselineperiode (pro 28 Tage)</i>					
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median (IQR)	87,6 (48,0; 169,0)	64,9 (33,0; 137,0)	76,3 (49,5; 112,8)	57,9 (27,0; 99,2)	83,0 (49,0; 169,0)
<i>Anzahl der Anfälle ohne Sturz während Baselineperiode (pro 28 Tage)</i>					
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median (IQR)	15,4 (0,0; 136,0)	34,6 (2,0; 130,0)	39,0 (11,4; 131,3)	61,8 (7,2; 165,0)	85,0 (17,4; 178,8)
<i>Anzahl konvulsive Anfälle während Baselineperiode (pro 28 Tage)</i>					
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median (IQR)	114,0 (56,0; 261,0)	85,6 (47,0; 137,0)	103,0 (54,3; 175,7)	76,5 (30,0; 117,8)	126,9 (64,6; 230,8)
<i>Anzahl nicht-convulsive Anfälle während Baselineperiode (pro 28 Tage)</i>					
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median (IQR)	6,0 (0,0; 90,1)	9,4 (0,0; 64,1)	16,3 (4,0; 84,0)	31,2 (3,1; 153,5)	28,0 (3,2; 140,0)

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

²⁾ Quelle: Amendment zur Erstbewertung von Cannabidiol [10].

Abkürzungen: FI: Fachinformation; IQR: Interquartilsabstand; 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. Weder bei der Studie GWEP1414 noch bei der Studie GWEP1423 traten Todesfälle in der Fachinformationskonformen Teilpopulation innerhalb des Studienzeitraums auf.

3.3 Morbidität

Epileptische Anfälle

Im Rahmen der Studien GWEP1414 und GWEP1423 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-convulsiven Anfallstypen zählen alle als myoklonisch, zählbar partiell und andere partiell bewerteten Anfälle oder Absenzen. Es liegen allgemein keine Informationen zur Vollständigkeit der Eintragungen beim IVRS 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 ebenfalls nicht vor.

Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

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

Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 45 % gegenüber Baseline, verglichen mit 27 % 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 ($p^{\circ} = 0,006$).

Unter Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 54 % (GWEP1414) bzw. 60 % (GWEP1423) gegenüber Baseline verglichen mit 27 bzw. 30 % unter Placebo. Auch für die höhere Dosierung von Cannabidiol war der Unterschied in beiden Studien statistisch signifikant zugunsten von Cannabidiol, was in einer Sensitivitätsanalyse mittels Rang-ANCOVA Bestätigung fand (GWEP1414 $p = 0,001$; GWEP1423 $p < 0,0001$). Die ungleiche Ausgangssituation der Behandlungsarme im Vergleich zu den Placeboarmen hinsichtlich der Baseline-Anfallsfrequenz ist zu berücksichtigen.

Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum¹⁾

Studie	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ²⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ⁴⁾	Baseline Median ⁵⁾ [IQR]	% Ver- änderung Median ⁶⁾ [IQR]	n/N ⁴⁾	Baseline Median ⁵⁾ [IQR]	% Ver- änderung Median ⁶⁾ [IQR]	
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1414	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
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo⁹⁾							
GWEP1414	36/36	93,0 [49,2; 138,1]	-54,2 [-80,9; -27,1]	37/37	103,0 [54,3; 175,7]	-26,5 [-39,0; -13,2]	-27,5 [-42,6; -11,6] 0,0013
GWEP1423	42/42	75,7 [30,0; 117,8]	-60,2 [-88,3; -29,8]	42/42	129,9 [64,7; 230,8]	-29,7 [-50,2; 6,3]	-34,1 [-50,2; -16,1] 0,0004
Metaanalyse							k.A.

¹⁾ Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

²⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

³⁾ Konvulsive Anfälle beinhalten tonisch-klonischen, tonischen, klonischen oder atonischen Anfälle.

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

⁵⁾ Wert bezogen auf die mediane Anfallshäufigkeit pro 28 Tage.

⁶⁾ Prozentuale Veränderung im Median zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline.

⁷⁾ Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.

⁸⁾ Wilcoxon-Rangsummentest.

⁹⁾ Keine Angaben zum Umgang mit Therapieabbruchern bzw. der Imputation fehlender Werte. In Studie GWEP1414 brachen 4 (10,5 %) der Testpersonen die Therapie mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag ab vs. 1 Person (2,7 %) im Placeboarm. In Studie GWEP1423 waren es 8 (19,5 %) vs. 0.

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 und Cannabidiol 20 mg/kg/Tag gegenüber Placebo bei der Reduktion konvulsiver Anfälle. Statistisch signifikant war der Effekt jedoch im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm ausschließlich bei einer Reduktion um $\geq 50\%$ (RR: 2,62; 95%-KI: [1,23; 5,56], $p = 0,0065$). Im Vergleich dazu konnte für die 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarme gegenüber Placebo sowohl für Reduktionen um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ jeweils ein statistisch signifikanter Effekt, bei jeweils sehr breiten Konfidenzintervallen, gezeigt werden, der sich auch in den gepoolten Ergebnissen der Metaanalyse zeigt. Weder in Interventions- noch den Kontrollarmen 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 20: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum¹⁾
(Responderanalysen Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% und Anstieg $> 0\%$)

Häufigkeit konvulsiver Anfälle Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 37	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36 / N = 42 ²⁾	Placebo N = 37 / N°=°42 ²⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$					
GWEP1414	27 (73,0)	28 (77,8)	20 (54,1)	1,35 [0,95; 1,93] ⁵⁾ 0,0529	1,44 [1,02; 2,03] ⁵⁾ 0,0319
GWEP1423	-	32 (76,2)	22 (52,4)	-	1,45 [1,04; 2,02] 0,0171
Metaanalyse					1,44 [1,14; 1,83] ⁶⁾ k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$					
GWEP1414	18 (48,7)	20 (55,6)	7 (18,9)	2,62 [1,23; 5,56] 0,0065	2,99 [1,42; 6,29] 0,0023
GWEP1423	-	23 (54,8)	11 (26,2)	-	2,10 [1,20; 3,68] 0,0026
Metaanalyse					2,39 [1,53; 3,73] ⁶⁾ k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$					
GWEP1414	5 (13,5)	10 (27,8)	1 (2,7)	5,00 [0,61; 40,75] ⁵⁾ 0,1268	10,28 [1,39; 76,23] ⁵⁾ 0,0064
GWEP1423	-	12 (28,6)	2 (4,8)	-	6,00 [1,43; 25,19] ⁵⁾ 0,0005
Metaanalyse					7,20 [2,24; 23,12] ⁶⁾ k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle 100%					
GWEP1414	0	0	0	n.b.	n.b.
GWEP1423	-	0	0	-	n.b.
Steigerung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $>0\%$					
GWEP1414	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1423	-	k.A.	k.A.	-	k.A.

¹⁾ Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

²⁾ Anzahl der Personen in der FI-konformen ITT-Population der Studie GWEP1414: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36, Placebo N = 37; GWEP1423: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 42, Placebo = 42

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

⁴⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁵⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

⁶⁾ Metaanalyse wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Ausschließlich Modell mit zufälligen Effekt in M4 dargestellt [13]. P-Wert nicht angegeben.

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

Veränderung in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Veränderungen in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle wurden in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 sowohl als Prozentwert im Vergleich zu Baseline, als auch anhand von

Responderanalysen bei Personen mit einer Reduktion/Erhöhung der Anfallsfrequenz, gemessen. Für die FI-konforme ITT-Population liegen lediglich Daten für die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline-Periode vor.

Gemäß Tabelle 21 basiert die Analyse nicht auf der gesamten FI-konformen ITT-Population. Lediglich Personen, die während der Baselineperiode mindestens einen nicht-convulsiven Anfall erlitten hatten, gingen in die Auswertung ein. Für den Vergleich Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo der Studie GWEP1414 bestand diese Bezugspopulation lediglich aus 57 bzw. 86 % der FI-konformen Subpopulation. Für die Vergleiche Cannabidiol 20 mg/kg/Tag lag der Anteil in den jeweiligen Behandlungsarmen zwischen 72 % und 86 %. Bei allen Vergleichen zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle gemessen an der Differenz der Mediane zugunsten von Cannabidiol gegenüber Placebo. Die ungleiche Ausgangssituation der Behandlungsarme in Studie GWEP1414 im Vergleich zum Placeboarm hinsichtlich der Baseline-Anfallsfrequenz ist zu berücksichtigen.

Statistische Signifikanz zeigte sich auch bei den Sensitivitätsanalysen mittels Rang-ANCOVA für die Vergleiche Cannabidiol 20 mg/kg/Tag versus Placebo (GWEP1414 $p^{\circ}=0,0036$ und GWEP1423 $p = 0,0027$). Dagegen konnte die statistische Signifikanz im Vergleich von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag nicht bestätigt werden ($p = 0,0878$).

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum¹⁾

Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle ²⁾ Studie	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ³⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ⁴⁾	Baseline Median ⁵⁾ [IQR]	% Veränderung Median ⁶⁾ [IQR]	n/N ⁴⁾	Baseline Median ⁵⁾ [IQR]	% Veränderung Median ⁶⁾ [IQR]	Differenz der Mediane ⁷⁾ [95%-KI] p-Wert ⁸⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1414	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]	-32,6 [-59,9; -1,2] 0,039
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo⁹⁾							
GWEP1414	26/36	52,0 [8,4; 134,1]	-88,2 [-97,2; -51,6]	32/37	27,4 [8,9; 92,9]	-30,4 [-75,4; 1,4]	-40,4 [-66,7; -8,7] 0,005
GWEP1423	35/42	62,0 [7,2; 165,0]	-63,3 [-94,1; -39,9]	32/42	58,5 [17,7; 156,1]	-20,6 [-70,1; 15,1]	-38,1 [-63,1; -10,6] 0,0035
Metaanalyse							k.A.

¹⁾ Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

²⁾ Nicht-convulsive Anfälle beinhalten alle myoklonisch, zählbar partiell und andere partiell bewerteten Anfälle oder Absenzen.

³⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

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

⁵⁾ Wert bezogen auf die mediane Anfallshäufigkeit pro 28 Tage.

⁶⁾ Prozentuale Veränderung im Median zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline.

⁷⁾ Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.

⁸⁾ Wilcoxon-Rangsummentest.

⁹⁾ Keine Angaben zum Umgang mit Therapieabbruchern bzw. der Imputation fehlender Werte. In Studie GWEP1414 brachen 4 (10,5 %) der Testpersonen die Therapie mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag ab vs. 1 Person (2,7 %) im Placeboarm. In Studie GWEP1423 waren es 8 (19,5 %) vs. 0

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

Veränderung in der Häufigkeit der Anfälle gesamt.

Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit der Anfälle gesamt im Median um 46 % gegenüber Baseline, verglichen mit 26 % 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 ($p^{\circ} = 0,0028$).

Unter Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit der Anfälle gesamt im Median um 59 bzw. 57 % gegenüber Baseline verglichen mit 26 bzw. 19 % unter Placebo. Auch für die höhere Dosierung von Cannabidiol war der Unterschied in beiden Studien statistisch signifikant zugunsten von Cannabidiol, was in einer Sensitivitätsanalyse mittels Rang-ANCOVA Bestätigung fand (GWEP1414 $p^{\circ} < 0,0001$; GWEP1423 $p < 0,0001$). Die ungleiche Ausgangssituation der Behandlungsarme in Studie GWEP1423 hinsichtlich der Baseline-Anfallsfrequenz ist zu berücksichtigen.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt „Häufigkeit der Anfälle gesamt“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum¹⁾

Häufigkeit der Anfälle gesamt ²⁾ Studie	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ³⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ⁴⁾	Baseline Median ⁵⁾ [IQR]	% Ver- änderung Median ⁶⁾ [IQR]	n/N ⁴⁾	Baseline Median ⁵⁾ [IQR]	% Ver- änderung Median ⁶⁾ [IQR]	Differenz der Mediane ⁷⁾ [95%-KI] p-Wert ⁸⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1414	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
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo⁹⁾							
GWEP1414	36/36	139,3 [77,2; 269,3]	-58,5 [-80,9; -34,3]	37/37	138,1 [86,0; 270,0]	-26,4 [-42,4; -2,9]	-33,2 [-47,0; -18,1] 0,0001
GWEP1423	42/42	126,2 [69,5; 337,6]	-57,1 [-83,5; -30,9]	42/42	187,1 [107,6; 446,2]	-19,2 [-47,3; 2,0]	-36,4 [-51,8; -20,2] <0,0001
Metaanalyse							k.A.

¹⁾ Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

²⁾ Die Gesamtzahl aller Anfälle war definiert als die Summe von Sturzanfällen und Anfällen ohne Sturz.

³⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

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

⁵⁾ Wert bezogen auf die mediane Anfallshäufigkeit pro 28 Tage.

⁶⁾ Prozentuale Veränderung im Median zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline.

⁷⁾ Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.

⁸⁾ Wilcoxon-Rangsummentest.

⁹⁾ Keine Angaben zum Umgang mit Therapieabbruchern bzw. der Imputation fehlender Werte. In Studie GWEP1414 brachen 4 (10,5 %) der Testpersonen die Therapie mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag ab vs. 1 Person (2,7 %) im Placeboarm. In Studie GWEP1423 waren es 8 (19,5 %) vs. 0.

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

Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle

Im Fall der längsten Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle handelt es sich um eine post hoc durchgeführte Analyse von Anfällen.

Angaben zur längsten Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle während der Baseline-Periode liegen nicht vor. Der Umgang mit fehlenden Werten im Anfalls-Tagebuch oder mit Therapieabbruchern ist unklar.

Unter 10 mg/kg/Tag Cannabidiol (Studie GWEP1414) zeigte sich gemäß Tabelle 23 im Median eine um 3 Tage längere anfallsfreie Zeit im Vergleich zu Placebo Hodges-Lehmann. Dieser Effekt war statistisch signifikant. Auch in den 20 mg/kg/Tag Vergleichen gegenüber Placebo zeigten sich diese statistisch signifikanten Unterschiede in der Differenz der Mediane zugunsten der Interventionsarme.

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt „Konsekutive Tage ohne Anfall“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum¹⁾

Konsekutive Tage ohne Anfall Studie	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag ²⁾			Placebo ²⁾³⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N	Baseline Median [IQR]	Behandlung speriode Median ⁴⁾ [IQR]	n/N	Baseline Median [IQR]	Behandlung speriode Median ⁴⁾ [IQR]	Differenz der Mediane ⁵⁾ [95%-KI] p-Wert ⁶⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1414	37/37	k.A.	6,0 [2,0; 8,0]	37/37	k.A.	1,0 [0,0; 4,0]	3,0 [2,0; 5,0] 0,0001
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo⁷⁾							
GWEP1414	36/36	k.A.	6,5 [2,5; 19,5]	37/37	k.A.	1,0 [0,0; 4,0]	5,0 [2,0; 11,0] <0,0001
GWEP1423	42/42	k.A.	5,5 [2,0; 21,0]	42/42	k.A.	2,0 [0,0; 3,0]	4,0 [2,0; 9,0] <0,0001
Metaanalyse							k.A.

¹⁾ Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

²⁾ Angaben basieren auf Zusatzanalysen für das Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht

³⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

⁴⁾ Wert voraussichtlich bezogen auf den gesamten Behandlungszeitraum.

⁵⁾ Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.

⁶⁾ Wilcoxon-Rangsummentest.

⁷⁾ Keine Angaben zum Umgang mit Therapieabbruchern bzw. der Imputation fehlender Werte. In Studie GWEP1414 brachen 4 (10,5 %) der Testpersonen die Therapie mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag ab vs. 1 Person (2,7 %) im Placeboarm. In Studie GWEP1423 waren es 8 (19,5 %) vs. 0.

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

Status epilepticus

Unter der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/ Tag trat bei jeweils einer Person je Studienarm eine Episode eines konvulsiven Status epilepticus und bei einer weiteren Person eine Episode eines nicht-konvulsiven Status epilepticus auf (ausgenommen 20 mg/kg/Tag-Gruppe der Studie GWEP1414); unter Placebo traten keine Episoden von Status epilepticus auf.

Die Auswertung des Endpunktes bezüglich der Veränderung in der Häufigkeit von Episoden konvulsiver und nicht-konvulsiver Status epilepticus im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline, ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 24: Ergebnisse für den Endpunkt „Status epilepticus“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum

Endpunkt Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 37		Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36 / N = 42 ²⁾		Placebo ¹⁾ N = 37 / N = 42 ²⁾		Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)		Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)		Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)		RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	
	Base-line	Behandlung	Base-line	Behandlung	Base-line	Behandlung			
Konvulsiver Status epilepticus⁵⁾									
GWEP1414	2 (5,4)	1 (2,7)	5 (13,9)	1 (2,8)	0	0	n.b. 0,4450	n.b. 0,2770	
GWEP1423	-	-	1 (2,4)	1 (2,4)	0	0	-	k.A. ⁵⁾ 0,2689	
Metaanalyse								n.b.	
Nicht-konvulsiver Status epilepticus⁶⁾									
GWEP1414	1 (2,7)	1 (2,7)	1 (2,8)	0	2 (5,4)	0	k.A. ⁷⁾ 0,1904	n.b.	
GWEP1423	-	-	2 (4,8)	1 (2,4)	1 (2,4)	0	-	n.b. 0,3026	
Metaanalyse								n.b.	

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

²⁾ Anzahl der Personen in der FI-konformen ITT-Population der Studie GWEP1414: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36, Placebo N = 37; GWEP1423: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 42, Placebo = 42

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Zusatzanalysen für das Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

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

⁵⁾ Konvulsiver Status epilepticus beinhaltet jegliche Art eines konvulsiven Anfalls (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert.

⁶⁾ Nicht-konvulsiver Status epilepticus beinhaltet jegliche Art eines nicht-konvulsiven Anfalls (myoklonischen, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absencen), der 30 Minuten oder länger andauert.

⁷⁾ 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.

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

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Unter der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag wurden während der Behandlungsperiode für 5 Studienteilnehmende (13,5 %) epilepsiebedingte Hospitalisierungen berichtet, unter Placebo für 4 Studienteilnehmende (10,8 %), wie Tabelle 25 zeigt. Das vom pU post hoc berechnete Relative Risiko zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch bei den Vergleichen Cannabidiol 20 mg/kg/Tag gegenüber Placebo wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse erreicht.

Eine Nachverfolgung der als epilepsiebedingte Hospitalisierungen berichteten Ereignisse ergab, dass deren Ursache vielfach mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht auf die Epilepsie zurückzuführen ist. Daten für diese bereinigten epilepsiebedingten Hospitalisierungen, wie sie für

das AWG Dravet-Syndrom dargestellt sind, wurden für die Teilpopulation FI-konform nicht präsentiert.

Tabelle 25: Ergebnisse für epilepsiebedingte Hospitalisierungen in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen Studie	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag		Placebo ¹⁾		Cannabidiol vs. Placebo RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾
	N ²⁾	Personen mit Ereignis n (%)	N ²⁾	Personen mit Ereignis n (%)	
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag					
GWEP1414	37	5 (13,5)	37	4 (10,8)	1,01 [0,31; 3,35] 0,9608
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag					
GWEP1414	36	3 (8,3)	37	4 (10,8)	0,62 [0,14; 2,65] 0,5572
GWEP1423	41	4 (9,8)	42	2 (4,8)	2,05 [0,40; 10,58] ⁵⁾ 0,2472
Metaanalyse					1,06 [0,33; 3,41] ⁶⁾ k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

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

³⁾ Keine Angaben zum verwendeten Modell.

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

⁵⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

⁶⁾ Metaanalyse wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Ausschließlich Modell mit zufälligen Effekt in M4 dargestellt [13]. P-Wert nicht angegeben.

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

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 je Behandlungsarm vor und in Studie GWEP1423 5 unter Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und 4 unter Placebo.

Bei den Auswertungen des Endpunktes über Mittelwertdifferenzen und dem Anteil der Personen mit einer Verbesserung handelt es sich um Post-hoc-Auswertungen. Es geht nicht eindeutig hervor, auf welche Studienvisite sich diese Auswertung bezieht. Angegeben ist „am Ende des Studienzeitraums“, eine Erhebung zu dieser Visite war jedoch nicht geplant. Plausibel wäre der Wert zu Studienvisite 8 am Behandlungsende und sofern dieser Wert fehlt, der letztverfügbare Wert gemäß LOCF.

In der Studie GWEP1414 lag für alle Personen mindestens ein Rücklauf zu einem Erhebungszeitpunkt vor. Im CGIC zeigt sich zum Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag bzw. Cannabidiol

20 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]) bzw. -0,57 (95%-KI: [-1,04; -0,10]). Informationen wie viele und welche Imputationen mittels LOCF vorgenommen wurden, konnten den eingereichten Unterlagen nicht entnommen werden. In der Studie GWEP1423 lag lediglich für eine Person der Interventionsgruppe kein Rücklauf im CGIC vor. Auch hier zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen zugunsten von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag. In der Metaanalyse der SMD bestätigte sich das Ergebnis Hedges'g: 0,70 95%-KI: [-1,02; -0,38].

Der Anteil der Testpersonen mit einer Verbesserung im CGIC lag in den Interventionsarmen der Studien GWEP1414 und GWEP1423 jeweils etwas über 75 % (siehe Tabelle 27). Dagegen verbesserten sich im Placeboarm lediglich 46 % (GWEP1414) bzw. 31 % (GWEP1423). Alle Vergleiche gegenüber Placebo sowie die Metaanalyse der beiden 20 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Arme weisen auf statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention hin.

Tabelle 26: Ergebnisse CGIC im Vergleich zu Baseline in den Studie GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Ende des Studienzeitraums, LOCF

CGIC Studie	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag		Placebo ¹⁾		Cannabidiol vs. Placebo	Cannabidiol vs. Placebo	
	n/N ²⁾ (%)	LS-MW (SE)	n/N ²⁾ (%)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert	
CGIC – Cannabidiol 10 mg/kg/Tag							
GWEP1414 Baseline ³⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	
GWEP1414 Veränderung zu Studienende ⁴⁾	37/37 (100)	2,70 (0,18)	37/37 (100)	3,51 (0,18)	-0,81 [-1,33; -0,29] 0,0027	-0,71 [-1,18; -0,24] k.A.	
CGIC – Cannabidiol 20 mg/kg/Tag							
GWEP1414 Baseline ³⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	
GWEP1414 Veränderung zu Studienende ⁴⁾	36/36 (100)	2,81 (0,20)	37/37 (100)	3,51 (0,20)	-0,71 [-1,28; -0,14] 0,0161	-0,57 [-1,04; -0,10] k.A.	
GWEP1423 Baseline ³⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	
GWEP1423 Veränderung zu Studienende ⁴⁾	41/42 (98)	2,63 (0,22)	42/42 (100)	3,81 (0,22)	-1,18 [-1,80; -0,55] 0,0003	-0,82 [-1,27; -0,37] k.A.	
Metaanalyse						0,70 [-1,02; -0,38] ⁵⁾⁶⁾	k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

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

³⁾ Lediglich schriftliche Erfassung des Gesundheitszustandes als Gedankenstütze für spätere Erhebungen.

⁴⁾ Auswertung für den Zeitpunkt Studienende a priori nicht vorgesehen; Auswertung unter Verwendung von LOCF; keine Angaben zur Anzahl der Imputationen.

⁵⁾ Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

⁶⁾ Metaanalyse wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Ergebnisse für Modell mit zufälligen Effekten deckungsgleich zu Modell mit festen Effekten [13]. P-Wert nicht angegeben.

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 den Studien GWEP1414 und GWEP 1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum

Verbesserung im CGIC Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 37	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36 / N = 42 ²⁾	Placebo ¹⁾ N = 37 / N = 42 ²⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ³⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
GWEP1414	28 (75,7)	28 (77,8)	17 (46,0)	1,72 [1,18; 2,50] 0,0057	1,69 [1,15; 2,50] ⁵⁾ 0,0040
GWEP1423	-	32 (78,1)	13 (31,0)	-	2,52 [1,56; 4,07] ⁵⁾ <0,0001
Metaanalyse	2,01 [1,37; 2,97] ⁶⁾ k.A.				

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

²⁾ Anzahl der Personen in der FI-konformen ITT-Population der Studie GWEP1414: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36, Placebo N = 37; GWEP1423: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 42, Placebo = 42.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Zusatzanalysen für das Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

⁴⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁵⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

⁶⁾ Metaanalyse wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Ausschließlich Modell mit zufälligen Effekt in M4 dargestellt [13]. P-Wert nicht angegeben.

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

Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Vineland-II des Vergleichs Cannabidiol 10 mg/kg/Tag werden nicht berichtet. Die Rücklaufquoten liegen lediglich für 2 der 11 Subdomänen zum adaptiven Verhalten, sowie für die 3 Subdomänen zum maladaptiven Verhalten über 70 %. So beträgt die Rücklaufquote für den Gesamtwert des adaptiven Verhaltens nur 32% in der Behandlungsgruppe Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und 57 % in der Placebogruppe.

Für die 20 mg/kg/Tag Cannabidiol-Vergleiche gegenüber Placebo liegen Rücklaufquoten > 70 % dagegen für deutlich mehr Subskalen (7 in GWEP1414 und 8 in GWEP1423) vor. In die Berechnung der Domänenwerte sowie den Gesamtwert für das adaptive Verhalten gehen dann deutlich weniger als 70 % der Teilpopulation FI-konform ein. Eine Begründung hierfür konnte nicht identifiziert werden. Aufgrund der unzureichenden Datenlage und der schwierigen Interpretierbarkeit einzelnen Subskalen des komplexen Instruments Vineland-II wird von einer Darstellung der Ergebnisse abgesehen.

3.4 Lebensqualität

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

Im Laufe der beiden Studien GWEP1414 und GWEP1423 wurde der QOLCE teilweise auch für Studienteilnehmende ≥ 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. Wie viele Personen in den jeweiligen Behandlungsgruppen jünger als 4 Jahre waren und damit außerhalb des validierten Bereichs des QOLCE liegen, kann aus den vorliegenden ebenfalls Daten 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 3 der 16 Subskalen im Vergleich Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo in beiden Studienarmen über 70 %. Auf Basis der Daten dieser 3 Subskalen Daten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Fall der Cannabidiol 20 mg/kg/Tag Vergleiche liegt die Rücklaufquote für keine der Subskalen in beiden Studienarmen über 70 %.

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.

3.5 Sicherheit

GWEP1414

Die Sicherheitspopulation besteht aus 110 Personen, verteilt auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (N = 35), Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (N = 38) und Placebo (N°=°37). Sowohl die mediane Beobachtungsdauer, als auch die mediane Expositionszeit mit der Studienmedikation waren vergleichbar zwischen den Studienarmen. Insgesamt 31 Personen (88,6 %) aus der Gruppe Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und 35 (92,1 %) unter Cannabidiol 20 mg/kg/Tag erlitten mindestens ein UE, verglichen mit 28 (75,7 %) der Placebogruppe (Tabelle 28). 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 10 mg/kg/Tag-Gruppe und 3 Personen aus der 20 mg/kg/Tag-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund von UE ab.

GWEP1423

Die Sicherheitspopulation besteht aus 84 Personen, verteilt auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (N = 41) und Placebo (N°=°43). Sowohl die mediane Beobachtungsdauer, als auch die mediane Expositionszeit mit der Studienmedikation waren vergleichbar zwischen den Studienarmen. Insgesamt 39 Personen (95,1 %) aus der Gruppe Cannabidiol 20 mg/kg/Tag erlitten mindestens ein UE, verglichen mit 30 (69,8 %) der Placebogruppe (Tabelle 28). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten statistisch signifikant häufiger in der Behandlungsgruppe auf im Vergleich zu Placebo. 8 Personen aus der Interventionsgruppe brachen die Behandlung aufgrund von UE ab. Auch dieser Effekt war statistisch signifikant zuungunsten von Cannabidiol.

Aus der Meta-analytischen Zusammenfassung der 20 mg/kg/Tag-Arme resultiert, bei einem sehr breiten Konfidenzintervall, ein Nachteil von Cannabidiol bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. P-Werte wurden jedoch nicht vorgelegt.

Tabelle 28: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in Studie GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)

Endpunkt Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 / N = 41 ²⁾	Placebo ¹⁾ N = 37 / N = 43 ²⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Personen mit Ereignis ³⁾ n (%)	Personen mit Ereignis ³⁾ n (%)	Personen mit Ereignis ³⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
UE					
GWEP1414	31 (88,6)	35 (92,1)	28 (75,7)	-	-
GWEP1423	-	39 (95,1)	30 (69,8)	-	-
SUE					
GWEP1414	8 (22,9)	6 (15,8)	4 (10,8)	1,76 [0,58; 5,27] ⁵⁾ 0,2661	1,41 [0,41; 4,80] 0,5763
GWEP1423	-	12 (29,3)	2 (4,7)	-	6,73 [1,61; 28,11] 0,0016
Metaanalyse ⁶⁾	-	-	-	-	2,94 [0,64; 13,6] k.A.
Therapieabbruch aufgrund von UE					
GWEP1414	1 (2,9)	3 (7,9)	0	3,17 [0,13; 75,24] ⁵⁾ 0,3173	6,82 [0,36; 127,64] ⁵⁾ 0,0536
GWEP1423	-	8 (19,5)	0	-	17,81 [1,06; 298,98] ⁵⁾ 0,0040
Metaanalyse ⁶⁾	-	-	-	-	11,22 [1,47; 86,61] ⁶⁾ k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

²⁾ Anzahl der Personen in der FI-konformen Sicherheitspopulation GWEP1414: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38, Placebo N = 37; GWEP1423: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41, Placebo = 43

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Zusatzanalysen für das Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.

⁴⁾ Cochrane Mantel Haenszel Test.

⁵⁾ Modell ohne Stratifizierungsfaktoren.

⁶⁾ Metaanalyse wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Ausschließlich Modell mit zufälligen Effekt in M4 dargestellt [13]. P-Wert nicht angegeben.

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

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Der pU gibt im Dossier lediglich UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm nach MedDRA-SOC und PT für die FI-konforme Teilpopulation an, die in Tabelle 29 dargestellt sind. Eine vollständige Auflistung aller UE nach SOC und PT unabhängig von der Häufigkeit zur Verifizierung der Angaben konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Ergebnisse für Metaanalysen wurden nur berichtet, falls die Inzidenz der UE im jeweiligen SOC oder PT in beiden Studien in jeweils einem Behandlungsarm bei mindestens 10 % lag.

Bezogen auf die Systemorganklasse zeigte sich im Vergleich Cannabidiol 10 mg/kg/Tag bei „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Effekt ($p = 0,0095$) zuungunsten von

Cannabidiol. In den Cannabidiol-20 mg/kg/Tag-Armen traten im Vergleich zu Placebo in folgenden SOC deutlich häufiger statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Intervention auf: „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“. P-Werte wurden nicht berichtet.

Bezogen auf die PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag bei „Ermüdung“, „Pneumonie“ sowie „Somnolenz“ zuungunsten von Cannabidiol. Lediglich der PT „Nasopharyngitis“ trat in der Kontrollgruppe signifikant häufiger auf als in der Interventionsgruppe. Im Vergleich 20 mg/kg/Tag Cannabidiol gegen Placebo weist lediglich der Meta-Schätzer für den PT „Ausschlag“ einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Intervention hin.

Tabelle 29: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studien GWEP1414 und GWEP1423– FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)

MedDRA SOC PT	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 / N = 41 ¹⁾	Placebo N = 37 / N=43 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Studie	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
GWEP1414	7 (20,0)	12 (31,6)	13 (35,1)	0,57 [0,26; 1,26] ³⁾ 0,1176	0,90 [0,47; 1,71] ³⁾ 0,5372
GWEP1423	-	14 (34,2)	12 (27,9)	-	1,17 [0,61; 2,25] 0,6220
Metaanalyse					1,02 [0,65; 1,62] ⁶⁾ k.A.
Erbrechen					
GWEP1414	2 (5,7)	4 (10,5)	6 (16,2)	0,35 [0,08; 1,63] ³⁾ 0,2276	0,56 [0,18; 1,77] 0,2964
GWEP1423	-	3 (7,3)	7 (16,3)	-	0,41 [0,11; 1,50] 0,1746
Metaanalyse					0,49 [0,21; 1,16] ⁶⁾ k.A.
Diarrhoe					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	6 (14,6)	4 (9,3)	-	1,38 [0,43; 4,44] 0,5969
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Obstipation					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	5 (12,2)	3 (7,0)	-	1,60 [0,40; 6,45] 0,5120
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾

MedDRA SOC PT	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 / N = 41 ¹⁾	Placebo N = 37 / N=43 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Studie	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
GWEP1414	9 (25,7)	11 (29,0)	9 (24,3)	1,15 [0,53; 2,50] 0,7544	1,18 [0,55; 2,51] 0,6849
GWEP1423	-	12 (29,3)	5 (11,6)	-	2,52 [0,97; 6,52] ³⁾ 0,0448
Metaanalyse					1,63 [0,78; 3,40] ⁶⁾ k.A.
Ermüdung					
GWEP1414	5 (14,3)	6 (15,8)	0 (0,0)	11,61 [0,67; 202,53] ³⁾ 0,0293	12,67 [0,74; 217,13] 0,0240
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Fieber					
GWEP1414	3 (8,6)	5 (13,2)	7 (18,9)	0,63 [0,19; 2,11] 0,3192	0,71 [0,25; 2,04] 0,5871
GWEP1423	-	9 (22,0)	4 (9,3)	-	2,38 [0,82; 6,94] 0,0757
Metaanalyse	-	-	-	-	1,30 [0,40; 4,22] ⁶⁾ k.A.
Lethargie					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	6 (15,8)	2 (5,4)	k.A. ⁴⁾	2,58 [0,56; 11,88] 0,2484
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
GWEP1414	16 (45,7)	18 (47,4)	17 (46,0)	1,10 [0,69; 1,76] 0,9851	1,06 [0,65; 1,75] 0,8040
GWEP1423	-	15 (36,6)	12 (27,9)	-	1,39 [0,75; 2,56] 0,2509
Metaanalyse					1,18 [0,80; 1,74] ⁶⁾ k.A.
Infektionen der oberen Atemwege					
GWEP1414	5 (14,3)	5 (13,2)	7 (18,9)	0,76 [0,26; 2,16] ³⁾ 0,8773	0,78 [0,27; 2,26] 0,6467
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Nasopharyngitis					
GWEP1414	0 (0,0)	3 (7,9)	5 (13,5)	0,10 [0,01; 1,67] ³⁾ 0,0344	0,53 [0,13; 2,11] 0,3681
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾

MedDRA SOC PT	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 / N = 41 ¹⁾	Placebo N = 37 / N=43 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Studie	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Pneumonie					
GWEP1414	4 (11,4)	k.A. ⁴⁾	0	9,50 [0,53; 170,25] ³⁾ 0,0477	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
GWEP1414	5 (14,3)	2 (5,3)	4 (10,8)	1,42 [0,42; 4,78] 0,5884	0,52 [0,10; 2,75] 0,4639
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Untersuchungen					
GWEP1414	11 (31,4)	9 (23,7)	6 (16,2)	1,98 [0,82; 4,79] 0,1551	1,61 [0,63; 4,12] 0,3423
GWEP1423	-	14 (34,2)	4 (9,3)	-	3,29 [1,18; 9,21] 0,0109
Metaanalyse					2,23 [1,11; 4,48] k.A.
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen					
GWEP1414	7 (20,0)	9 (23,7)	3 (8,1)	2,47 [0,68; 8,93] 0,1467	3,16 [0,90; 11,06] 0,613
GWEP1423	-	5 (12,2)	2 (4,7)	-	2,62 [0,54; 12,77] ³⁾ 0,2369
Metaanalyse					2,94 [1,10; 7,86] ⁶⁾ k.A.
Verminderter Appetit					
GWEP1414	4 (11,4)	6 (38)	3 (8,1)	1,49 [0,37; 5,93] 0,5501	2,05 [0,54; 7,80] 0,2839
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	4 (10,5)	2 (5,4)	k.A. ⁴⁾	1,95 [0,38; 10,00] ³⁾ 0,5853
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Erkrankungen des Nervensystems					
GWEP1414	19 (54,3)	26 (68,4)	9 (24,3)	2,23 [1,17; 4,23] 0,0095	2,84 [1,57; 5,13] 0,0002
GWEP1423	-	24 (58,5)	13 (30,2)	-	1,99 [1,18; 3,36] 0,0156

MedDRA SOC PT	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 / N = 41 ¹⁾	Placebo N = 37 / N=43 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Studie	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾
Metaanalyse					2,33 [1,57; 3,45]⁶⁾ k.A.
Somnolenz					
GWEP1414	11 (31,4)	15 (39,5)	1 (2,7)	11,63 [1,58; 85,43] ³⁾ 0,0008	14.61 [2.03; 105,04] ³⁾ 0,0001
GWEP1423	-	9 (22,0)	7 (16,3)	-	1.29 [0.52; 3.23] 0,6382
Metaanalyse	-	-	-	-	3,69 [0,35; 38,82] ⁶⁾ k.A.
Sabbern					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	4 (10,5)	0	k.A. ⁴⁾	8.77 [0.49; 157.38] ³⁾ 0,0559
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Sedierung					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	7 (17,1)	1 (2,3)	-	7.34 [0.94; 57.09] ³⁾ 0,0247
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Psychiatrische Erkrankungen					
GWEP1414	7 (20,0)	10 (26,3)	2 (5,4)	3,34 [0,73; 15,21] 0,0951	3.73 [0.87; 16.03] 0,0441
GWEP1423	-	12 (29,3)	5 (11,6)	-	2.54 [0.98; 6.58] 0,0422
Metaanalyse					2,85 [1,28; 6,32] ⁶⁾ k.A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	5 (12,2)	0	-	11,52 [0,66; 202,03] ³⁾ 0,0278
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
GWEP1414	5 (14,3)	7 (18,4)	5 (13,5)	1,21 [0,40; 3,63] 0,7973	1.42 [0.50; 4.03] 0,4946
GWEP1423	-	13 (31,7)	6 (14,0)	-	2.30 [0.97; 5.45] 0,0336
Metaanalyse					1,89 [0,97; 3,68] ⁶⁾ k.A.

MedDRA SOC PT	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 / N = 41 ¹⁾	Placebo N = 37 / N=43 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Studie	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾
Nasenverstopfung					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	5 (12,2)	2 (4,7)	-	2.28 [0.47; 11.09] 0,2733
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
GWEP1414	5 (14,3)	7 (18,4)	1 (2,7)	5,15 [0,62; 42,61] 0,0976	7.36 [0.96; 56.38] 0,0222
GWEP1423	-	8 (19,5)	2 (4,7)	-	4.07 [0.92; 18.00] 0,0469
Metaanalyse	-	-	-	-	5,00 [1,51; 16,62] ⁶⁾ k.A.
Ausschlag					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	4 (10,5)	1 (2,7)	k.A. ⁴⁾	4.67 [0.55; 39.42] 0,1177
GWEP1423	-	5 (12,2)	0	-	11.52 [0.66; 202,03] ³⁾ 0,0278
Metaanalyse	-	-	-	-	6,45 [1,17; 35,67] ⁶⁾ k.A.

¹⁾ Anzahl der Personen in der FI-konformen Sicherheitspopulation GWEP1414: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38, Placebo N=37; GWEP1423: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41, Placebo = 43

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

³⁾ Modell ohne Stratifizierungsfaktoren.

⁴⁾ Ergebnisse nicht berichtet, da die Inzidenz der UE im jeweiligen SOC oder PT in beiden Studienarmen unter 10 % lag.

⁵⁾ Ergebnisse für Metaanalysen nicht berichtet, wenn die Inzidenz der UE im jeweiligen SOC oder PT nur in einer Studie in jeweils einem Behandlungsarm bei mindestens 10 % lag.

⁶⁾ Metaanalyse wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Ausschließlich Modell mit zufälligen Effekt in M4 dargestellt [13]. P-Wert nicht angegeben.

⁷⁾ Cochran-Mantel-Haenszel Tests..

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-SOC und PT für die FI-konforme Teilpopulation an. Eine vollständige Darstellung aller SUE nach SOC und PT 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 lediglich im PT „akute respiratorische Insuffizienz“ der Studie GWEP1423 statistisch signifikant mehr Ereignisse in der Cannabidiol-20 mg/kg/Tag-Gruppe, woraus auch in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ eine Nachteil für den Interventionsarm resultierte.

Tabelle 30: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation (Sicherheitspopulation)

MedDRA-SOC PT	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 / N = 41 ¹⁾	Placebo N = 37 / N = 43 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Endpunkt	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
GWEP1414	4 (11,4)	3 (7,9)	1 (2,7)	3,20 [0,38; 27,01] 0,2494	2.84 [0.31; 26.13] 0,3704
GWEP1423	-	4 (9,8)	1 (2,3)	-	4.20 [0.49; 35.98] ³⁾ 0,1436
Metaanalyse	-	-	-	-	3,47 [0,74; 16,27] k.A.
Pneumonie					
GWEP1414	3 (8,6)	2 (5,3)	0	7,39 [0,40; 138,09] ³⁾ 0,1260	4.87 [0.24; 98.18] ³⁾ 0,1327
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Untersuchungen					
GWEP1414	2 (5,7)	k.A. ⁴⁾	0	5,28 [0,26; 106,21] ³⁾ 0,2031	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	4 (9,8)	1 (2,3)	-	4.20 [0.49; 35.98] ³⁾ 0,1303
Metaanalyse	-	-	-	-	k.A. ⁵⁾
Erkrankungen des Nervensystems					
GWEP1414	3 (8,6)	3 (7,9)	0	7,39 [0,40; 138,09] ³⁾ 0,0874	6.82 [0.36; 127.64] ³⁾ 0,0810
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Status epilepticus					
GWEP1414	3 (8,6)	k.A. ⁴⁾	0	7,39 [0,40; 138,09] ³⁾ 0,0874	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	-	k.A. ⁴⁾
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	5 (12,2)	1 (2,3)	-	5.24 [0.64; 42.99] ³⁾ 0,0456
Metaanalyse					k.A. ⁵⁾

MedDRA-SOC PT	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 35	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38 / N = 41 ¹⁾	Placebo N = 37 / N = 43 ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Endpunkt	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	Patienten mit Ereignis ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁷⁾
Akute respiratorische Insuffizienz					
GWEP1414	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾	k.A. ⁴⁾
GWEP1423	-	3 (7,3)	0	-	7,33 [0,39; 137,73] ³⁾ 0,0460
Metaanalyse	k.A. ⁵⁾				

¹⁾ Anzahl der Personen in der FI-konformen Sicherheitspopulation GWEP1414: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 38, Placebo N = 37; GWEP1423: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41, Placebo = 43.

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

³⁾ Modell ohne Stratifizierungsfaktoren.

⁴⁾ Ergebnisse nicht berichtet, da die Inzidenz der UE im jeweiligen SOC oder PT in beiden Studienarmen unter 10 % lag.

⁵⁾ Ergebnisse für Metaanalysen nicht berichtet, wenn die Inzidenz der UE im jeweiligen SOC oder PT nur in einer Studie in jeweils einem Behandlungsarm bei mindestens 10 % lag.

⁶⁾ Metaanalyse wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Ausschließlich Modell mit zufälligen Effekt in M4 dargestellt [13]. P-Wert nicht angegeben.

⁷⁾ Cochran-Mantel-Haenszel Test.

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

Therapieabbruch aufgrund von UE

Sowohl in der Studie GWEP1414 als auch in GWEP1423 traten Therapieabbrüche aufgrund von UE lediglich in den Epidyolex-Armen auf. Im Cannabidiol-10 mg/kg/Tag-Behandlungsarm trat nur ein Therapieabbruch aufgrund von UE auf. Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich für die Vergleiche gegenüber Placebo jedoch keine statistisch signifikanten Effekte. In beiden 20 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Armen brachen jedoch n=3 (8 %) der Personen aufgrund des SOCs Untersuchungen ab (jeweils vs. Placebo GWEP 1423: RR 7,33 [0,39; 137,73]; p=0,0784 und GWEP 1414: 6,82 [0,36; 127,64]; p = 0,0536) und auf PT-Ebene bei jeweils n = 2 (5 %) Personen aufgrund „erhöhter Alanin-Aminotransferase“ die Therapie ab (jeweils vs. Placebo GWEP 1423: RR 5,24 [0,26; 105,93]; p = 0,1676 und GWEP 1414: 4,87 [0,24; 98,18]; p = 0,1034).

Metaanalysen für Therapieabbrüche auf Ebene der SOC und PTs wurden nicht durchgeführt.

UE von besonderem Interesse

Im jeweiligen SAP wurden unterschiedliche PT zu den beiden Kategorie Drogenentzug sowie Drogenmissbrauch und Abhängigkeit zusammengefasst. Für diese UE wurden keine Ereignisse in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 für die FI-konforme Teilpopulation berichtet.

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 [12]. 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/kg/Tag (GWEP1414) oder 20 mg/kg/Tag (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 dokumentierte refraktär auf mehr als ein Antiepileptikum sein. 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 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.

Dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegt eine Neubewertung 6 Monate nach Beschlussfassung im Erstverfahren zugrunde. Rechtfertigender Sachgrund für die Befristung war, dass nach dem Ergebnis der Nutzenbewertung die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch die allein vorgelegte Aufbereitung der 10 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Daten nicht erfolgen konnte. Der pU reicht nun die erforderlichen Daten zur 20 mg/kg/Tag-Dosierung aus den beiden zulassungsbegründenden Studien GWEP1414 und GWEP1423 zusätzlich zu den bereits vorgelegten Daten ein. In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt eine Bewertung der Studienergebnisse sowohl für die 10 mg/kg/Tag-Dosierung als auch für die 20 mg/kg/Tag-Dosierung bezogen auf die Ergebnisse der zulassungskonformen Teilpopulationen der beiden Studien.

4.2 Design und Methodik der Studien

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 4-wöchige 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 übergangen, erfolgte ebenfalls eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine 4-wöchige 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 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 erhielt. 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.

In beiden Studien waren Kinder und Erwachsene im Alter von 2 bis 55 Jahren mit einer klinischen Diagnose des LGS eingeschlossen. Die Baselinecharakteristika der Studien wurden ausschließlich für die FI-konforme Sicherheitspopulation dargestellt. Das mittlere Alter der 3 GWEP1414-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 20,0 bzw. 31,4 %, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag 18,4 bzw. 36,8 %) ist. Für die Studie GWEP1423 liegt lediglich das mediane Alter vor, das im Interventionsarm 2 Jahre über dem des Kontrollarms liegt. Auch der Anteil der Testpersonen älter als 18 Jahre ist unter Cannabidiol deutlich größer. Das Geschlechterverhältnis war ähnlich zwischen den Studienarmen Placebo und Cannabidiol 20 mg/kg/Tag der Studien GWEP1414 und GWEP1423. 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 Absencen. Insgesamt zeigen sich in der Teilpopulation FI-konform der Studien GWEP1414 und GWEP1423 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. Auch bei den während

der Baselineperiode aufgetretenen Anfallshäufigkeiten sind teils deutliche Unterschiede zwischen den Interventionsarmen und dem Kontrollarm evident. So traten im Behandlungsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag von GWEP1414 im Median mehr konvulsive Anfälle (114,0) auf im Vergleich zu Placebo (103,0), jedoch deutlich weniger nicht-konvulsive Anfälle (6,0 vs. 16,3). Noch deutlicher war der Unterschied bei den konvulsiven Anfällen zwischen der 20 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe (85,6) und Placebo (103,0) ausgeprägt. Auch in GWEP1423 war die Anzahl der konvulsiven Anfälle im Median während der Baselineperiode in der Interventionsgruppe (76,5) deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (126,9), wohingegen die nicht-konvulsiven Anfälle ausgeglichen waren (31,2 vs. 28,0). Daten für die mediane Anzahl der Anfälle gesamt während der Baselineperiode liegen nicht für die Sicherheitspopulation vor, sondern lediglich in der FI-konformen ITT-Population bei der Endpunkt-Ergebnisdarstellung (Tabelle 22). Relevante Unterschiede zeigten sich hier nur bei GWEP1423 (126,2 für Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. 187,1 für Placebo).

Testpersonen brachen die Studienmedikation vorwiegend in den Cannabidiol-20 mg/kg/Tag-Behandlungsarmen mit $n = 4$ (10,5 %) während GWEP1414 und $n = 8$ (19,5 %) während GWEP1423 ab. Hauptgrund war dabei das Auftreten von UE. In den weiteren Armen der Studie GWEP1414 war jeweils 1 Therapieabbruch zu verzeichnen. Der Placeboarm von GWEP1423 wurde von allen Testpersonen vollständig durchlaufen. Auch relevante Protokollverletzungen, die jedoch nicht weiter definiert waren, traten in den Cannabidiol-20 mg/kg/Tag-Armen mit $n = 7$ (18,4 %) unter GWEP1414 und $n = 8$ (19,5 %) auf. Allerdings hatte die Protokollverletzungen in keinem Falle einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge. Fraglich erscheint in diesem Zusammenhang, ob ein Abbruch der Studienmedikation gleichbedeutend mit einem Studienabbruch ist. Gemäß Protokoll war im Fall eines Therapieabbruchs eine abschließende Visite vorgesehen. Ob diese bei Testpersonen mit Lost-to-Follow-up oder Entzug der Einverständniserklärung ebenfalls durchgeführt wurde, ist fraglich.

Gemessen am Median sind sowohl Behandlungs- als auch Beobachtungsdauer zwischen allen Behandlungsarmen vergleichbar. Informationen zur durchschnittlichen Dosis oder Dosisanpassungen, insbesondere Unterbrechungen oder Reduktionen aufgrund von UE liegen für keine Studie vor. Mit 81 % bis 100 % trat ein Großteil der Testpersonen aus den Studienarmen in die Extentionsstudie GWEP1415 über. Die Angaben zur Anzahl der begleitenden antiepileptischen Therapien zu Studienbeginn legen keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Studienarmen von GWEP1414 oder GWEP1423 nahe. Die ketogene Diät in Studie GWEP1423 wurde unter Placebo deutlich häufiger eingesetzt als unter Cannabidiol 20 mg/kg/Tag. In Studie GWEP1414 wurde sie dafür deutlich häufiger im Cannabidiol-10 mg/kg/Tag-Arm eingesetzt verglichen mit den weiteren Behandlungsarmen. Ein Studienübergreifendes Muster lässt sich jedoch nicht erkennen. Getrennte Auswertungen für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre und Erwachsene ab 18 Jahren liegen für die FI-konforme Teilpopulation nicht vor.

Die Auswertungen für die fachinformationskonforme Teilpopulation waren nicht a priori geplant und die stratifizierte Randomisierung ist aufgebrochen. Daher ist unklar, ob die Behandlungsgruppen weiterhin ausgeglichen sind. In den Baselinecharakteristika deuten sich Divergenzen bei dem Alter bzw. den Altersgruppen der Testpersonen, sowie den Anfallsfrequenzen zu Baseline an, wobei sich teilweise erhebliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Insgesamt kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die beschriebenen Imbalancen in den Studien auch aufgrund der geringen Gruppengrößen aufgetreten sein könnten. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für GWEP1414 als auch GWEP1423 mit unklar bewertet.

Intervention

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 und ob dies einen Einfluss auf die Wirksamkeit hat ist nicht dokumentiert. Die Studienmedikation konnte mit anderen Begleitmedikationen verabreicht werden. Jegliche antiepileptische Medikation oder Intervention (einschließlich ketogener Diät und VNS) musste jedoch vor dem Screening mindestens 4 Wochen stabil gehalten werden und die Patientinnen und Patienten mussten sich bereit erklären 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

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur die FI-konforme Zulassungspopulation relevant ist, generiert der pU zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkte eine Subpopulation nach den Kriterien des 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.

Die zur Auswertung der Endpunkte angewendeten Modelle sind im Modul 4 des Nutzendossiers zum Teil nicht nachvollziehbar beschrieben und dargestellt. So wird das Alter der Testpersonen als Stratifikationsfaktor für die Analyse der Sturzanfälle mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests sowie die Analysen der Anfälle mittels Rang-ANCOVA beschrieben, nicht jedoch für die weiteren mittels CMH-Test ausgewerteten Endpunkte (z. B. CGIC oder UE). Allerdings ist bei vielen Schätzer die Fußnote „Modell ohne Stratifikationsfaktoren“ angefügt. Es ist unklar, welche Stratifikationsfaktoren regelhaft verwendet wurden und weshalb einige Schätzer ohne Stratifikationsfaktoren ausgewertet wurden.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien GWEP1414 und GWEP1423 führt der pU für Endpunkte mit einer parametrischen Auswertung eine Metaanalyse für die Vergleiche 20 mg/kg/Tag gegen Placebo durch. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Als Ergebnisse werden lediglich der Punktschätzer sowie das entsprechende Konfidenzintervall im Modul 4 dargestellt. P-Werte sind nicht angegeben. Eine Abschätzung auf Basis des Konfidenzintervalls ist möglich, die statistische Signifikanz der Metaanalysen kann jedoch nicht abschließend bewertet werden. Eine Nachreichung dieser Daten seitens des pU ist wünschenswert. Generell wurden Modelle mit zufälligen Effekten verwendet. Bei einigen Analysen wurden jedoch zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Eine Begründung für dieses Vorgehen konnte nicht identifiziert werden. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien sowie der geringen Anzahl an Studien in der Metaanalyse ist fraglich, ob Modelle mit festen Effekten nicht adäquat gewesen wären. Sofern Ergebnisse sowohl für zufällige, als auch feste Effekte dargestellt wurden, waren diese identisch, sodass einheitlich ausschließlich die Metaanalysen mit zufälligen Effekten präsentiert wurden.

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 Studien GWEP1414 und GWEP1423 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. Weder bei der Studie GWEP1414 noch bei der Studie GWEP1423 traten Todesfälle in der Fachinformationskonformen Teilpopulation innerhalb des Studienzeitraums auf.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

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

4.4 Morbidität

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 dokumentiert 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. Wie bereits im Kapitel „4.2 Design und Methodik der Studien“ beschrieben, traten zwischen den Studienarmen teils erhebliche Unterschiede in den Anfallshäufigkeiten zu Baseline auf, auf die bei den entsprechenden Endpunkten nochmals detailliert eingegangen wird.

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.

In den 20 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Behandlungsarmen der Studien brachen eine relevante Zahl an Testpersonen die Therapie ab (GWEP1414: 10,5 % und GWEP1423: 19,5 %). Für Personen, die die Studie vorzeitig abbrachen wurde die primäre Analyse auf Basis der bis zum Studienabbruch verfügbaren Daten durchgeführt.

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]; $p = 0,0164$). Statistisch signifikante prozentuale Reduktionen zeigten sich auch für die Cannabidiol 20 mg/kg/Tag-Vergleiche gegenüber Placebo für GWEP1414 -27,5 % (95%-KI: [-42,6; -11,6] $p = 0,0013$) und

GWEP1423 -34,1 % (95%-KI: [-50,2; -16,1] $p = 0,0004$). Bei den Responderanalysen für eine Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zeigte sich lediglich für das Responderkriterium ≥ 50 % ein signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention Cannabidiol 10 mg/kg/Tag mit einem RR von 2,62 (95%-KI: [1,23; 5,56]; $p = 0,0065$). Für die Responderschwellen von ≥ 25 % und ≥ 75 % zeigten sich numerische Vorteile der Intervention Cannabidiol 10 mg/kg/Tag ohne jedoch Signifikanz zu erreichen. Im Gegensatz dazu zeigten sich für alle Vergleichen von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo sowie in den meta-analytischen Zusammenfassungen statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention für die Responderschwellen ≥ 25 % (RR: 1,44; 95%-KI [1,14; 1,83]), ≥ 50 % (RR: 2,39; 95%-KI [1,53; 3,73]) und ≥ 75 % (RR: 7,20; 95%-KI [2,24; 23,12]). Eine Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, was einer Anfallsfreiheit entspricht, wurde von keiner Person in einem der Behandlungsarme erreicht. Ergebnisse für eine Steigerung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle liegen für die FI-konforme Teilpopulation nicht vor. Aufgrund des unklaren Umgangs mit Therapieabbrechern, der unklaren Anzahl an fehlenden Werten, bzw. der unklaren Berichtsqualität im IVRS wird dem Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle ein unklares Verzerrungspotential attestiert. Aufgrund der in Studie GWEP1423 aufgetretenen Unterschiede in den Baseline-Anfallshäufigkeiten (75,7 Intervention vs. 129,9 Placebo) ist die Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Vergleich erheblich eingeschränkt.

Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

In die Auswertungen zur Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle gingen, abweichend von der FI-konformen ITT-Population, lediglich Testpersonen ein, die zu Baseline mindestens einen nicht-konvulsiven Anfall erlitten hatten. Dadurch bezog sich die Auswertung im 10 mg/kg/Tag Cannabidiol-Vergleich lediglich auf 57 % der Interventionsgruppe und 86 % der Placebogruppe, was einer Diskrepanz von über 30 % zwischen den Behandlungsarmen entspricht. Bedeutende Abweichungen von der FI-konformen ITT-Population zeigten sich auch in den 20 mg/kg/Tag-Vergleichen in GWEP1414 (72 % vs. 86 %) und GWEP1423 (83 % vs. 76 %). Zudem zeigten sich bedeutende Unterschiede in den medianen Häufigkeiten nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline in der Studie GWEP1414 zwischen den Interventionsgruppen mit 61,8 bzw. 52,0 und der Placebogruppe ab (27,4). Die Baseline-Häufigkeiten nicht-konvulsiver Anfälle in der Studie GWEP1423 waren dagegen ausgeglichen.

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 -32,6 (95%-KI: [-59,9; -1,2]; $p = 0,0390$) zugunsten von Cannabidiol im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Für die als Sensitivitätsanalyse geplante Auswertung mittels Rang-ANCOVA stellte sich dagegen bei einer ähnlichen Effektrichtung keine statistische Signifikanz ein ($p = 0,0878$). Unter Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag verringerte sich die mediane Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle um 88,2 % (GWEP1414) bzw. 63,3 % (GWEP1423) gegenüber Baseline, verglichen mit 30,4 bzw. 20,6 % unter Placebo. Die Median-Differenz beträgt -40,4 (95%-KI: [-66,7; -8,7]; $p = 0,005$) bzw. -38,1 (95%-KI: [-63,1; -10,6] $p = 0,0035$) zugunsten von Cannabidiol im Vergleich zu Placebo. Ergebnisse für Responderanalysen, analog zu der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle, liegen für die Teilpopulation FI-konform nicht vor. Insbesondere aus den Abweichungen von der FI-konformen ITT-Population sowie den Diskrepanzen der Häufigkeiten nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline in der Studie GWEP1414 resultiert ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist eingeschränkt.

Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt

Auch die medianen Häufigkeiten der Anfälle gesamt während der Baselineperiode waren in der Studie GWEP1423 mit 126,2 im Interventionsarm und 187,1 im Placeboarm stark unterschiedlich ausgeprägt. In der Studie GWEP1414 waren die Gesamt-Anfallshäufigkeiten dagegen weitgehend vergleichbar. Unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag reduzierte sich die mediane Anfallshäufigkeit mit 46,3 % deutlich stärker als im Placeboarm mit 26,4 %. Die Differenz der Mediane war statistisch signifikant zugunsten von Cannabidiol (-22,2 95%-KI: [-37,3; -7,4] $p = 0,0049$). Die mediane Anfallsreduktion unter Cannabidiol 20 mg/kg/Tag war mit 58,5 % in GWEP1414 und 57,1 % in GWEP1423 etwas stärker ausgeprägt im Vergleich zur niedrigeren Dosierung. Gegenüber Placebo zeigten sich ebenfalls eine jeweils statistisch signifikante Differenz der Mediane (GWEP1414: -33,2 95%-KI: [-47,0; -18,1] $p = 0,0001$ und GWEP1423 -36,4 95%-KI [-51,8; -20,2] $p < 0,0001$). Analog zu der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle wird das Verzerrungspotential des Endpunktes aufgrund der oben beschriebenen Punkte als unklar gewertet. Auch für die Häufigkeit der Anfälle gesamt ist aufgrund der in Studie GWEP1423 aufgetretenen Unterschiede in den Baseline-Anfallshäufigkeiten die Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Vergleich erheblich eingeschränkt.

Längste Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Anfälle

Der Endpunkt „längste Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Anfälle“ wurde post hoc durch den pU für die Nutzenbewertung operationalisiert und ausgewertet. Bewertungsgegenstand ist die längste Zeit je Testperson, in aufeinanderfolgenden Tagen, an denen keine Anfälle jeglichen Typs auftraten. Weitere Angaben bezüglich der Operationalisierung konnten nicht identifiziert werden. So bleibt unklar, wie mit fehlenden Werten bzw. Tagen im Anfallstagebuch umgegangen wurde. Der Einbezug der Baselineperiode in die Auswertung der Daten, analog zu den anderen Endpunkten zu epileptischen Anfällen, war nicht vorgesehen. Angaben zur längsten Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Anfall in der Baselineperiode, wurden nicht berichtet. Eine Überprüfung der Vergleichbarkeit der Behandlungsarme in Bezug auf die Ausgangswerte ist somit nicht möglich. Aus den medianen Anfallshäufigkeiten während der Baselineperiode, siehe Abschnitt „Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt“, geht hervor, dass zumindest in der Studie GWEP1423 im Interventionsarm deutlich weniger Anfälle auftraten im Vergleich zum Placeboarm.

Personen aus der Cannabidiol-10 mg/kg/Tag-Gruppe wiesen während der Behandlungsperiode im Median mit 6 Tagen ein deutlich längeres anfallsfreies Intervall auf, verglichen mit einem Tag in der Kontrollgruppe. Die Differenz der Mediane war dabei statistisch signifikant zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (3,0; 95%-KI [2,0; 5,0] $p = 0,0001$). Auch in den Cannabidiol 20 mg/kg/Tag-Behandlungsgruppen war die mediane Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Anfall mit 6,5 und 5,5 deutlich länger, verglichen mit 1 bzw. 2 Tagen unter Placebo. Die Median-Differenzen waren jeweils statistisch signifikant zugunsten der Intervention (GWEP1414: 5,0; 95%-KI: [2,0; 11,0] $p = 0,0001$ und GWEP1423 4,0; 95%-KI [2,0; 9,0] $p < 0,0001$).

Aufgrund der post-hoc-Definition des Endpunktes, dem unklaren Umgang mit fehlenden Werten im Anfallstagebuch, sowie den fehlenden Angaben zu anfallsfreien Intervallen zu Baseline wird von einem hohen Verzerrungspotential für den Endpunkt ausgegangen. Folglich ist auch die Aussagekraft stark eingeschränkt.

Status epilepticus

Sowohl Konvulsive als auch nicht-konvulsive Status epilepticus Episoden traten in den Behandlungsarmen der Studien GWEP1414 und GWEP1423 während der Behandlungsphase bei jeweils einer oder keiner Person der Behandlungsarme und keiner Person der Placebogruppen auf. In den Studienunterlagen des pU waren aufgrund der geringen Anzahl keine weiteren Auswertungen des Endpunktes vorgesehen. Die für das Modul 4 des Nutzendossiers durchgeführten Analysen des pU zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund des unklaren Umgangs mit Therapieabbruchern, der unklaren Anzahl an fehlenden Werten bzw. der unklaren Berichtsqualität im IVRS wird dem Endpunkt Status epilepticus ein unklares Verzerrungspotential attestiert

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Hospitalisierungen, die nach Ansicht des Prüfpersonals epilepsiebedingt waren, wurden durch die betreuende Person bei jeder Studiervisite ab Tag 1 über den gesamten Studienzeitraum (einschließlich Sicherheits-Follow-up) und/oder im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Der vom pU angegebene Analysezeitraum „jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1“ ist im Modul 4 nicht eindeutig definiert. Aus den Zusatzanalysen der Studienunterlagen ist der Zeitraum von Baseline bis zum Behandlungsende angegeben.

Unter der Behandlung mit Cannabidiol in der Studie GWEP1414 wurden für 5 Studienteilnehmende (13,5 %) der 10 mg/kg/Tag-Behandlungsgruppe und für 3 Personen (8,3%) des 20 mg/kg/Tag-Arms 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. Auch im Vergleich der Studie GWEP1423 zeigten sich bei 4 (9,8%) epilepsiebedingten Hospitalisierungen im Interventionsarm und 2 (4,8%) im Kontrollarm keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die gepoolten Ergebnisse zeigten ebenfalls keine Unterschiede.

Globaler Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)

Der globale Eindruck der Veränderung sollte in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 mittels CGIC, und damit über die betreuende Person, erfasst werden. In Amendments zum Studienprotokoll wurde der Endpunkt jeweils 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 den jeweiligen Gesamtpopulationen 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 Responderanalysen, 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 wird davon ausgegangen, 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 ist wünschenswert.

Alle Patientinnen und Patienten der Studien GWEP1414 und GWEP1423 gingen in die Analysen 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. 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 zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (Hedges' g: -0,71; 95%-KI: [-1,18; -0,24]; siehe Tabelle 26). Auch in den 20 mg/kg/Tag Vergleichen gegen Placebo zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Cannabidiol. Für die Auswertung der Metaanalyse mittels Hedges'g liegen die Ergebnisse vollständig unterhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2 (-0,7 [-1,02; -0,38]).

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. Dieser Effekt zeigte sich ebenfalls in den 20 mg/kg/Tag Cannabidiol-Vergleichen gegenüber Placebo, mit einem Effektschätzer und Konfidenzintervall für das Relative Risiko in der Metaanalyse deutlich über 1 (RR: 2,01 [1,37; 2,97]). 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. Aufgrund der post hoc durchgeführten Analysen, der unklaren Anzahl von Imputationen und der vorliegenden Fremdbewertung wird das Verzerrungspotential des Endpunkts insgesamt als hoch bewertet.

Vineland-II

Die Bewertung des adaptiven Verhaltens erfolgte mittels Vineland-II einem komplexen Instrument zur Erfassung der persönlichen und sozialen Fähigkeiten von Kindern oder Erwachsenen in alltäglichen Situationen, insbesondere bei Personen, die geistig zurückgeblieben sind oder mit Schwierigkeiten andere Testsituationen zu bestehen. Entgegen der Einstufung durch den pU als Lebensqualitätsinstrument wird die Vineland-II als Instrument zur Erfassung der Morbidität eingestuft.

Im Vergleich Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo liegen die Rücklaufquoten lediglich für einzelne Subdomänen zum adaptiven Verhalten, sowie für die 3 Subdomänen zum maladaptiven Verhalten über 70 %. Die Rücklaufquote für den Gesamtwert des adaptiven Verhaltens beträgt nur 32 % in der Behandlungsgruppe und 57 % in der Placebogruppe. Bezüglich der höheren Dosisform von Cannabidiol liegen für die Vergleiche gegenüber Placebo adäquate Rücklaufquoten für deutlich mehr Subskalen vor. In die Berechnung der Domänenwerte sowie den Gesamtwert für das adaptive Verhalten gehen dann jedoch deutlich weniger als 70 % der Teilpopulation FI-konform ein. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt mit „hoch“ bewertet. Von einer Darstellung der Ergebnisse wurde aufgrund der unzureichenden Datenlage, der schwierigen

Interpretierbarkeit einzelner Subskalen vor dem Hintergrund der hohen Komplexität des Instruments und des hohen Verzerrungspotentials abgesehen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigen sich im Endpunkt „Epileptische Anfälle“ Vorteile von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und auch von 20 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 $\geq 50\%$), der Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle sowie Anfälle gesamt und der längsten Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle. Tendenziell fallen die Ergebnisse etwas deutlicher zugunsten von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag aus. Statistisch signifikante Effekte zeigten sich hier auch für die Responderanalysen einer Reduktion konvulsiver Anfälle um $\leq 25\%$ und $\leq 75\%$. Ein direkter Vergleich der beiden Dosierungen liegt jedoch nicht vor. Status epilepticus Episoden trat im Rahmen der Studien GWEP1414 und GWEP1423 insgesamt nur sehr selten auf. Aufgrund des unklaren Umgangs mit Therapieabbrechern, der unklaren Anzahl an fehlenden Werten bzw. der unklaren Berichtsqualität im IVRS kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Hinzu kommen die teilweise bedeutenden Unterschiede in den Baseline-Anfallshäufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen, die bei der Interpretation prozentualer Reduktionen zu berücksichtigen sind. Die Endpunkte „Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle“ sowie „Anfälle gesamt“ und „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle“ werden mit einem hohen Verzerrungspotential bewertet.

Auch bei der Bewertung des Endpunkts „Globaler Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)“ zeigte sich sowohl bei den post hoc durchgeführten Auswertung über Mittelwertdifferenzen als auch bei der Responderanalyse eine Verbesserung durch die Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Cannabidiol 20 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo. Unklar bleibt jedoch, wie hoch die Rücklaufquoten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt waren und wie viele fehlende Werte mittels LOCF ersetzt wurden. Diese Unsicherheiten resultieren in einer Einschränkung in der Aussagesicherheit der Ergebnisse. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als hoch bewertet.

Im Endpunkte „Epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund nicht adäquater Rücklaufquoten werden die Ergebnisse für das adaptive Verhalten mittels Vineland-II nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.5 Lebensqualität

Da der QOLIE-31-P als nicht validiert eingestuft wurde, erfolgte die Bewertung 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 18) werden die Auswirkungen der fehlenden Validierung als gering eingeschätzt.

Sowohl in GWEP1414 als auch in der Studie GWEP1423 wurde, entgegen der geplanten Erhebungen im Protokoll, bei einigen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 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 LGS sind, erscheint der Einsatz adäquat. Auf Basis dieser Informationen erfolgte eine Anpassung der Auswertungen im SAP im Vergleich zum Studienprotokoll, sodass 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 ≥ 19 Jahre ein beantworteter QOLCE-Fragebogen vorliegt ist unklar. Insgesamt fehlen Angaben dazu, für wie viele Personen zu Beginn und zum Ende des Behandlungszeitraums ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt. 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 der zulassungskonformen ITT-Population als Grundgesamtheit herangezogen wird, lagen die Rücklaufquoten lediglich für einzelne Subskalen sowohl im Vergleich Cannabidiol 10 mg/kg/Tag als auch 20 mg/kg/Tag vs. Placebo bei über 70 %. In diesen Subskalen zeigen sich zudem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auswertungen anhand aller Personen ≤ 18 Jahre, bei denen der Einsatz des QOLCE laut Studienprotokoll auch tatsächlich geplant war, wären wünschenswert.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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 Personenzahl in der Sicherheitspopulation der Interventionsarme wich damit von der der FI-konformen ITT-Population jeweils um 2 Personen ab (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag: N = 37; Cannabidiol 20 mg/kg/Tag: N = 36). Die Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation der Studie GWEP1423 mit N = 41 unter Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und N = 43 unter Placebo und war fast identisch mit der FI-konformen ITT-Population.

Wie bereits beschrieben ist die mediane Behandlungsdauer für die Behandlungsarme beider Studien mit 98 bis 100 Tagen 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 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. 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-Haenszel-Test. In den eingereichten Unterlagen sind lediglich die UE bzw. SUE mit einer Inzidenz ≥ 10 bzw. $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm nach MedDRA-SOC und PT für die FI-konforme Teilpopulation angegeben. Eine vollständige Auflistung aller UE nach SOC und PT unabhängig von der Häufigkeit zur Verifizierung der Angaben konnte nicht identifiziert werden.

Insgesamt erlitten 88,6 % der Studienteilnehmenden in Studie GWEP1414 aus dem Behandlungsarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag ein UE, verglichen mit 75,7 % in der Placebogruppe. UE nach Schweregrad wurden aufgrund der nicht standardisierten Erhebung nicht berücksichtigt.

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. In der Auswertung der UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-SOC und PT 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 PT „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 „Somnolenz“ (RR: 11,63; 95%-KI: [1,58; 85,43]; $p = 0,0008$) auf. Lediglich der PT „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.

Vergleichende Sicherheitsdaten für die 20 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe liegen sowohl aus der Studie GWEP1414, als auch der Studie GWEP1423 vor. Mindestens 1 UE trat bei 92 (GWEP1414) bzw. 95 % (GWEP1423) der Personen aus den Interventionsgruppen auf und damit etwas häufiger als unter Placebo mit 76 bzw. 70 %. In der Studie GWEP1423 traten statistisch signifikant mehr SUE im Vergleich zu Placebo auf (RR: 6,73 [1,61; 28,11] $p = 0,0016$). Ein vergleichbarer Nachteil von Cannabidiol im Vergleich der Studie GWEP1414 bestand jedoch nicht, sodass dieser Effekt in der metaanalytischen Zusammenfassung keinen Bestand hatte. Für die Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich dagegen in beiden Studien ein statistisch signifikanter Nachteil von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag wobei auch der Effektschätzer der Metaanalyse deutlich über 1 liegt (RR: 11,22 [1,47; 86,61]). Todesfälle traten nicht auf und UE nach Schweregrad werden aufgrund der nicht standardisierten Erhebung nicht berücksichtigt. Auf Ebene der UE nach SOC und PT zeigten sich mehrere statistisch signifikante Effekten zuungunsten von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag. Bei den Metaanalysen folgender SOC kann dabei auf Basis des Konfidenzintervalls von einem statistisch signifikanten Effekt ausgegangen werden: „Untersuchungen“ (RR: 2,23; 95%-KI [1,11; 4,48]), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR: 2,94; 95%-KI [1,10; 7,86]), Psychiatrische Erkrankungen“ (RR: 2,85; 95%-KI [1,28; 6,32]), „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR: 2,33; 95%-KI [1,57; 3,45]) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (RR: 5,00; 95%-KI [1,51; 16,62]). Bei den PT muss lediglich für den Meta-Schätzer „Ausschlag“ (RR: 6,45 95%-KI [1,17; 35,67]) von einem statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag ausgegangen werden. Für die im jeweiligen SAP definierten UE von besonderem Interesse „Drogenentzug“ sowie „Drogenmissbrauch und Abhängigkeit“ wurden keine Ereignisse in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 für die FI-konforme Teilpopulation berichtet.

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

Verglichen mit Placebo treten UE numerisch häufiger im Cannabidiol-10 mg/kg/Tag-Arm auf, statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Cannabidiol waren jedoch lediglich bei einzelnen SOCs und PTs zu verzeichnen. Dagegen brachen Personen der Cannabidiol 20 mg/kg/Tag Arme die Therapie sowohl in der Studie GWEP1414 als auch in GWEP1423 statistisch signifikant häufiger aufgrund von UE ab. In der Studie GWEP1423 traten zudem statistisch signifikant mehr SUE im Vergleich zu Placebo auf. Dieser Effekt zeigte sich jedoch weder in der Studie GWEP1414 noch in der Metaanalyse der beiden Studien. Weitere statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag zeigten sich auf Ebene der UE nach SOCs und PTs. In der Gesamtschau resultiert daraus lediglich ein Nachteil von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag bei den UE.

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 zulassungsbegründenden Studien GWEP1414 (GWPCARE3) und GWEP1423 (GWPCARE4). Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle 31 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 Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Teilpopulation FI-konform

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Mortalität				
Gesamtmortalität	- ²⁾	n.b.	- ²⁾	n.b.
Morbidität				
Konvulsive Anfälle (Veränderung der Häufigkeit)				
<u>GWEP1414</u>	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -19,6 [-33,5; -4,5]; 0,0164	↑	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -27,5 [-42,6; -11,6]; 0,0013	↑
<u>GWEP1423</u>	-	-	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -34,1 [-50,2; -16,1]; 0,0004	↑
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Konvulsive Anfälle (Responderanalysen)				
<u>GWEP1414</u>	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾		RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾	
Reduktion ≥ 25 %	1,35 [0,95; 1,93] ⁵⁾ ; 0,0529	↔	1,44 [1,02; 2,03] ⁵⁾ ; 0,0319	↑
Reduktion ≥ 50 %	2,62 [1,23; 5,56]; 0,0065	↑	2,99 [1,42; 6,29]; 0,0023	↑
Reduktion ≥ 75 %	5,00 [0,61; 40,75] ⁵⁾ ; 0,1268	↔	10,28 [1,39; 76,23] ⁵⁾ ; 0,0064	↑
Reduktion ≥ 100 %	n.b. ⁶⁾	n.b.	n.b. ⁶⁾	n.b.
Anstieg ≥ 0 %	k.A. ⁷⁾	-	k.A. ⁷⁾	-
<u>GWEP1423</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾	
Reduktion ≥ 25 %	-	-	1,45 [1,04; 2,02]; 0,0171	↑
Reduktion ≥ 50 %	-	-	2,10 [1,20; 3,68]; 0,0026	↑
Reduktion ≥ 75 %	-	-	6,00 [1,43; 25,19] ⁵⁾ ; 0,0005	↑
Reduktion ≥ 100 %	-	-	n.b. ⁶⁾	n.b.
Anstieg ≥ 0 %	-	-	k.A. ⁷⁾	-
<u>Metaanalyse</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾	
Reduktion ≥ 25 %	-	-	1,44 [1,14; 1,83]; k.A.	- ⁸⁾
Reduktion ≥ 50 %	-	-	2,39 [1,53; 3,73]; k.A.	- ⁸⁾
Reduktion ≥ 75 %	-	-	7,20 [2,24; 23,12]; k.A.	- ⁸⁾
Reduktion ≥ 100 %	-	-	n.b.	n.b.
Anstieg ≥ 0 %	-	-	k.A.	-

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Nicht-konvulsive Anfälle				
<u>GWEP1414</u>	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -32,6 [-59,9; -1,2]; 0,039 ⁹⁾	↑	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -40,4 [-66,7; -8,7]; 0,005	↑
<u>GWEP1423</u>	-	-	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -38,1 [-63,1; -10,6]; 0,0035	↑
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Anfälle gesamt				
<u>GWEP1414</u>	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -22,2 [-37,3; -7,4]; 0,0049	↑	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -33,2 [-47,0; -18,1]; 0,0001	↑
<u>GWEP1423</u>	-	-	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: -36,4 [-51,8; -20,2]; <0,0001	↑
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt				
<u>GWEP1414</u>	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: 3,0 [2,0; 5,0]; 0,0001	↑	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: 5,0 [2,0; 11,0]; <0,0001	↑
<u>GWEP1423</u>	-	-	Median Differenz ³⁾ ; p-Wert: 4,0 [2,0; 9,0]; <0,0001	↑
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Status epilepticus				
<u>GWEP1414</u> Konvulsiv	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ n.b. ¹⁰⁾ ; 0,4450	↔	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ n.b. ¹⁰⁾ ; 0,2770	↔
Nicht-konvulsiv	n.b. ¹⁰⁾ ; 0,1904	↔	n.b. ¹⁰⁾ ; n.b.	n.b.
<u>GWEP1423</u> Konvulsiv	-	-	n.b. ¹⁰⁾ ; 0,2689	↔
Nicht-konvulsiv	-	-	n.b. ¹⁰⁾ ; 0,3026	↔
<u>Metaanalyse</u> Konvulsiv	-	-	n.b. ¹⁰⁾	n.b.
Nicht-konvulsiv	-	-	n.b. ¹⁰⁾	n.b.
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen				
<u>GWEP1414</u>	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 1,01 [0,31; 3,35]; 0,9608	↔	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 0,62 [0,14; 2,65]; 0,5572	↔
<u>GWEP1423</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 2,05 [0,40; 10,58] ⁵⁾ ; 0,2472	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 1,06 [0,33; 3,41]; k.A.	- ¹⁵⁾
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)¹¹⁾				
<u>GWEP1414</u>	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:		LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	
Veränderung zu Studienende	-0,81 [-1,33; -0,29]; 0,0027 -0,71 [-1,18; -0,24]; k.A.	↑	-0,71 [-1,28; -0,14]; 0,0161 0,57 [-1,04; -0,10]; k.A.	↔
<u>GWEP1423</u>			LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Veränderung zu Studienende	-	-	-1,18 [-1,80; -0,55]; 0,0003 -0,82 [-1,27; -0,37]; k.A.	↑
<u>Metaanalyse</u>			LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	
Veränderung zu Studienende	-	-	k.A. 0,70 [-1,02; -0,38]; k.A.	- - ⁸⁾
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) (Responderanalysen)¹¹⁾				
<u>GWEP1414</u> Verbesserung ¹²⁾ zu Studienende	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 1,72 [1,18; 2,50]; 0,0057	↑	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 1,69 [1,15; 2,50] ⁵⁾ 0,0040	↑
<u>GWEP1423</u> Verbesserung ¹²⁾ zu Studienende	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 2,52 [1,56; 4,07] ⁵⁾ <0,0001	↑
<u>Metaanalyse</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 2,01 [1,37; 2,97]; k.A.	- - ⁸⁾
Globaler Patienten-Eindruck der Veränderung (CGIC)				
<u>GWEP1414</u>	k.A. ⁷⁾	-	k.A. ⁷⁾	-
<u>GWEP1423</u>	-	-	k.A. ⁷⁾	-
Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)				
<u>GWEP1414</u>	- ¹³⁾	-	- ¹¹⁾	-
<u>GWEP1423</u>	-	-	- ¹¹⁾	-
Lebensqualität				
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)¹⁴⁾				
<u>GWEP1414</u>	- ¹⁴⁾	-	- ¹³⁾	-
<u>GWEP1423</u>	-	-	- ¹³⁾	-
Sicherheit				
UE				
<u>GWEP1414</u>	-	-	-	-
<u>GWEP1423</u>	-	-	-	-
SUE				
<u>GWEP1414</u>	RR [95%-KI], p-Wert: ⁴⁾ 1,76 [0,58; 5,27] ⁵⁾ ; 0,2661	↔	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 1,41 [0,41; 4,80]; 0,5763	↔
<u>GWEP1423</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 6,73 [1,61; 28,11]; 0,0016	↓
<u>Metaanalyse</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 2,94 [0,64; 13,6]; k.A.	- - ¹⁵⁾

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Therapieabbruch aufgrund von UE				
<u>GWEP1414</u>	RR [95%-KI], p-Wert: ⁴⁾ 3,17 [0,13; 75,24] ⁵⁾ ; 0,3173	↔	RR [95%-KI], p-Wert: ⁴⁾ 6,82 [0,36; 127,64] ⁵⁾ ; 0,0536	↔
<u>GWEP1423</u>	-	-	RR [95%-KI], p-Wert: ⁴⁾ 17,81 [1,06; 298,98] ⁵⁾ 0,0040	↓
<u>Metaanalyse</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert: ⁴⁾ 11,22 [1,47; 86,61]; k.A	- ⁸⁾
Suizidalität (C-SSRS)¹⁶⁾				
<u>GWEP1414</u>	k.A.	-	k.A.	-
<u>GWEP1423</u>	-	-	k.A.	-

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1414 wurden gepoolt.

²⁾ Todesfälle sind während des Studienzeitraums nicht aufgetreten.

³⁾ Behandlungseffekt entspricht dem Median der Differenz nach Hodges-Lehmann; p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Rangsummentest.

⁴⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁵⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

⁶⁾ Konvulsive Anfallsfreiheit wurde von keiner Person im Studienzeitraum erreicht.

⁷⁾ Es wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt in der relevanten Teilpopulation FI-konform vorgelegt.

⁸⁾ Eine abschließende Bewertung des Effekts ist nicht möglich. Es liegen keine p-Werte vor. Die dargestellten Ergebnisse weisen auf ein signifikantes Ergebnis hin.

⁹⁾ Keine statistische Signifikanz bei Sensitivitätsanalyse mittels Rang-ANCOVA ($p^{\circ}=0,0878$).

¹⁰⁾ Keine Darstellung der RR aufgrund sehr geringer Anzahl an Ereignissen in den Behandlungsarmen.

¹¹⁾ Als Erhebungszeitpunkt ist das Ende des Studienzeitraums anhand des Wertes bei der letzten Studienvisite angegeben. Imputation mittels LOCF falls dieser Wert fehlt.

¹²⁾ 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).

¹³⁾ Die Ergebnisse zur Vineland-II wurden nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquoten lediglich in einzelnen Subdomänen über 70% liegen.

¹⁴⁾ Die Ergebnisse zum QOLCE wurden nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquoten in Bezug auf die zulassungskonforme ITT-Population lediglich in wenigen Subskalen über 70% liegen.

¹⁵⁾ Eine abschließende Bewertung des Effekts ist nicht möglich. Es liegen keine p-Werte vor. Die dargestellten Ergebnisse weisen auf ein nicht signifikantes Ergebnis hin.

¹⁶⁾ Suizidalität: Es wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt in der relevanten Teilpopulation vorgelegt. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien GWEP1414 und GWEP1423 traten jedoch keine oder sehr wenige Ereignisse bezüglich Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten auf.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; 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: 21.10.2020]. URL: 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: 19.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Amendment 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3471/2020-04-02_Amendment_Cannabidiol_D-485.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 07.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4246/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol-Lennox-Gastaut_D-485_BAnz.pdf.

12. **GW Pharma.** Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 23.07.2020. Berlin. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. **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]. 15.10.2020.
14. **GW Pharmaceuticals.** Dossieranalysen 1414 1423 [unveröffentlicht]. 08.10.2020.
15. **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 3 [unveröffentlicht]. 13.01.2020.
16. **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]. 2016.
17. **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]. 2017.
18. **GW Research.** GWPCARE5 - an open label extension study of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.10.2020. [Zugriff: 16.11.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02224573>.
19. **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.
20. **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.
21. **May TW, Pfafflin M, Cramer JA.** Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. Epilepsy Behav 2001;2(2):106-114.
22. **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.
23. **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>.

24. **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.
25. **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.
26. **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.
27. **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.
28. **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.
29. **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.
30. **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.
31. **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.
32. **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.
33. **Van Rijckevorsel K.** Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(6):1001-1019.