

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	11
2.3 Endpunkte	24
2.3.1 Mortalität	26
2.3.2 Morbidität	26
2.3.3 Lebensqualität	41
2.3.4 Sicherheit	43
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	47
2.4 Statistische Methoden	48
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	53
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	56
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	56
3.2 Mortalität	62
3.3 Morbidität	62
3.4 Lebensqualität	75
3.5 Sicherheit	80
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	91
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cannabidiol (Epidyolex®)	91
4.2 Design und Methodik der Studie	92
4.3 Mortalität	94
4.4 Morbidität	95
4.5 Lebensqualität	100
4.6 Sicherheit	100
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	103
Referenzen	109

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie GWEP1424	12
Tabelle 3:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1424	17
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in Studie GWEP1424.....	17
Tabelle 5:	Charakterisierung GWEP1332 Teil B.....	18
Tabelle 6:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1332 Teil B.....	22
Tabelle 7:	Charakterisierung der Intervention in Studie GWEP1332 Teil B	23
Tabelle 8:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B	24
Tabelle 9:	Adaptive Level nach v-Skalenwert und Standardwert.....	37
Tabelle 10:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B.....	48
Tabelle 11:	Analysepopulation Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform ¹⁾	49
Tabelle 12:	Analysepopulation Studie GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform ¹⁾	49
Tabelle 13:	Verzerrungspotential der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B	53
Tabelle 14:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B	54
Tabelle 15:	Allgemeine Angaben Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B	56
Tabelle 16:	Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Sicherheitspopulation.....	59
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (primäre Wirksamkeitsanalyse).....	63
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Sensitivitätsanalyse)	63
Tabelle 19:	Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Responderanalysen Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% und Anstieg $> 0\%$).....	65
Tabelle 20:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen.....	67
Tabelle 21:	Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit der Anfälle gesamt" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen	68

Tabelle 22:	Ergebnisse zum Endpunkt " Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen.....	69
Tabelle 23:	Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B –Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen	70
Tabelle 24:	Ergebnisse für Veränderung des CGIC im Vergleich zu Baseline in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B –Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende.....	71
Tabelle 25:	Ergebnisse für den CGIC (Responder: Verbesserung) in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B –Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende.....	72
Tabelle 26:	Ergebnisse für den Endpunkt „Epilepsiebedingten Hospitalisierungen“ in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B –Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen	74
Tabelle 27:	Ergebnisse für Veränderung des QOLCE im Vergleich zu Baseline in der Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) –Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen	75
Tabelle 28:	Ergebnisse für Veränderung des QOLCE im Vergleich zu Baseline in Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B (20 mg/kg/Tag Cannabidiol) –Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen.....	77
Tabelle 29:	Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B –Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)	81
Tabelle 30:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) –Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation).....	82
Tabelle 31:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B (20 mg/kg/Tag Cannabidiol) – Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation).....	83
Tabelle 32:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) –Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation).....	87
Tabelle 33:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B (20 mg/kg/Tag Cannabidiol) – Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation).....	88
Tabelle 34:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B- Teilpopulation FI-konform.....	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendarstellung GWEP1424.....	16
Abbildung 2: Studiendarstellung GWEP1332 Teil B	22

Abkürzungsverzeichnis

ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BASC-2	Behavior Assessment System for Children – Second Edition
CAB	Cognitive Assessment Battery
CGIC	Caregiver Global Impression of Change
CGICSD	Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration
D-KEFS	Delis-Kaplan Executive Function System
DS	Dravet-Syndrom
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se

VerfO	Verfahrensordnung
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 drei 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 zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

Dem 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 (pU) ermöglichen, die erforderlichen Daten zur 20 mg/kg/Tag Dosierung aus den beiden zulassungsbegründenden Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B 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 eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Begründung, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff				
GWEP1332 Teil A und Teil B ¹⁾ (GWPCARE1)	ja	nein	Teil A: nein Teil B: ja	Teil A: nicht FI- konform ²⁾
GWEP1424 ¹⁾ (GWPCARE2)	ja	ja	ja	-
GWEP1415 (GWPCARE5)	nein	nein	nein	Nicht FI-konform ³⁾ , laufend ⁴⁾ , einarmig
Studien zu externen Kontrollen				
Nicht zutreffend	-	-	-	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

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

³⁾ In Studie GWEP1415 war eine Dosierung außerhalb der Empfehlung der FI (bismaximal 20 mg/kg/Tag) möglich. 67,9 % der DS-Sicherheitspopulation der Studie GWEP1415 nahm Cannabidiol zusammen mit Clobazam ein. Die Einnahme von Cannabidiol nach Dosierung gliederte sich für diese Sicherheitspopulation wie folgt: 20 mg/kg/Tag oder weniger: 21,5 %; > 20 bis < 30 mg/kg/Tag: 29,7 %; ≥ 30 mg/kg/Tag: 32,8 %; unbekannt/fehlend: 15,9%. D. h. ca. 76 % der Studienpopulation erhält eine Dosierung außerhalb der Zulassung bzw. die Dosierung ist unbekannt/fehlend [17].

⁴⁾ Die Studie wurde am 24. September 2020 abgeschlossen [19]. Im M4 des Nutzendossiers stellt der pU die Studie als laufend dar.

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

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

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

Die doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie GWEP1424 untersucht die Wirksamkeit von Cannabidiol in zwei verschiedenen Dosierungen (10 und 20 mg/kg/Tag) als FI-konforme, adjuvante, anti-epileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf die prozentuale

Veränderung in der Häufigkeit krampfhafter Anfälle. Im Vergleich zur Nutzenbewertung von Cannabidiol vom 15.01.2020 [12] liegen nun auch die Daten für die Dosierung 20 mg/kg/Tag Cannabidiol der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vor.

Die Studie GWEP1415 (GWPCARE5) ist eine einarmige, Open-Label-Extensionsstudie, mit einer geplanten Studiendauer von 5 Jahren, mit Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder Dravet-Syndrom (DS), die zuvor an den randomisierten, placebokontrollierten Studien GWEP1332 und GWEP1424 (Indikation DS) sowie GWEP1414 und GWEP1423 (Indikation LGS) teilnahmen. Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung der Langzeitsicherheit von Cannabidiol bei Kindern und Jugendlichen mit DS oder LGS. Die Studie ist abgeschlossen [19].

Im Rahmen der Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) erfolgte eine Anpassung des Anwendungsgebietes dahingehend, dass die Einnahme von Cannabidiol zusammen mit Clobazam erfolgen muss. In den Zulassungsstudien waren verschiedene antiepileptische Medikamente entsprechend der Versorgung als Begleitmedikation erlaubt. Die in den Studien GWEP1424, GWEP1332 Teil B und GWEP1415 eingeschlossene Studienpopulation entspricht daher nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Cannabidiol, weshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich Daten einer Teilpopulation (FI-konform) herangezogen werden können. Diese Teilpopulation beinhaltet alle Personen, die Cannabidiol (bis maximal 20 mg/kg/Tag) zusammen mit Clobazam als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom erhalten haben. In Studie GWEP1424 liegt dieser Anteil bei ca. 64 % der Studienpopulation, in der Studie GWEP1332 Teil B sind es 65 %. In der Studie GWEP1415 liegt dieser Anteil lediglich bei 21,5 % (bezogen auf die Sicherheitspopulation), wobei die genaue Dosierung (\leq 20 mg/kg/Tag) unklar ist.

Zur Nutzenbewertung für Cannabidiol wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Cannabidiol [14]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan der Studien GWEP1424 (GWPCARE2) [18] und GWEP1332 (GWPCARE1) [16] einschliesslich Zusatzanalysen für die Teilpopulation FI-konform [15]
- Publikation zur Studie GWEP1332: Devinsky et al. 2017 [6]
- Publikation zur Studie GWEP1424: Miller et al. 2020 [23]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie GWEP1424

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Studie GWEP1424 (GWPCARE2) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante antiepileptische Behandlung gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 18 Jahre) mit dem Dravet-Syndrom. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1) auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag, Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag), stratifiziert nach Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre). Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen.
Population	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin / Patient und deren Betreuungsperson waren gewillt und in der Lage (nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals) alle Studienanforderungen zu erfüllen. • Patient war männlich oder weiblich und im Alter zwischen 2 und 18 Jahre (einschließlich). • Patientin / Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Dravet-Syndroms, welches nicht gänzlich durch derzeit verfügbare Antiepileptika kontrolliert werden konnte. • Patientin / Patient erlitt 4 oder mehr konvulsive Anfälle (d. h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) während der ersten 28 Tage der Baselineperiode. • Patientin / Patient nahm ein oder mehrere Antiepileptika in einer Dosis, die über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen unverändert blieb. • Jegliche antiepileptische Medikation oder Intervention (einschließlich ketogene Diät oder VNS) waren über einen Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening stabil und Patientin/Patient und Betreuer waren bereit, ein unverändertes Regime während der gesamten Studie aufrechtzuerhalten (ketogene Diät und die VNS-Behandlungen wurden nicht als Antiepileptika betrachtet). • Patientin / Patient und/oder Elternteil(e) / gesetzliche Vertreter waren gewillt ihre/n behandelnde/n Ärztin / Arzt und Fachärztin / Facharzt über die Teilnahme an der Studie zu informieren. • Patientinnen / Patienten haben ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baselineperiode geführt; Patientinnen/Patienten, die sich nicht konform verhielten, wurden als nicht geeignet für die Fortsetzung der Studie eingestuft. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin / Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch bedeutsame instabile Erkrankungen. • Patientin/Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch bedeutsame Erkrankungen im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung. • Patientin / Patient hatte, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, klinisch bedeutsame abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung. • Patientin / Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, die zum Zeitpunkt des Screenings oder der Randomisierung gemessen wurden. • Patientin / Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, die Beurteilung des EKGs beeinträchtigte. • Patientin / Patient wies innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig eine Alkoholabhängigkeit oder Substanzabhängigkeit auf oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholhaltige Getränke.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin / Patient hatte gegenwärtig oder in der Vergangenheit innerhalb 3 Monate vor Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Konsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®)). • Patientin / Patient war nicht gewillt, während des Studienzeitraums auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Konsum, medizinischen Cannabis oder synthetischer Cannabinoid-basierter Medikamente (einschließlich Sativex®) zu verzichten. • Patientin / Patient wies in der Vergangenheit Symptome (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht) im Zusammenhang mit einem Abfall des Blutdrucks aufgrund von Haltungsschäden auf. • Patientin / Patient hatte im Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Studiervisite Alkohol zu sich genommen und/oder war nicht gewillt auf das Trinken von Alkohol während der Studie zu verzichten. • Patientin / Patient hatte eine bekannte oder vermutete Hypersensitivität ggü. Cannabinoiden oder einem Trägerstoff des klinischen Prüfpräparats (z. B. Sesamöl). • Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten waren im gebärfähigen Alter; außer sie waren dazu bereit sicherzustellen, dass sie oder der Partner hoch-effektive Empfängnisverhütungsmethoden über die Dauer der Studie und 3 Monate darüber hinaus anwendet. Hocheffektive Methoden der Empfängnisverhütung waren definiert als solche, die allein oder in Kombination, eine geringe Versagenshäufigkeit aufweisen (d. h. weniger als 1 % pro Jahr), wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen / hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasektomierte Partner oder sexuelle Enthaltbarkeit. • Patientin / Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem anderen Prüfpräparat teilgenommen. • Patientin / Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen. • Patientin / Patient wies bei Screening (Studiervisite 1) oder Randomisierung (Studiervisite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion auf, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST > 5 × ULN ○ ALT oder AST > 3 × ULN und (TBL > 2 × ULN oder INR > 1,5) ○ ALT oder AST > 3 × ULN verbunden mit Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im oberen rechten Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %). • Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Personen, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen. • Einer körperlichen Untersuchung zufolge wies die Patientin / der Patient Anomalien auf, die, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden. • Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 gemäß C-SSRS bei Screening.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Screening: N = 285 Randomisierung: N = 199</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 67 Intervention: 10 mg/kg/Tag Cannabidiol

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • N = 67 Intervention: 20 mg/kg/Tag Cannabidiol • N = 65 Kontrolle: Placebo¹⁾
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienzentren Die Studie wurde in 38 internationalen Studienzentren durchgeführt: 23 in den USA, 7 in Spanien, 3 in Polen, 2 in Australien, 2 in den Niederlanden, 1 in Israel Studienzeitraum Datum des Studienbeginns: 13.04.2015 Datum Studienabschluss: 09.04.2018 Amendment 1: 15.03.2019 ²⁾
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ³⁾ im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Responder, definiert als solche mit einer Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle (insgesamt und 4-wöchentlich) • Anzahl Patientinnen / Patienten mit einer Verschlechterung von $> 25\%$, keine Veränderung -25 bis $+25\%$, Verbesserung von 25 bis 50%, Verbesserung von 50 bis 75% oder Verbesserung $> 75\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle⁴⁾ • Veränderung der Häufigkeit der nicht-konvulsiven Anfälle⁵⁾ im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline • Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt⁶⁾ im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline • Veränderung der Häufigkeit von Anfällen nach Subtypen im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline • Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) • Dauer der Subtypen von Anfällen (CGICSD) • Episoden von Status epilepticus⁷⁾ • Einsatz von Notfallmedikation • Epilepsiebedingte Hospitalisierungen • Schlafstörungen (0–10 NRS) • Tagesschläfrigkeit (ESS) • Lebensqualität (QOLCE) • Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II) • Bewertung des kognitiven Verhaltens (CAB) • Wachstum und Entwicklung (Größe, Gewicht, IGF-1-Level und Tanner-Stadium) • Pharmakokinetik • Vorhandensein von THC und seinen Hauptmetaboliten im Plasma • Plasmakonzentration durch begleitende antiepileptische Medikation • Sicherheit (einschließlich C-SSRS, Cannabis Withdrawal Scale (CWS) oder Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (PCWS)) Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Tage ohne konvulsive Anfälle • Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle Post-hoc erhobene Endpunkte für das Modul 4 <ul style="list-style-type: none"> • Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive Anfälle • Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt sowie für Patientinnen / Patienten mit einer Reduktion $\geq 50\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle für folgende Subgruppenmerkmale geplant: <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–12 Jahre, 13–18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • Einnahme von CLB (ja, nein) • Einnahme von VPA (ja, nein) • Einnahme von STP (ja, nein) • Einnahme von CLB und STP (ja/ja, ja/nein, nein/ja, nein/nein) • Einnahme von Levetiracetam (ja, nein) • Einnahme von Topiramate (ja, nein) • Durchschnittliche Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (nach Terzilen: ≤ 1 beobachtet, > 1 beobachtet, ≤ 2 beobachtet, > 2 beobachtet) • Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente (< 3, ≥ 3) • Anzahl früherer antiepileptischer Medikamente (< 4, ≥ 4) • Anzahl früherer und begleitender antiepileptischer Medikamente (< 8, ≥ 8)

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

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

³⁾ Konvulsive Anfälle wurden definiert als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch.

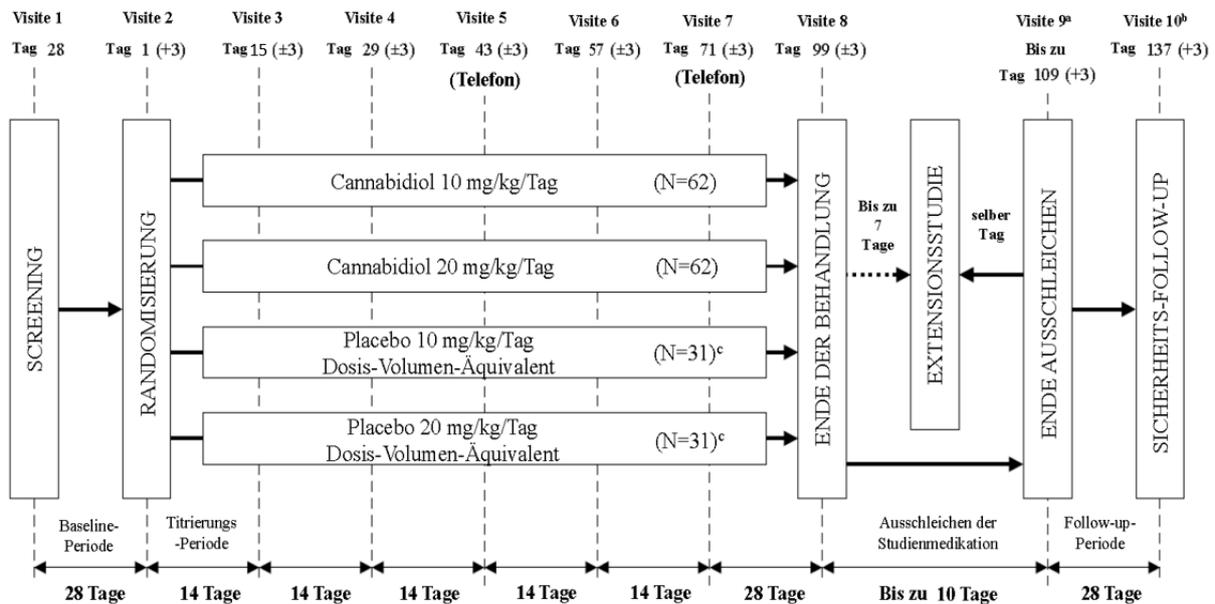
⁴⁾ Im Studienprotokoll ist die Responderklassifikation "keine Verbesserung" in einer Kategorie definiert als -25% bis 25% Reduktion konvulsiver Anfälle. SAP und CSR unterteilen "keine Verbesserung" dagegen nochmal in zwei Gruppen: Anstieg ≥ 0 bis $\leq 25\%$, Reduktion > 0 bis $< 25\%$.

⁵⁾ Nicht-konvulsive Anfälle wurden definiert als myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Anfälle mit Absencen.

⁶⁾ Anfälle gesamt wurden definiert als die Kombination konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle.

⁷⁾ Status epilepticus ist definiert als jeder Anfall mit einer Dauer von 30 Minuten oder länger.

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



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

Abbildung 1: Studiendarstellung GWEP1424

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

An das Screening schloss sich eine 28-tägige Baselineperiode an, in der die Studienteilnehmenden mindestens 4 Krampfanfälle (tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) erleiden mussten. Im nächsten Schritt erfolgte die Randomisierung und eine 14-tägige Titrationsperiode, in der die entsprechenden Studienarme auf die gewünschte Dosis des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden. Daran schloss sich die 12-wöchige Erhaltungsperiode an, sodass sich eine Behandlungsdauer von insgesamt 14 Wochen ergibt. Nach Ende der Studienmedikation (innerhalb von 7 Tagen) war es für die Studienteilnehmenden möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen. Für alle, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergingen, erfolgte eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine vierwöchige Nachbeobachtung.

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

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

Tabelle 3: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie GWEP1424

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

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

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in Studie GWEP1424

Intervention	Kontrolle
Cannabidiol¹⁾ (Epidyolex)²⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u> <ul style="list-style-type: none"> • 10 bzw. 20 mg/kg/Tag • Zweimal täglich (morgens und abends) als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen • Titrationsperiode 2 Wochen, mit einer Anfangsdosis von zweimal täglich 2,5 mg/kg (gesamt 5 mg/kg/Tag) auf zweimal täglich 5 mg/kg (gesamt 10 mg/kg/Tag) oder auf zweimal täglich 10 mg/kg (gesamt 20 mg/kg/Tag), danach Erhaltungsperiode 	Placebo³⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u> Wie Intervention
Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol wird als adjuvante Behandlung zusammen mit AED⁵⁾ verabreicht. • Die Dosierungen der begleitenden AED mussten mindestens 4 Wochen lang vor dem Screening stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben. • Nicht-pharmakologische Therapien (z. B. ketogene Diät, VNS) mussten ebenfalls mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil sein. 	

Intervention	Kontrolle
Weitere erlaubte Begleitmedikation Die Verwendung von Notfallmedikamenten bei Bedarf.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche neuen Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) oder Änderungen der Dosierung. • Gelegentlicher Cannabiskonsum, medizinisches Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) innerhalb von drei Monaten vor oder während der Studie • Einnahme eines anderen Prüfpräparates in einer klinischen Studie innerhalb von 6 Monaten vor oder während der Studie. • Einnahme von Felbamat weniger als 1 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 [13].

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

⁴⁾ In der Fachinformation zu Epidyolex wird darauf verwiesen, dass die Einnahme konsequent entweder mit o. ohne Nahrungsaufnahme erfolgen sollte, da Nahrung zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen kann [13]. In Studie GWEP1424 waren keine Einschränkungen der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz vorgegeben [18].

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

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

Studie GWEP1332 Teil B

Tabelle 5: Charakterisierung GWEP1332 Teil B

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Studie GWEP1332 (GWPCARE1) ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, zweiteilige Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der dosisabhängigen Sicherheit und Pharmakokinetik von Cannabidiol (Teil A), gefolgt von der Untersuchung Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol (Teil B) bei Kindern und jungen Erwachsenen mit dem Dravet-Syndrom. Patientinnen / Patienten wurden entweder in Teil A oder Teil B der Studie aufgenommen; eine Teilnahme in beiden Teil-Studien war nicht möglich.
	<u>GWEP1332 Teil B</u> Studie GWEP1332 Teil B ist eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante anti-epileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 18 Jahre) mit dem Dravet-Syndrom. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo, stratifiziert nach Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre). Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen.
Population	Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Patientin / Patient und deren Betreuungsperson waren gewillt und in der Lage (nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals), alle Studienanforderungen zu erfüllen. • Patient war männlich oder weiblich und im Alter zwischen 2 und 18 Jahre (einschließlich). • Patientin / Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Dravet-Syndroms, welches nicht gänzlich durch derzeit verfügbare Antiepileptika kontrolliert werden konnte.

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

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>häufigkeit aufweisen (d. h. weniger als 1 % pro Jahr), wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen / hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasektomierte Partner oder sexuelle Enthaltsamkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientin / Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem anderen Prüfpräparat teilgenommen. • Patientin / Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als 1 Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen. • Jegliche bedeutsame Krankheit oder Erkrankung, die nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, entweder die Patientin / den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdete, das Ergebnis der Studie beeinflussen könnte oder die Fähigkeit der Patientin / des Patienten, an der Studie teilzunehmen, beeinflussen könnte. • Patientin / Patient wies bei Screening (Studienvisite 1) oder Randomisierung (Studienvisite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion auf, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT > 5 x ULN und (TBL > 2 x ULN) ○ ALT oder AST > 3 x ULN und (TBL > 2 x ULN oder INR > 1,5) Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Personen, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen • Einer körperlichen Untersuchung zufolge wies die Patientin / der Patient Anomalien auf, die, nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden • Patientin / Patient war zuvor bereits in die Studie randomisiert; Teilnehmende aus Teil A der Studie konnten nicht an Teil B der Studie teilnehmen. • Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 gemäß C-SSRS bei Screening
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Screening: N = 177 Randomisierung: N = 120</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 61 Cannabidiol • N = 59 Placebo
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren Die Studie wurde in 23 internationalen Studienzentren durchgeführt: 14¹⁾ in den USA, 4 in Frankreich, 3 in Großbritannien, 2 in Polen</p> <p>Studienzeitraum Datum des Studienbeginns: 30.03.2015 Datum Studienabschluss: 26.11.2015 Addendum 1: 30.06.2017²⁾ Addendum 2: 13.12.2018³⁾</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle⁴⁾ im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Responder, definiert als eine Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% der Häufigkeit konvulsiver Anfälle • Anzahl Patientinnen / Patienten mit einer Verschlechterung von $> 25\%$, keine Veränderung -25 bis $+25\%$, Verbesserung von 25 bis 50%, Verbesserung von 50 bis 75% oder Verbesserung $> 75\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle • Veränderung der Häufigkeit der nicht-konvulsiven Anfälle⁵⁾ im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt⁶⁾ im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline • Veränderung der Häufigkeit von Anfällen nach Subtypen im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline • Episoden von Status epilepticus⁷⁾ • Einsatz von Notfallmedikation • Epilepsiebedingte Hospitalisierungen • Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) • Dauer der Subtypen von Anfällen (CGICSD) • Schlafstörungen (0–10 NRS) • Tagesschläfrigkeit (ESS) • Lebensqualität (QOLCE) • Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II) • Wachstum und Entwicklung (Größe, Gewicht, IGF-1-Level und Tanner-Stadium) • Plasmakonzentration durch begleitende antiepileptische Medikation • Sicherheit (einschließlich C-SSRS) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Baseline-Frequenzkonvulsiver Anfälle <p>Post-hoc erhobene Endpunkte für das Modul 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive Anfälle • Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt
Subgruppenanalysen	<p>Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt sowie für Personen mit einer Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle für folgende Subgruppenmerkmale geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2–5, 6–12, 13–18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • Einnahme von CLB (ja, nein) • Einnahme von VPA (ja, nein) • Einnahme von STP (ja, nein) • Durchschnittliche Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (nach Terzentilen: ≤ 1 beobachtet, > 1 beobachtet, ≤ 2 beobachtet, > 2 beobachtet) • Anzahl begleitender antiepileptischer Medikamente (< 3, ≥ 3) • Anzahl früherer antiepileptischer Medikamente (< 4, ≥ 4) • SCN1A-Mutation positiv

¹⁾ Alle 23 Zentren untersuchten Patienten, aber nur in 22 Zentren wurden Patienten randomisiert (13 von 14 Zentren in den USA)

²⁾ Folgende relevante Änderungen wurden für das Addendum 1 durchgeführt:
Einführung eines Konsortiums (ESC) zur Sicherstellung einer konsistenten Charakterisierung der Anfallssubtypen zwischen den Ländern bzw. Studienzentren, die zu einer Reklassifikation und post-hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen führten. Die Ergebnisse der Primär- und Sensitivitätsanalyse waren vergleichbar.

³⁾ In Addendum 2 wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen.

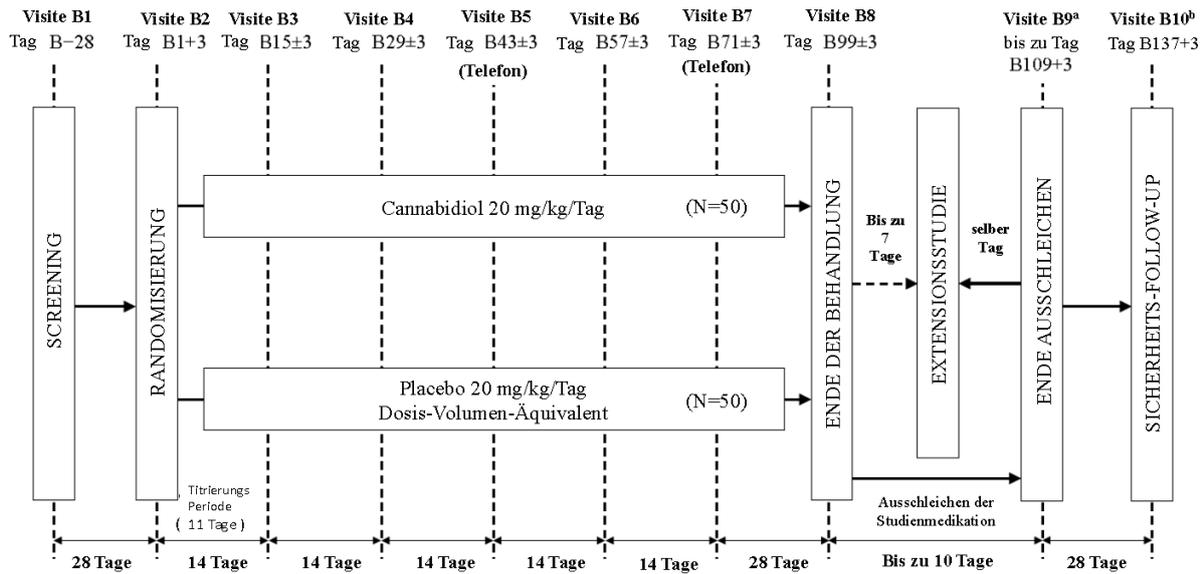
⁴⁾ Konvulsive Anfälle wurden definiert als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch

⁵⁾ Nicht-konvulsive Anfälle wurden definiert als myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Anfälle mit Absencen.

⁶⁾ Anfälle gesamt wurden definiert als die Kombination konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle.

⁷⁾ Status epilepticus ist definiert als jeder Anfall mit einer Dauer von 30 Minuten oder länger.

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



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

Abbildung 2: Studiendarstellung GWEP1332 Teil B

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

An das Screening schloss sich eine 28-tägige Baselineperiode an, in der die Studienteilnehmenden mindestens 4 Krampfanfälle (tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) erleiden mussten. Im nächsten Schritt erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1 und eine 14-tägige Titrationsperiode, in der die entsprechenden Studienarme auf die gewünschte Dosis des Prüf- oder Kontrollpräparates auftitriert wurden. Daran schloss sich die 12-wöchige Erhaltungsperiode an, sodass sich insgesamt eine Behandlungsdauer von 14 Wochen ergibt. Nach Ende der Studienmedikation war es für die Studienteilnehmenden möglich die Behandlung in einer offenen Extensionsstudie fortzusetzen (innerhalb von 7 Tagen). Für alle, die nicht direkt in die Extensionsstudie übergangen, erfolgte eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) und eine vierwöchige Nachbeobachtung.

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

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

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Amendment 5 (30.03.2015)	<p>Das Protokoll wurde nie bei entsprechenden Behörden eingereicht oder an einem Untersuchungsstandort umgesetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adaption verschiedener statistischer Methoden. • Es wurde festgelegt, dass die Studienteilnehmenden nach Alter (2–5, 6–12 und 13–18 Jahre) über die Behandlungsarme verteilt werden. • Erhöhung der Anzahl der benötigten Personen von 80 auf 100.

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

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

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in Studie GWEP1332 Teil B

Intervention	Kontrolle
Cannabidiol¹⁾ (Epidyolex)²⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/kg/Tag • Zweimal täglich (morgens und abends) als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen • Titrationsperiode 2 Wochen, mit einer Anfangsdosis von zweimal täglich 2,5 mg/kg (gesamt 5 mg/kg/Tag) auf zweimal täglich 10 mg/kg (gesamt 20 mg/kg/Tag), danach Erhaltungsperiode 	Placebo³⁾ <u>Dosierung und Art der Anwendung⁴⁾</u> Wie Intervention
Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol wird als adjuvante Behandlung zusammen mit AED⁵⁾ verabreicht. • Die Dosierungen der begleitenden AED mussten mindestens 4 Wochen lang vor dem Screening stabil gewesen sein und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil bleiben. • Nicht-pharmakologische Therapien (z. B. ketogene Diät, VNS) mussten ebenfalls mindestens 4 Wochen vor dem Screening und während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil sein. 	
Weitere erlaubte Begleitmedikation Die Verwendung von Notfallmedikamenten bei Bedarf.	

Intervention	Kontrolle
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche neuen Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) oder Änderungen der Dosierung innerhalb von 4 Wochen vor oder während der Studie. • 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. 	

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 [13].

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

⁴⁾ In der Fachinformation zu Epidyolex wird darauf verwiesen, dass die Einnahme konsequent entweder mit o. ohne Nahrungsaufnahme erfolgen sollte, da Nahrung zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen kann [13]. In Studie GWEP1332 Teil B wurde die Prüfsubstanz ohne Rücksicht auf die Mahlzeiten eingenommen [16].

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

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

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden 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 GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Studie GWEP1424			
Mortalität ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Epileptische Anfälle	Morbidität	Ja	Ja
• Konvulsive Anfälle ²⁾		Ja	Ja
• Nicht-convulsive Anfälle ³⁾		Ja	Ja
• Anfälle gesamt		Nein	Nein
• Anzahl Tage ohne konvulsive Anfälle		Nein	Nein
• Subtypen von Anfällen ⁴⁾		Ja	Nein
• Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle		Ja	Nein
• Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive Anfälle		Ja	Nein
• Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt		Ja	Ja
Status epilepticus			Ja
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)		Ja	Ja
Dauer der Anfälle (mittels CGICSD)		Ja	Nein
Epilepsiebedingte Hospitalisierung		Ja	Ja

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Schlafstörungen (mittels 0–10 NRS)		Nein	Nein
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)		Nein	Nein
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)		Ja	Ja
Bewertung des kognitiven Verhaltens (mittels CAB)		Nein	Nein
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE)	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja
Suizidalität (mittels C-SSRS)		Nein	Ja
GWEP1332 Teil B			
Mortalität ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Epileptische Anfälle <ul style="list-style-type: none"> • Konvulsive Anfälle²⁾ • Nicht-konvulsive Anfälle³⁾ • Anfälle gesamt • Subtypen von Anfällen⁴⁾ • Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle • Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive Anfälle • Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt 	Morbidity	Ja	Ja
		Ja	Ja
		Ja	Ja
		Nein	Nein
		Ja	Nein
		Ja	Ja
Status epilepticus		Ja	Ja
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)		Ja	Ja
Dauer der Anfälle (mittels CGICSD)		Ja	Nein
Epilepsiebedingte Hospitalisierung		Ja	Ja
Schlafstörungen (mittels 0–10 NRS)	Nein	Nein	
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Nein	Nein	
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)	Ja	Ja	
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE)	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja
Suizidalität (mittels C-SSRS)		Nein	Ja

¹⁾ Todesfälle sind im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben worden.

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

³⁾ Nicht-konvulsive Anfälle beinhalten alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absenzen.

⁴⁾ Als Subtypen sind im Studienprotokoll folgende Anfälle definiert: atonische, tonische, tonisch-klonische, klonische, myoklonische, Absenzen (typische und atypische), zählbare partielle und andere partielle Anfälle. Diese sind in den anderen Kategorien konvulsive, nicht-konvulsive und Anfälle gesamt bereits miteingefasst und werden daher nicht mehr gesondert berücksichtigt.

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; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition

2.3.1 Mortalität

Mortalität

Der Endpunkt „Mortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Todesfälle wurden in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde in beiden Studien ab Studienvisite 1 (Screening, 28 Tage vor Baseline) über den gesamten Studienzeitraum (bis Studienvisite 10, d. h. 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis) erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte in beiden Studien auf Basis der Safety-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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“.

Mortalität ist daher patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Validität:

Der Endpunkt wird als valide betrachtet.

2.3.2 Morbidität

Epileptische Anfälle

Der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Zur Beurteilung einer Veränderung in der Häufigkeit epileptischer Anfälle werden im Rahmen der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B verschiedene Endpunkte untersucht. Unterschieden werden dabei die konvulsiven Anfälle von den nicht-konvulsiven Anfällen. Die Anzahl sowie Art des konvulsiven bzw. nicht-konvulsiven Anfalls wird täglich von der Patientin / dem Patienten oder der Betreuungsperson mittels sprachgestütztem, elektronischem Telefongebuch (IVRS) erfasst und

klassifiziert. Die Betreuungspersonen erhielten vor Studienbeginn (während Baselineperiode und Screening) ein Training zum richtigen Umgang mit dem IVRS. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen (idealerweise am Tag des Besuchs oder anderweitig innerhalb von 3 Tagen).

Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Konvulsive Anfälle sind definiert als tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle. Der primäre Endpunkt ist die (prozentuale (nur GWEP1332 Teil B)) Veränderung der Häufigkeit aller konvulsiven Anfälle (Durchschnitt pro 28 Tage) im Verlauf der Behandlung (Titrations- und Erhaltungszeitraum) gegenüber Baseline.

Darüber hinaus sind im Rahmen der Studien folgende Responderanalysen hinsichtlich der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle durchgeführt worden:

- Anzahl Responder, definiert also solche mit einer Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline (insgesamt und 4-wöchentlich)
- Anzahl Personen mit einem Anstieg von $> 25\%$, Anstieg ≥ 0 bis $\leq 25\%$, Reduktion > 0 bis $< 25\%$, Reduktion ≥ 25 bis $< 50\%$, Reduktion ≥ 50 bis $< 75\%$ oder Reduktion $\geq 75\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline (nur GWEP1424)
- Anzahl Personen mit einer $> 25\%$ igen Verschlechterung, -25 bis $+25\%$ keiner Veränderung, 25 bis 50% iger Verbesserung, 50 bis 75% iger Verbesserung oder $> 75\%$ iger Verbesserung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zu Baseline (nur GWEP1332 Teil B)

Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Nicht-konvulsive Anfälle sind definiert als myoklonische Anfälle, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen. Die Veränderung der Häufigkeit aller nicht-konvulsiven Anfälle wird über die gesamte Behandlungszeit (Titrations- und Erhaltungszeitraum) der Studie im Vergleich zu Baseline bewertet.

Veränderung der Häufigkeit Anfälle gesamt

Anfälle gesamt sind definiert als die Kombination konvulsiver (tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische) und nicht-konvulsiver (myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Anfälle oder Anfälle mit Absenzen) Anfälle.

Häufigkeit von Anfalls-Subtypen

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

Als explorative Endpunkte wurde die Anzahl Tage ohne konvulsive Anfälle (nur GWEP1424) und die Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle erhoben.

In Modul 4 stellt der pU post-hoc noch folgende Endpunkte dar: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive Anfälle und die längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt. Diese Endpunkte umfassen die längste Zeit ohne konvulsive Anfälle bzw. jegliche Anfälle (in Tagen).

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien täglich ab der Screeningvisite über den gesamten Behandlungszeitraum mittels IVRS.
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine

Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitgehend nachvollziehbar. Unklar bleibt, ob Patientinnen / Patienten, die geistig und körperlich fähig waren eine Bewertung ihrer Anfälle vorzunehmen, ebenfalls ein Training zum Umgang mit dem elektronischen Telefontagebuch erhielten. Zudem erscheint eine Erhebung und Klassifizierung der epileptischen Anfälle durch die Patientinnen / Patienten selbst als schwierig. Des Weiteren ist unklar, wie im Endpunkt längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt mit fehlenden Werten, hier Tage ohne Angaben im IVRS, umgegangen wurde.

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“.

Die Erkrankung DS ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl von epileptischen Anfällen und eine hohe Anfallshäufigkeit, die bereits im ersten Lebensjahr auftreten. Neben konvulsiven Anfällen treten nach dem ersten Lebensjahr auch andere Arten von Anfällen auf. Das DS ist eine der am stärksten behandlungsresistenten Formen der Epilepsie [33]. Dabei sind alle Anfallsarten sehr refraktär gegenüber konventionellen antiepileptischen Therapien, insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung.

Die Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle wird daher als patientenrelevant erachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, neben dem primären Endpunkt, die Responder mit einer Reduktion ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100%) / einem Anstieg ($> 0\%$) der Häufigkeit konvulsiver Anfälle, die Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle und der Anfälle gesamt als relevant erachtet. Außerdem erscheinen Informationen zur Anfallsfreiheit bezogen auf alle Anfälle von Interesse, da nicht nur konvulsive Anfälle als relevant erachtet werden. Daher wird der post-hoc erhobene Endpunkt längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die beiden Endpunkte Anzahl von Tagen ohne konvulsive Anfälle und die längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive Anfälle werden nicht als Anfallsfreiheit gewertet, da das Erleiden nicht-konvulsiver Anfälle weiterhin möglich ist, und werden daher nicht berücksichtigt. Alle weiteren Endpunkte zur Veränderung der Anfälle, wie die Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen oder die Subtypen von Anfällen, werden nicht herangezogen, da die wesentlichen patientenrelevanten Aspekte bereits durch die dargestellten Endpunkte wiedergegeben werden.

Validität:

Die Erhebung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle erfolgte standardisiert mittels sprachgesteuertem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS). Ein unabhängiges ESC definierte die Anfallstypen und überprüfte die durch das IVRS vorgenommene Klassifizierung der Anfälle. Sofern ein Anfallstyp seitens ESC reklassifiziert werden musste, wurden die Betreuungspersonen durch das Prüfpersonal kontaktiert und nochmals geschult, sodass der Anfall ab dem Zeitpunkt mittels IVRS korrekt klassifiziert wurde. Angaben zu Dauer und Inhalten der

Schulung wurden nicht identifiziert. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Die Anfälle wurden folgenden Typen zugeordnet: tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch, myoklonisch, zählbar partiell, andere partiell, Absencen. Zählbare partielle Anfälle wurden definiert als partielle / fokale Anfälle mit einer motorischen oder einer Verhaltenskomponente, die es ermöglichten solche Anfälle leicht zu identifizieren und damit zu zählen. Andere partielle Anfälle wurden definiert als Partial-/ Fokalkrampfanfälle, die schwer zu identifizieren und daher schwer zu erkennen (zählbar) sind, z. B. solche ohne motorische Komponente oder mit unverändertem Bewusstsein. Die Erhebung der Anfallshäufigkeit wird insgesamt als adäquat erachtet.

Zur Validierung der angegebenen Responseschwellen legt der pU keine Unterlagen vor. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit ist aufgrund der schweren Symptomatik bei Personen mit DS ein primäres Therapieziel und daher von hoher klinischer Relevanz. Und auch in der Leitlinie der EMA zu klinischen Studien bei epileptischen Erkrankungen werden diese als wichtige Effektvariablen angegeben [9].

Status epilepticus

Der Endpunkt „Status epilepticus“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Status epilepticus ist in den Studien GWEP1424 und GWEP 1332 Teil B definiert als jegliche Art von Anfall (konvulsiv und nicht-konvulsiv), der 30 Minuten oder länger andauert. Die Erhebung erfolgt täglich mittels sprachgesteuertem elektrischem Telefontagebuch (IVRS) durch die Patientin / den Patienten oder die Betreuungsperson. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien täglich ab der Screeningvisite über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie mittels IVRS.
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar bleibt, ob Patientinnen / Patienten, die geistig und körperlich fähig waren eine Bewertung ihrer Anfälle vorzunehmen, ebenfalls ein Training zum Umgang mit dem elektronischen Telefontagebuch erhielten. Zudem erscheint eine Erhebung und Klassifizierung der epileptischen Anfälle durch die Patienten / Patientinnen selbst als schwierig.

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 und Dauer von Krampfanfällen hat die Vermeidung von Status epilepticus die höchste Priorität in der Behandlung [2,7,32].

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:

Das Auftreten eines Status epilepticus erfolgte standardisiert mittels sprachgesteuertem, elektronischen Telefontagebuch (IVRS). Darüber hinaus wurde unterschieden, ob es sich dabei um einen konvulsiven oder nicht-konvulsiven Anfallstyp handelte. Ein unabhängiges ESC definierte die Anfallstypen und überprüfte die durch das IVRS vorgenommene Klassifizierung der Anfälle. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Sofern ein Anfallstyp seitens ESC reklassifiziert werden musste, wurden die Betreuungspersonen durch das Prüfpersonal kontaktiert und nochmals geschult, sodass der Anfall ab dem Zeitpunkt vom IVRS korrekt klassifiziert wurde. Angaben zu Dauer und Inhalten der Schulung wurden nicht identifiziert. Die Erhebung des Endpunktes wird insgesamt als adäquat erachtet.

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)

Der Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Mittels CGIC wurde in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B der allgemeine Funktionsstatus der Patientin / des Patienten durch die Betreuungsperson bewertet. Die Betreuungsperson wurde jeweils vor Einleitung der Studienmedikation während Studiervisite 2 (Tag 1) gebeten, eine kurze schriftliche Charakterisierung über den Gesamtzustand der Patientin / des Patienten abzugeben, als Merkhilfe bei späteren Studiervisiten. In den darauffolgenden Studiervisiten sollte mit Beginn der Studienbehandlung der Gesamtzustand des Kindes mittels einer 7-teiligen Skala (Vergleich des Zustandes jetzt mit dem Zustand vor der Behandlung, siehe Studiervisite 2) bewertet werden. Niedrige Werte auf der Skala entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustandes (sehr stark verbessert (1), stark verbessert (2), geringfügig verbessert (3), keine Veränderung (4), geringfügig verschlechtert (5), stark verschlechtert (6), sehr stark verschlechtert (7)). Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Eine Bewertung der Skala erfolgt für die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Responder-Punktwerte 1, 2 und 3) sowie für die Veränderung gegenüber Baseline.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien während Studienvisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8.
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

In der vorliegenden Therapiesituation DS soll die pflegende Person den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten bewerten. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung der Patientin / des Patienten zum Krankheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet gestaltet sich die Erhebung in Form einer Selbsteinschätzung jedoch schwierig, sodass auch die Einschätzung der betreuenden Person im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

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 CGIC wird der Gesamtzustand der Patientin / des Patienten erfasst und bewertet, inwieweit sich seit Beginn der Therapie eine Verbesserung oder Verschlechterung des Gesundheitszustandes einstellte. Dazu musste an den geplanten Erhebungszeitpunkten von der Betreuungsperson der Patientin / des Patienten eine Frage zum Gesamtzustand beantwortet werden. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-teiligen Skala von sehr stark verbessert (1) bis sehr stark verschlechtert (7). Aus Konsistenzgründen sollte die Einschätzung immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen. Die Erfassung des Endpunktes erscheint entsprechend standardisiert und valide.

Zur Validität des Instrumentes konnten weder aus den Unterlagen des pU sowie aus einer orientierenden Recherche Informationen identifiziert werden, sodass eine abschließende Bewertung nicht getroffen werden kann. Problematisch ist zudem, dass keine Selbsteinschätzung durch die Patientin / den Patienten, sondern eine Fremdeinschätzung durch die Betreuungsperson erfolgt. Im Kontext der DS-Erkrankung, die mit milden bis schweren kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht und bei der auch Kleinkinder betroffen sind, erscheint eine Selbsteinschätzung durch die Patientinnen und Patienten jedoch schwer umsetzbar, weshalb die Erhebung des Endpunktes durch die Betreuungsperson als angemessen angesehen wird. Jegliche Veränderung im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes wird als relevant erachtet, auch wenn die Einschätzung des Gesundheitszustandes rein subjektiv durch Fremdbeurteilung erfolgt. Aufgrund

der erforderlichen intensiven Betreuung der betroffenen Person ist davon auszugehen, dass hier eine adäquate Einschätzung durch die Betreuungsperson möglich ist.

Dauer der Anfälle (CGICSD)

Der Endpunkt „Dauer der Anfälle (CGICSD)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von unzureichender Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Dauer der Anfälle wurde in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B mittels CGICSD erhoben. Auf einer dreistufigen Skala soll eingeschätzt werden, wie sich die durchschnittliche Dauer der Anfälle mit der Behandlung im Vergleich zu Baseline verändert hat. Die Angabe der durchschnittlichen Dauer zu Baseline diene als Merkhilfe für die spätere Erhebung des Endpunktes. Die Bewertung erfolgte durch die Betreuungsperson der Patientin / des Patienten. Niedrigere Werte auf der Skala entsprechen einer kürzeren Anfallsdauer (Verringerung der durchschnittlichen Dauer (1), keine Veränderung (2), Erhöhung der durchschnittlichen Dauer (3)).

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte für beide Studien zu Baseline und zu Studiervisite 8 (EoT).
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt „CGICSD“ 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:

Mithilfe des CGICSD wurde der Gesamteindruck zur durchschnittlichen Dauer der Anfälle ermittelt. Die Erhebung erfolgte durch die betreuende Person. Diese wurde vor Beginn der Studienbehandlung (Studiervisite 2, Tag 1) gebeten die durchschnittliche Dauer der Anfälle der Patientin / des Patienten zu beschreiben. Diese Beschreibung diene als Gedächtnisstütze für die zweite Erhebung des CGICSD zum Ende der Behandlung (Studiervisite 8). Auf einer dreistufigen Skala wurde für jeden Anfalls-Subtyp eingeschätzt, wie sich die durchschnittliche Dauer der Anfälle (Zustand jetzt mit dem Zustand vor der Behandlung) verändert hat. Niedrigere Werte auf der Skala

entsprechen einer kürzeren Anfallsdauer (Verringerung der durchschnittlichen Dauer (1), keine Veränderung (2), Erhöhung der durchschnittlichen Dauer (3)).

Die Dauer eines Anfalls lässt keine direkte Schlussfolgerung auf die Häufigkeit und Schwere epileptischer Anfälle zu. Darüber hinaus ist unklar wie sensitiv relevante Veränderungen der Anfallsdauer durch die subjektive Bewertung der Betreuungsperson erfasst werden können.

Die Validität des Endpunktes wird kritisch gesehen; auf eine Darstellung der Ergebnisse des CGICSD wird verzichtet. Schwere und lang andauernde epileptische Anfälle sind über den Endpunkt „Status epilepticus“ abgedeckt.

Epilepsiebedingte Hospitalisierung

Der Endpunkt „Epilepsiebedingte Hospitalisierung“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen umfassen in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte, die nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals epilepsiebedingt waren. Die epilepsiebedingten Krankenhausaufenthalte wurden durch die Betreuungsperson gemeldet und entsprechend im CRF dokumentiert.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien zu jeder Studiervisite ab Visite 2 (Tag 1) über den gesamten Studienzeitraum (einschließlich Sicherheits-Follow-up) im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden Nebenwirkungen (SUE).
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

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 Betreuungsperson mitgeteilt und vom ärztlichen Prüfpersonal als epilepsiebedingt beurteilt. Unklar bleibt, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Zudem finden sich keine Informationen zur

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Validität des Endpunktes kann abschließend nicht beurteilt werden.

Schlafstörungen (0–10 NRS)

Der Endpunkt „Schlafstörungen (0–10 NRS)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Schlafstörungen wurden in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B mit einer numerischen Skala (NRS) von 0 (= extrem gut geschlafen) bis 10 (= überhaupt nicht schlaffähig) bewertet. Die Betreuungsperson wurde gebeten auf einer Skala von 0 bis 10 den Wert anzugeben, der am besten die Schlafstörung des Kindes in der letzten Woche beschreibt. Aus Konsistenzgründen sollte die Erfassung des Endpunktes immer durch dieselbe Betreuungsperson erfolgen.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien während Studienvisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8.
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt „Schlafstörungen“ wird 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 durch die Betreuungsperson der Patientin / des Patienten mittels einer numerischen Skala von 0 (extrem gut geschlafen) bis 10 (überhaupt nicht schlaffähig).

Die NRS ist als Selbsteinschätzungsinstrument in der Bewertung der Schmerzintensität etabliert. Zur Einschätzung von Schlafstörungen mittels NRS liegen keine Untersuchungen vor. Problematisch wird bei dem vorliegenden Endpunkt auch die Fremdeinschätzung gesehen, da es fraglich erscheint, wie sensitiv eine Beurteilung des Schlafs durch die betreuende Person erfolgen kann. Die Endpunkterhebung wird insgesamt als nicht valide angesehen.

Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale

Der Endpunkt „Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Validität und Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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

Mit dem Fragebogen wird für 8 typische Alltagssituationen untersucht, wie wahrscheinlich es ist einzuschlafen, anstatt nur Müdigkeit zu fühlen. Als Bezugszeitraum wird die gewohnte Lebensweise in letzter Zeit angegeben. Es wird unterschieden zwischen keiner (0 Punkte), einer geringen (1 Punkt), einer mittleren (2 Punkte) und einer hohen (3 Punkte) Wahrscheinlichkeit einzuschlafen. Zur Auswertung des Fragebogens wird die Summe der Einzelantworten berechnet, d. h. der Gesamtwert kann zwischen 0 und 24 liegen. Ein Gesamtwert > 10 wird als erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit als abnormal bewertet (11–12: Leichte übermäßige Tagesschläfrigkeit; 13–15: Moderate übermäßige Tagesschläfrigkeit; 16–24: Schwere übermäßige Tagesschläfrigkeit). Zu den 8 Alltagssituationen gehören: 1) im Stuhl sitzen und lesen, 2) Fernsehen, 3) inaktiv bei einer Veranstaltung sitzend (Kino, Theater, Treffen), 4) als Mitfahrer im Auto für mindestens 1 Stunde ohne Pause, 5) Hinlegen nachmittags, wenn die Umstände es zulassen, 6) während einer Unterhaltung, 7) beim Sitzen nach dem Mittagessen, 8) in einem Auto, welches für ein paar Minuten an der Ampel hält. Bei der ESS handelt es sich um ein generisches Instrument zur Untersuchung der Tagesschläfrigkeit.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien während Studienvisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8.
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz/Validität

Eine Validierung des Fragebogens erfolgte in einer gesunden Population und unter anderem bei Personen mit Narkolepsie [20,21]. Der pU legt weder Unterlagen zur Validierung der ESS bei DS oder Epilepsieerkrankungen vor, noch bewertet er den Endpunkt in seinem Nutzendossier zu Cannabidiol als patientenrelevant. Dieser Einschätzung wird gefolgt, da die Fremdeinschätzung im vorliegenden Kontext als schwierig erachtet wird und einige der abgefragten Situationen nicht zutreffen können, z. B. bei Kleinkindern.

Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Der Endpunkt „Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Bewertung des adaptiven Verhaltens erfolgte in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B mittels Vineland-II (oder VABS). Ziel der Vineland-II ist es die persönlichen und sozialen Fähigkeiten von Kindern oder Erwachsenen in alltäglichen Situationen zu erfassen, im Besonderen bei Personen, die geistig zurückgeblieben sind oder die Schwierigkeiten haben andere Testsituationen zu bestehen. Die Beurteilung des adaptiven Verhaltens erfolgt durch die Betreuungsperson. Es gibt verschiedene Versionen des Instruments. Die vorliegende Betreuer-Version umfasst 5 Domänen, die wiederum 2–3 Subdomänen (insgesamt 11 Subdomänen) enthalten. Alle Items sind zur Beantwortung an spezifische Altersspannen geknüpft, weshalb nur bestimmte Items für eine Patientin / einen Patienten beantwortet werden müssen.

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 "Index für maladaptives Verhalten" gibt es die Antwortoptionen 2 (= oft), 1 (=

manchmal) und 0 (= nie). In der Subdomäne Teil D soll zusätzlich das Ausmaß der Kategorie mit schwerwiegend (S) oder moderat (M) bewertet werden. Abgefragt wird dabei der Zustand zum aktuellen Zeitpunkt.

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

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

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

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

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

Zur Berechnung des Indexes für maladaptives Verhalten müssen alle Items innerhalb eines Abschnittes beantwortet werden, andernfalls wird der Wert nicht berechnet. Sofern ≥ 2 Items einer Subdomäne mit 0 (= weiß nicht) oder nicht beantwortet werden, werden Subdomänen-, Domänen- und der Summenwert für das adaptive Verhalten als fehlend gewertet.

Tabelle 9: Adaptive Level nach v-Skalenwert und Standardwert

Adaptives Level	v-Skalenwert für Subdomänen und Index für maladaptives Verhalten	Standardwert für Domäne und zusammengefasstes adaptives Verhalten
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

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

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien während Studienvisite 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8 (EoT).
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

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

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt „Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)“ 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:

Die Vineland-II ist ein standardisiertes und in der klinischen Forschung etabliertes Instrument zur Bewertung der Gesamtleistung der adaptiven Funktionalität von Personen im Alter von 0 bis 90 Jahren. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten und eine zusätzliche, optionale Domäne zum maladaptiven Verhalten. Darüber hinaus besitzt es ergänzende Normen für spezielle Patientenpopulationen, wie z. B. Menschen mit Autismus.

Der pU führt keine Quellen zur Validierung des Endpunktes oder zum Einsatz des Instrumentes in der vorliegenden Indikation an. Die psychometrischen Gütekriterien sind in mehreren Studien, u. a. bei Menschen mit Autismus oder geistiger Behinderung und verschiedenen Altersgruppen, untersucht. Es zeigten sich u. a. eine gute Reliabilität (z. B. Test-Retest, Interrater-Reliabilität), interne Konsistenz, Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität. Die Vineland-II wurde zudem für Personen mit Epilepsie im Kindesalter eingesetzt. Insgesamt wird die Validität des Instruments als hinreichend angesehen. Wie sensitiv mit dem Instrument Veränderungen einer Intervention erfasst

werden können, ist nicht beschrieben. Eine etablierte klinische Relevanzschwelle (MID) wird weder in der Literatur noch vom pU beschrieben [1,4,22,24,30].

Unklarheit besteht darüber, wie sich die v-Skalenwerte aus den kalkulierten Subdomänenwerten ergeben. Darüber hinaus gibt es keine Angaben über die Referenzpopulation, die den Standardwerten zugrunde liegt.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgt durch eine Fremdeinschätzung des altersabhängigen, adäquaten, adaptiven Verhaltens. Dies erscheint in der vorliegenden Indikation akzeptabel; zum einen aufgrund der Krankheitsymptomatik, zum anderen, weil davon auszugehen ist, dass die betreuende Person die Patientin / den Patienten täglich betreut und deren/dessen Funktionalität entsprechend gut einschätzen kann.

Bewertung des kognitiven Verhaltens (CAB)

Der Endpunkt „Bewertung des kognitiven Verhaltens (CAB)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der unzureichenden Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Erfassung der kognitiven Funktion erfolgte in Studie GWEP1424 über eine Cognitive Assessment Battery (CAB), die mittels verschiedener neuropsychologischer Tests unterschiedliche Funktionen der Patientinnen und Patienten misst. Die Patientin / der Patient bzw. die jeweilige betreuende Person sollte die unterschiedlichen Tests so vollständig wie möglich absolvieren. Es wird erwartet, dass einige Patientinnen/Patienten nur einen Teil des Tests fertigstellen und andere den Test überhaupt nicht durchführen können, sodass bestimmte Tests einer Einschätzung der Eltern bedürfen.

Patientenbezogene Tests

- Intelligenz:
 - Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Edition (WPPSI-4-T-Score): Rezeptiver Wortschatz, Matrix Reasoning, Fehlersuche
 - Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – Second Edition (WASI-2-T-Score): Wortschatz, Matrix Reasoning
 - Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition (WISC-4) and Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition (WAIS-4): Coding Scaled Score, Digit Span (vorwärts, rückwärts, am längsten vorwärts, am längsten rückwärts)
- Aufmerksamkeit, Exekutiv:
 - Skalenwerte des Delis-Kaplan Executive Function System (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: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Checklist
- Stimmung/Angst: Behavior Assessment System for Children – Second Edition (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 einer Auswahl Studienzentren mit entsprechender Expertise bei der Durchführung kognitiver Tests eingesetzt.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in Studie GWEP1424 zu Studiervisite 2 und Studiervisite 8 bzw. bei Studienabbruch.
- Auswertung:
Die Auswertungspopulation ist nicht spezifiziert. Lediglich eine Zusammenfassung je Studienarm war geplant.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Der Endpunkt wird durch den pU als nicht patientenrelevant eingeschätzt, zudem können in den vorliegenden Studienunterlagen keine ausreichenden Informationen zu den einzelnen Tests und Auswertungen identifiziert werden. Aus den Unterlagen geht zudem nicht eindeutig hervor, welcher Test tatsächlich eingesetzt wurde. Da die CAB nur in ausgewählten Studienzentren mit entsprechender Erfahrung für die Durchführung von neuropsychologischen Tests eingesetzt werden, sind lediglich CAB-Daten einer selektiven Patientenpopulation erfasst. Es ist unklar, inwiefern diese Patientenpopulation repräsentativ für die gesamte Studienpopulation ist. Zudem ist nicht ersichtlich, wie viele der Studienzentren an der Erhebung des Endpunktes beteiligt waren. Insgesamt wurden jeweils weniger als 35 % der Teilnehmenden eines Studienarms (ITT-Population) über den Endpunkt erfasst.

Patientenrelevanz:

Das kognitive Verhalten wird in der vorliegenden Indikation DS 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:

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.

Abgesehen von der Einschätzung durch psychometrisch erfahrene Personen liegen keinerlei Informationen zum Einsatz der Tests vor und ob diese standardisiert durchgeführt wurden. Eine

Bewertung der Objektivität ist somit ebenfalls nicht möglich. Auch die standardisierten Werte, die zur Auswertung der Testergebnisse gebildet werden (T-Werte, Z-Werte, sonstige Standardwerte) sind nicht nachvollziehbar.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)

Der Endpunkt „Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)-Fragebogen ist in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B ein krankheitsspezifisches Instrument zur Einschätzung der Auswirkungen einer Epilepsie und deren Behandlung auf die Alltagsfunktionen bei Kindern mit Epilepsie ab 4 bis 18 Jahren in verschiedenen Lebensbereichen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 77 Items und wird von der Betreuungsperson bzw. den Eltern ausgefüllt. Zusammengefasst ergeben die Items 16 Subskalen und 7 Domänen:

- Körperliche Aktivitäten
 - körperliche 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 Items werden auf einer 5- oder 6-Punkte-Skala bewertet und beziehen sich auf die vergangenen 4 Wochen: sehr häufig, ziemlich oft, manchmal, fast nie, niemals, nicht zutreffend. In Abhängigkeit vom jeweiligen Item konnten die Befragten aus unterschiedlichen Antwortoptionen wählen. Zur Auswertung erfolgte eine lineare Transformation der Items auf einer 100-Punkte-Skala (1 = 0, 2 = 25, 3 = 50, 4 = 75 und 5 = 100), wobei höhere Werte der Einzelitems oder Skalen für eine bessere Funktionalität stehen. Als „nicht zutreffend“ beantwortete Items gelten für die

Berechnung der Subskalen und Gesamtwerte des QOLCE entsprechend als fehlende Werte. Aus allen Items einer Subskala werden Summenwerte über die Mittelwerte gebildet. Der Gesamtwert der Lebensqualität bildet sich aus den berechneten Mittelwerten der Subskalen. Sofern < 50 % der Items innerhalb einer Subskala fehlen (einschließlich „nicht zutreffend“) wird der Mittelwert der beantworteten Items für die Bewertung der Subskala herangezogen. Werden ≥ 50 % der Items innerhalb einer Subskala nicht beantwortet erfolgt keine Auswertung der Subskala und sie wird nicht für die Gesamtbewertung berücksichtigt. Wenn weniger als 8 der 16 Subskalenwerte fehlten, wurde der Gesamtwert der Lebensqualität aus den Mittelwerten der vorliegenden Subskalenwerte gebildet. Sofern mehr als 8 Subskalenwerte fehlten, wurde kein Gesamtwert der Lebensqualität berechnet.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde in beiden Studien zu Studiervisite 2 (Tag 1) und zu Studiervisite 8 (EoT) erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Populationen, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung des QOLCE ist nachvollziehbar. Allerdings erscheint fraglich, warum die Analyse einiger Subskalen nur explorativ geplant war. Da der Fragebogen ausschließlich für Personen im Alter von 4 bis 18 Jahren entwickelt und validiert wurde, ist unklar, inwiefern auch Kinder unter 4 Jahren mit diesem Instrument bewertet werden können. Dazu wird im Nutzendossier nicht weiter ausgeführt.

Patientenrelevanz:

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

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

Validität:

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

In einer Querschnittsstudie mit 63 Eltern von Kindern mit refraktärer Epilepsie wurden die psychometrischen Gütekriterien des QOLCE untersucht [27].

Reliabilität und Validität des Fragebogens konnten nachgewiesen werden, wobei lediglich Informationen aus einer Studie an Kindern mit operativer Therapie identifiziert werden konnten. Die Subskalen sowie der Gesamtscore des QOLCE zeigten eine gute interne Konsistenz mit Werten im Cronbach's alpha zwischen 0,72 und 0,93 für die Subskalen und 0,93 für den Gesamtscore [3].

Eine weitere Untersuchung fokussierte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Personen mit unterschiedlichen Epilepsie-Syndromen. In allen Subskalen des QOLCE sowie im Gesamtscore zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei den symptomatischen Syndromen im Vergleich zu den idiopathischen Syndromen [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 post-Intervention anfallsfrei waren, wurden signifikant höhere und damit verbesserte Werte für fast alle Subskalen sowie den Gesamtscore attestiert, verglichen mit Kindern, die weiterhin Anfälle erlitten [28].

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

Neben der dargelegten australischen Validierung des QOLCE liegt auch eine Validierungsstudie für eine US-amerikanische Patientenpopulation vor [29]. Nach der Übersetzung des ursprünglichen Fragebogenentwurfs (91 Items) und einer methodisch vergleichbaren, separaten Validierungsstudie resultierte mit dem USQOLCE eine amerikanische Version des Fragebogens mit 79 Items und Veränderungen der Subskalen Angst, Interaktionen und Verhalten. Die Unterschiede zwischen den Fragebögen werden von der Autorengruppe auf interkulturelle Unterschiede zurückgeführt. Da sich die Mehrheit der Studienzentren beider Studien (GWEP1424 und GWEP1332) in den USA befinden, ist unklar warum der QOLCE und nicht der USQOLCE eingesetzt wurde. Eine entsprechende Rationale seitens des pU liegt nicht vor.

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

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Erhebung von UE war in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B überwiegend vergleichbar. Unterschiede ergeben sich für die Auswertung und Auswertepopulation.

UE waren in beiden Studien definiert als alle „neu auftretende unerwünschte oder unbeabsichtigte Ereignisse oder Symptome (inklusive abnormaler Laborwerte), Diagnosen oder Verschlechterungen von bereits zur Screeningvisite bestehenden Beschwerden“. Ein durch eine Studienprozedur hervorgerufenen Ereignis wurde als UE erfasst. Es wurden nicht die chirurgischen bzw. studienbedingten Prozeduren, sondern die zugrundeliegende medizinische Ursache als UE erfasst. Elektive Hospitalisierungen für bereits vor der Studie bestehende Beschwerden oder elektive Prozeduren wurden ebenfalls nicht als UE definiert. Als Ausnahme wurden UE erfasst, die während der Hospitalisierung zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten. Diese

wurden als SUE definiert. 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 nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit MedDRA (Version 17.1) codiert.

Zusätzlich wurden potentielle Fälle von durch Medikamente induzierte Leberschäden untersucht. Sofern die a priori definierten Kriterien (erhöhte Laborparameter und ggf. Symptome) zutrafen, waren die Bedingungen für ein Ausscheiden aus der Studie erfüllt und es wurde als medizinisch bedeutsam angesehen.

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/Unfähigkeit führten,
- zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten,
- als medizinisch bedeutsam durch das ärztliche Prüfpersonal angesehen wurden.¹

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 dokumentiert werden. Die Beurteilung des Schweregrades sollte nach klinischem Urteilsvermögen vorgenommen werden.

UE von besonderem Interesse:

- Drogenentzug (gemäß SAP)
- Drogenmissbrauch und Abhängigkeit (gemäß SAP)
- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde in beiden Studien ab Studienvisite 1 (Screening, 28 Tage vor Baseline) über den gesamten Studienzeitraum (bis Studienvisite 10, d. h. 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis) erhoben.²
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation, zusätzlich wurde jeweils eine Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorgenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar.

Bei der Schweregradeinteilung der UE wurde in beiden Studien keine Definition der Terme vorgenommen, sodass die Klassifizierung im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals lag. Es bleibt

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

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

unklar inwieweit eine einheitliche Schweregradeinteilung vor dem Hintergrund einer multizentrischen Studie vorgenommen werden konnte.

Patientenrelevanz:

Das Auftreten von „UE“ wird als patientenrelevant und die Erhebung als größtenteils valide angesehen.

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:

Eine Schweregradeinteilung war in beiden Studien vorgesehen. Es wurde keine Definition für die Terme "mild", "moderat", "schwer" a priori festgelegt. Die Beurteilung sollte nach klinischem Ermessen vorgenommen werden, was kritisch gesehen wird, da eine einheitliche Beurteilung der UE fraglich ist. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der UE in Abhängigkeit der Schweregradeinteilung abgesehen.

Suizidalität (C-SSRS)

Der Endpunkt „Suizidalität (C-SSRS)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die C-SSRS ist in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B ein standardisiertes klinisches Interview zur systematischen Bewertung und strengen Überwachung suizidaler unerwünschter Ereignisse während der gesamten Studie sowie anderen Situationen. Erfasst wird das Ausmaß an suizidalen Gedanken und welche Maßnahmen ergriffen wurden (einschließlich Vorbereitung) sich das Leben zu nehmen (Selbstmordverhalten). Die C-SSRS wurde vom ärztlichen Prüfpersonal oder einer entsprechend qualifizierten Vertretung³ ausgefüllt. Die Erhebung sollte wenn möglich während der gesamten Studie von derselben Person durchgeführt werden. Die Befragung erfolgte nur für Patientinnen/Patienten ab 6 Jahren; zudem mussten die Befragten nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals in der Lage sein die Fragen zu verstehen und zu beantworten.

Das Instrument gibt es in verschiedenen Versionen und umfasst je nach Version 13 bis 18 Items.

Die in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B vorliegende Version der C-SSRS ist konzipiert für Kinder. Sie besteht aus 4 Domänen:

- Suizidgedanken
 - 5 Items: Je nach Beantwortung der Items 1 und 2 (ja/nein) werden die Items 3 bis 5 beantwortet oder nicht: (1) Ich wünschte, ich wäre tot; (2) Unspezifische aktive Suizidgedanken; (3) Aktive Suizidgedanken mit allen Möglichkeiten (kein Plan) ohne

³ Eine qualifizierte Vertretung wurde definiert als Arzt, Osteopath, Krankenschwester und Krankenpfleger, klinischer Psychologe oder Arzthelfer, die lizenziert waren und die C-SSRS-Ausbildung innerhalb der letzten 2 Jahre absolviert hatten.

Handlungsabsicht; (4) Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan; (5) Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht.

- Intensität der Gedanken
 - 1 Item: Angabe des schlimmsten Gedankens und wie häufig diese Gedanken auftraten.
- Suizidales Verhalten
 - 5 bzw. 6 Items: Baseline – Fragen zu 5 Typen von Suizidversuchen: (Antwortoptionen jeweils „ja“ und „nein“; teilweise Abfrage zur Anzahl der Versuche) (1) aktueller Versuch; (2) unterbrochener Versuch; (3) gescheiterter Versuch; (4) vorbereitendes Handeln oder Verhalten; (5) suizidales Verhalten. In den Studienvisiten nach Baseline wird ein weiteres Item abgefragt: (6) vollendeter Suizid.
- Letalität des suizidalen Verhaltens
 - 2 Items: Nur für aktuelle Suizidversuche zu beantworten. Angabe Datum des jüngsten Versuchs, tödlichen Versuchs, initialen/ersten Versuchs. In den Studienvisiten nach Baseline wird jeweils nur die Angabe des tödlichen Versuchs erfragt.

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.

Bewertet werden die Kategorien jegliche Suizidalität⁴ sowie Suizidgedanken und suizidales Verhalten, vollständige Suizidalität, Auftreten von Suizidgedanken⁵, Verschlechterung der Suizidgedanken⁶ und Auftreten von suizidalem Verhalten⁷. Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung für die Domänen Suizidgedanken und suizidales Verhalten pro abgefragtem Item.

Wenn die C-SSRS bei Screening oder Baseline nicht abgeschlossen wurde, wird die Patientin / der Patient nicht für die Auswertungen "Auftreten oder Verschlechterung von Suizidgedanken oder -verhalten" berücksichtigt.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde in beiden Studien während Studienvisite 1, 2 (Tag 1), 3, 4, 6, 8, und 9 erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertungen erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation. Auswertungen für die relevante FI-konforme Sicherheitspopulation liegen weder für Studie GWEP144 noch für Studie GWEP1332 Teil B 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. Die in den Studien vorliegende Version der C-SSRS ist konzipiert

⁴ Suizidalität ist definiert als Auftreten von mindestens einem Selbstmordverhalten oder Selbstmordgedanken.

⁵ Die Entstehung von Suizidgedanken ist definiert als das Nichtvorhandensein von Suizidgedanken zu Baseline und das Berichten über jede Art von Suizidgedanken zu jedem Zeitpunkt nach Baseline.

⁶ Die Verschlechterung der Suizidgedanken ist definiert als Verschlechterung des schwersten Suizidgedankens zu Baseline.

⁷ Die Entstehung von suizidalem Verhalten ist definiert als das Nichtvorhandensein von suizidalem Verhalten zu Baseline und das Berichten über jegliche Art von suizidalem Verhalten zu jedem Zeitpunkt nach Baseline.

für Kinder und umfasst 13 Items. Die Skala wird immer durch eine Klinikerin / einen Kliniker oder anderes qualifiziertes Personal erhoben.

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 Domänen „Suizidgedanken“ und „suizidales Verhalten“ pro abgefragtem Item. Angaben zur Bildung der Summenwerte finden sich weder im Nutzendossier des pU noch in den Studienunterlagen. Summenwerte werden pro Domäne gebildet, eine Gewichtung erfolgt nicht. Höhere Werte verweisen auf ein höheres suizidales Verhalten oder häufige Suizidgedanken.

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 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 drei multizentrischen Studien untersucht [25]: Jugendliche / junge Erwachsene nach Suizidversuch (N = 124), Jugendliche / junge Erwachsene mit Depressionen (N = 312) und erwachsene Patientinnen / Patienten, die wegen psychischer Probleme eine Notaufnahme aufsuchten (N = 237). Die C-SSRS zeigt dabei gute divergente und konvergente Validität, interne Reliabilität und Veränderungssensitivität. Untersuchungen an Kindern wurden nicht identifiziert, sodass eine Übertragbarkeit für einen Großteil der vorliegenden Population unsicher ist.

Es erscheint fraglich, wie sachgerecht bzw. aussagekräftig eine Einschätzung von Selbstmordverhalten und -gedanken bei kognitiven Beeinträchtigungen der Patientin / des Patienten getroffen werden kann. Da der Endpunkt nur für Personen ab 6 Jahren und für jene Personen, die in der Lage waren die Fragen zu verstehen und zu beantworten, erhoben wurde, ist eine Selektion der eingeschlossenen Population durch das ärztliche Prüfpersonal vorgenommen worden. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob überhaupt Patientinnen / Patienten für den Endpunkt berücksichtigt wurden. Die Endpunkterhebung wird insgesamt kritisch gesehen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

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

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

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

¹⁾ Studienvisite 1 entspricht der 28-tägigen Baselineperiode.

²⁾ Studienvisite 2 entspricht Tag 1 der Studie.

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

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

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

⁶⁾ Im Rahmen der Sicherheit erfasst.

⁷⁾ Epileptische Anfälle und entsprechend auch der Status epilepticus wurden täglich mittels IVRS erhoben.

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

2.4 Statistische Methoden

In den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B wurde die Überlegenheit von Cannabidiol gegenüber Placebo im randomisierten, doppelblinden Studiendesign getestet. Die Fallzahlplanung in beiden Studien beruhte auf Überlegungen zum Endpunkt „Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“.

Die vorliegenden Analysen erfolgten auf Basis des finalen SAP der Studie GWEP1424 vom 5. Oktober 2018 und der Studie GWEP1332 Teil B vom 22. Februar 2016.

Das Datum der finalen SAP bzw. deren Änderungen liegt somit nach dem jeweiligen Studienende, jedoch vor Entblindung der Datenbanken (Entblindung Studie GWEP1424: 17. November 2018; Studie GWEP1332 Teil B: 10. März 2016).

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

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

Analysepopulationen

GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

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

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

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

In den Tabellen 11 und 12 finden sich die Angaben zu den Analysepopulationen der Teilpopulation FI-konform.

Tabelle 11: Analysepopulation Studie GWEP1424 – Teilpopulation FI-konform¹⁾

Analysepopulation	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N
ITT	45	40	41
PP	42	34	40
Sicherheit ²⁾	44	41	41

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

²⁾ 1 Person des 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm erhielt während des Behandlungszeitraums fälschlicherweise bis zu 20 mg/kg/Tag. Für die Sicherheitsberichterstattung wird diese Person dem 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm zugeordnet.

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

Tabelle 12: Analysepopulation Studie GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform¹⁾

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

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

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

Statistische Analysen

GWEP1424

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GWEP1332 Teil B

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

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

Die Berechnung der konvulsiven Anfallshäufigkeit erfolgte analog zur oben genannten Formel wie in Studie GWEP1424.

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte gemäß SAP unter Verwendung eines Wilcoxon-Rangsummentests und für die Differenz der Mediane mittels Hodges-Lehmann. Die Sensitivitätsanalysen sind analog zu Studie GWEP1424 durchgeführt worden.

GWEP1424/GWEP1332 Teil B

Die Analyse der sekundären Endpunkte bzgl. der Veränderung der Häufigkeit epileptischer Anfälle (nicht-convulsive Anfälle, Anfälle gesamt) wurden der primären Analyse entsprechend ausgewertet. Die Responderanalysen zur konvulsiven Anfallshäufigkeit wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–12 Jahre, 13–18 Jahre) durchgeführt. Der post-hoc definierte Endpunkt längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt wird als mediane Veränderung gegenüber Baseline in jeder Behandlungsgruppe und die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Die Auswertung erfolgt gemäß Modul 4 mittels Wilcoxon-Rangsummentest. Der Endpunkt Status epilepticus wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test bewertet.

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

Der Endpunkt epilepsiebedingte Hospitalisierung wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test ausgewertet.

Die Veränderung gegenüber Baseline des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II) wurde mithilfe ANCOVA ausgewertet. Für jede Analyse enthielt das Modell Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlungsarm als fixen Faktor. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung nach ordinal logistischer Regression. Zur Berechnung des Indexes für fehlangepasstes Verhalten müssen alle Items innerhalb eines Abschnittes beantwortet werden, andernfalls wird der Wert nicht berechnet. Sofern ≥ 2 Items einer Subdomäne mit 0 (= weiß nicht) oder nicht beantwortet werden, werden Subdomänen-, Domänen- und der Summenwert für das adaptive Verhalten als fehlend gewertet. In Modul 4 erfolgte eine Auswertung anhand LS-MWD und über SMD nach Hedges' g, jeweils mit 95%-KI. Als Imputationsmethode ist LOCF angegeben.

Für die Lebensqualität mittels QOLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy) über den Behandlungszeitraum wird die Veränderung zu Baseline pro Behandlungsarm für die Skalen Lebensqualität gesamt, die Subskalen Aufmerksamkeit/Konzentration, Erinnerungsvermögen, Sprache und sonstige kognitive Eigenschaften, sowie die Skala Verhalten wiedergegeben und mittels ANCOVA analysiert. Fehlende Antworten bzw. die Antwort "nicht zutreffend" gelten für die Berechnung der Subskalen und Gesamtwerte des QOLCE entsprechend als fehlende Werte. Sofern < 50 % der Items innerhalb einer Subskala fehlen (einschließlich "nicht zutreffend") wird der Mittelwert der beantworteten Items für die Bewertung der Subskala herangezogen. Werden ≥ 50 % der Items innerhalb einer Subskala nicht beantwortet, erfolgt keine Auswertung der Subskala und diese wird nicht für die Gesamtbewertung berücksichtigt. Wenn weniger als 8 der 16 Subskalenwerte fehlten wurde der Gesamtwert der Lebensqualität aus den Mittelwerten der vorliegenden Subskalenwerte gebildet. Sofern mehr als 8 Subskalenwerte fehlten, wurde kein Gesamtwert der Lebensqualität berechnet. In Modul 4 erfolgte die Auswertung für alle Subskalen und dem Gesamtscore mittels der LS-MWD und über die SMD nach Hedges' g, jeweils mit 95%-KI.

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

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

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt sowie die sekundären Wirksamkeitsparameter Anzahl Responder mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle (GWEP1424 und GWEP1332 Teil B) und für Anzahl Personen ohne konvulsive Anfälle (nur GWEP1332 Teil B) durchgeführt. Alle statistischen Signifikanzen werden auf dem Niveau von 0,05 ohne formale Anpassung auf Multiplizität getestet. Für beide Studien liegen für die FI-konforme Teilpopulation keine Subgruppenanalysen vor.

Metaanalyse

Der pU führt post-hoc eine metaanalytische Zusammenfassung der Studie GWEP1424 mit dem 20 mg Cannabidiolarm und dem Placeboarm der Studie GWEP1332 Teil B 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 UE wurden dargestellt, wenn in mindestens einer Gruppe

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

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

Zu den im Modul 4 dargestellten Metaanalysen wurden keine p-Werte berichtet.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 13: Verzerrungspotential der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

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

¹⁾ Aufgrund der Zulassung werden nur Daten einer Teilpopulation (N = 126) der Studienpopulation (N = 199) herangezogen, die a priori nicht geplant war und entsprechend auch nicht stratifiziert randomisiert wurde; in Studie GWEP1424 64 % der Studienpopulation. Daraus können sich unbeabsichtigte Imbalancen in den Baselinecharakteristika zwischen den Behandlungssarmen ergeben haben, wie z. B. Unterschiede in der Anfallshäufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline.

²⁾ Aufgrund der Zulassung werden nur Daten einer Teilpopulation (N = 78) der Studienpopulation (N = 120) herangezogen, die a priori nicht geplant war und entsprechend auch nicht stratifiziert randomisiert wurde; in Studie GWEP1332 Teil B 65 % der Studienpopulation. Daraus können sich unbeabsichtigte Imbalancen in den Baselinecharakteristika zwischen den Behandlungssarmen ergeben haben, wie z. B. Unterschiede in der Anfallshäufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt (Tabelle 13). Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte für die Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B wird in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Studie GWEP1424					
Mortalität					
Mortalität ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
<u>Epileptische Anfälle</u>					
• Konvulsive Anfälle	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾⁴⁾	Nein	Unklar
• Nicht-konvulsive Anfälle	Ja	Nein ²⁾⁵⁾	Ja ³⁾	Nein	Hoch
• Anfälle gesamt	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Nein	Unklar
• Konsekutive Tage ohne Anfälle gesamt	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾⁶⁾	Unklar ⁷⁾	Hoch
Status epilepticus	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Unklar
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)	Ja	Unklar ²⁾	Ja ⁸⁾	Unklar ⁹⁾	Hoch
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Unklar
Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)	Ja	Nein ²⁾¹⁰⁾	Nein	Nein	Hoch
Lebensqualität					
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)	Ja	Unklar ²⁾¹¹⁾	Nein	Nein	Unklar
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Unklar
Suizidalität (C-SSRS)	Ja	Unklar ²⁾¹²⁾	Nein	Nein	Unklar
Studie GWEP1332 Teil B					
Mortalität					
Mortalität ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
<u>Epileptische Anfälle</u>					
• Konvulsive Anfälle	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾⁴⁾	Nein	Unklar
• Nicht-konvulsive Anfälle	Ja	Nein ²⁾⁵⁾	Ja ³⁾	Nein	Hoch
• Anfälle gesamt	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Nein	Unklar
• Konsekutive Tage ohne Anfälle gesamt	Ja	Unklar ²⁾	Ja ³⁾⁶⁾	Unklar ⁷⁾	Hoch
Status epilepticus	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Unklar

Endpunkt	Verbindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)	Ja	Unklar ²⁾	Ja ⁸⁾	Unklar ⁹⁾	Hoch
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Unklar
Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)	Ja	Nein ²⁾¹⁰⁾	Nein	Nein	Hoch
Lebensqualität					
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)	Ja	Unklar ²⁾¹¹⁾	Nein	Nein	Unklar
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Unklar ²⁾	Nein	Nein	Unklar
Suizidalität (C-SSRS)	Ja	Unklar ²⁾¹²⁾	Nein	Nein	Unklar

¹⁾ Todesfälle sind im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben worden.

²⁾ Keine Angaben zum Umgang mit Protokollverletzungen und Therapieabbrüchern in der zulassungsrelevanten Teilpopulation; Umsetzung des ITT-Prinzips nicht einschätzbar.

³⁾ Die Methodik der statistischen Analyse für die Anfallsdaten wurden nach Studienbeginn im Rahmen des Amendments 6 von parametrischen zu nicht-parametrischen Methoden geändert. Darüber hinaus erfolgte eine Änderung der primären Analyse und einiger Sensitivitätsanalysen vom Wilcoxon-Rangsummentest zu einer Analyse mit negativ-binomialen Regressionsmodell (Amendment 7).

⁴⁾ Responderanalysen mit einer Verschlechterung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle waren a priori geplant, wurden jedoch für beide Studien nicht berichtet.

⁵⁾ Für die Analyse wurde nur ein Teil der FI-konformen Population berücksichtigt, d.h. diejenigen Personen, für die mindestens ein nicht-convulsiver Anfall berichtet wurde. Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keinen nicht-convulsiven Anfall aufwiesen, während der Studie jedoch einen entsprechenden Anfall erlitten, wurden nicht berücksichtigt.

⁶⁾ Post-hoc definierter Endpunkt.

⁷⁾ Es ist unklar wie mit fehlenden Werten, hier Tage ohne Angaben im IVRS, umgegangen wurde.

⁸⁾ Bei den beiden Auswertungen des Endpunktes für die Teilpopulation FI-konform (Mittelwertdifferenzen und Responderanalyse), handelt es sich um post hoc durchgeführte Analysen.

⁹⁾ In Modul 4 wird LOCF post hoc als Imputationsstrategie angegeben. Es werden keine Angaben gemacht, wie häufig in den Behandlungsarmen imputiert wurde.

¹⁰⁾ Rücklaufquoten lediglich für einzelne Subdomänen oberhalb von 70 %.

¹¹⁾ Für die Domänen "Kognition" und "Wohlbefinden" sind die Rücklaufquoten < 70 %.

¹²⁾ Der Endpunkt ist nur für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und für diejenigen, die in der Lage waren die Fragen zu verstehen und zu beantworten, erhoben worden. Diese Einschätzung erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal, sodass eine Selektion der eingeschlossenen Population durch das ärztliche Prüfpersonal vorgenommen wurde. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob überhaupt Personen für den Endpunkt berücksichtigt wurden.

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

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

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

Die Studienpopulation der vorliegenden Studien weicht dabei von der Population des zugelassenen Anwendungsgebietes ab. Das Anwendungsgebiet umfasst Cannabidiol zusammen mit Clobazam für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom. Für die Nutzenbewertung werden daher die Daten von einer Teilpopulation der Studienpopulation herangezogen, die dem Anwendungsgebiet entsprechend behandelt wurden. In der Studie GWEP1424 liegt der Anteil dieser Teilpopulation (Teilpopulation FI-konform) pro Studienarm zwischen 59,7 % und 68,2 % (Tabelle 15). Im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm brachen 2 Personen und im 20 mg/kg/Tag Arm 5 Personen die Studienmedikation vorzeitig ab. Sowohl die Behandlungsdauer als auch die Beobachtungsdauer waren in allen drei Studienarmen vergleichbar. Es traten häufiger relevante Protokollverletzungen im 20 mg/kg/Tag (17,1%) als im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm (4,5%) bzw. Placeboarm (2,4%) auf, die nicht detaillierter definiert sind. Im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm sind 95,5% und im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm sind 85,4% in die Extensionsphase (GWEP1415) übergegangen. Im Kontrollarm nahmen alle 41 Personen an der Extensionsphase teil und begannen eine Behandlung mit Cannabidiol.

Der Anteil der FI-konformen Teilpopulation in der Studie GWEP1332 Teil B liegt im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm bei 65,6% und im Placeboarm bei 64,4% (Tabelle 15). Im Cannabidiolarm brachen 6 Personen und im Placeboarm 3 Person die Studienmedikation vorzeitig ab. Sowohl die Behandlungsdauer als auch die Beobachtungsdauer waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Es traten häufiger relevante Protokollverletzungen im Cannabidiolarm (15,0%) als im Placeboarm (7,9%) auf. Im Cannabidiolarm nahmen 72,5% und im Kontrollarm 86,8% an der Extensionsphase teil.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾
GWEP1424			
Randomisiert, n	67	67	65
ITT-Population, n (%)	66 (99)	67 (100)	65 (100)
Teilpopulation FI-konform – ITT-Population ²⁾ , n (%)	45 (68,2)	40 (59,7)	41 (63,1)
Teilpopulation FI-konform – Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	44 (65,7)	41 (61,2)	41 (63,1)
<i>Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)</i>			
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	2 (4,5)	5 (12,2)	0
Aufgrund von UE	0	4 (9,8)	0
Entscheidung des Arztes	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Protokollverletzung	0	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	0	1 (2,4)	0

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾
Andere	2 (4,5)	0	0
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	99,0 (65,0; 108,0)	99,0 (12,0; 113,0)	99,0 (96,0; 123,0)
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max)	99,0 (65,0; 156,0)	99,0 (14,0; 143,0)	99,0 (96,0; 139,0)
Relevante Protokollverletzungen, n (%)	2 (4,5)	7 (17,1)	1 (2,4)
Übergang Extensionsstudie GWEP1415, n (%)	42 (95,5)	35 (85,4)	41 (100)
GWEP1332 Teil B			
Randomisiert, n (%)	-	61	59
ITT-Population, n (%)	-	61 (100)	59 (100)
Teilpopulation FI-konform – ITT-Population ²⁾ , n (%)	-	40 (65,6)	38 (64,4)
Teilpopulation FI-konform – Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	-	40 (65,6)	38 (64,4)
<i>Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)</i>			
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	-	6 (15,0)	3 (7,8)
Aufgrund von UE	-	6 (15,0)	1 (2,6)
Entscheidung des Arztes	-	0	0
Lost to Follow-up	-	0	1 (2,6)
Protokollverletzung	-	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	-	0	1 (2,6)
Andere	-	0	0
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	-	99,0 (16,0; 131,0)	99,0 (17,0; 121,0)
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max)	-	99,0 (30,0; 138,0)	99,5 (43,0; 139,0)
Relevante Protokollverletzungen, n (%)	-	6 (15,0)	3 (7,9)
Übergang Extensionsstudie GWEP1415, n (%)	-	29 (72,5)	33 (86,8)

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.

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

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

Die Baselinecharakteristika der Studienpopulationen liegen ausschließlich für die Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation vor und sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Studienpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP 1332 Teil B bestand aus Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren. Das mediane Alter der drei Studienarme in der Studie GWEP1224 lag dabei zwischen 8,2 und 10,3 Jahren und in der Studie GWEP1332 Teil B bei 7,7 und 10,0 Jahren. Die größte Altersgruppe bildeten, insbesondere in den beiden Interventionsarmen der Studie GWEP1424, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren. Innerhalb der Placebogruppen war die Verteilung der Altersgruppen sehr ausgeglichen. Das Geschlechterverhältnis war innerhalb der Studienarme Placebo und Cannabidiol 10 mg/kg/Tag annähernd gleich verteilt. Lediglich im Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (GWEP1424) lag das Verhältnis bei etwa 60 % männlich zu 40 % weiblich. Im Placeboarm der Studie GWEP1332 Teil B hingegen lag das Verhältnis bei etwa 40 % männlich zu 60 % weiblich. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten ist nicht bekannt. In Studie GWEP1424 ist ein Unterschied zwischen den Studienarmen

in der begleitenden antiepileptischen Therapie zu sehen. Im Placeboarm erhielten deutlich mehr Patientinnen und Patienten vier antiepileptische Begleitmedikamente verglichen mit dem 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm; in den beiden Cannabidiolarmen sowie in Studie GWEP 1332 Teil B waren es überwiegend drei antiepileptische Begleitmedikamente. In beiden Studien waren vor Studienbeginn die häufigsten Anfallstypen, die sich ereigneten, generalisierte tonisch-klonische Anfälle, gefolgt von myoklonischen Anfällen, Absencen und komplex partiellen Anfällen.

Ein weiterer Unterschied besteht auch zwischen den Studienarmen für die konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfälle zu Baseline. In beiden Studien wiesen Patientinnen und Patienten im Placeboarm sowohl mehr konvulsive als auch mehr nicht-konvulsive Anfälle zu Baseline auf als diejenigen im Interventionsarm. Lediglich die Anzahl nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline war zwischen dem Placeboarm und dem Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag in Studie GWEP1424 vergleichbar.

Tabelle 16: Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Sicherheitspopulation

	Studie GWEP1424			Studie GWEP1332 Teil B	
	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 40	Placebo N = 38
<i>Alter (Jahre)</i>					
MW (SD)	8,9 (4,0) ²⁾	9,7 (4,0) ²⁾	9,2 (4,9) ²⁾	k.A.	k.A.
Median (min; max)	8,2 (2,8; 17,7)	10,3 (2,6; 18,5)	8,9 (2,2; 18,1)	7,7 (2,5; 18,0)	10,0 (2,3; 18,1)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>					
2–5 Jahre	13 (29,5)	10 (24,4)	13 (31,7)	14 (35,0)	10 (26,3)
6–12 Jahre	23 (52,3)	22 (53,7)	16 (39,0)	15 (37,5)	15 (39,5)
13–18 Jahre	8 (18,2)	9 (22,0)	12 (29,3)	11 (27,5)	13 (34,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>					
männlich	22 (50,0)	24 (58,5)	19 (46,3)	22 (55,0)	16 (42,1)
weiblich	22 (50,0)	17 (41,5)	22 (53,7)	18 (45,0)	22 (57,9)
<i>Abstammung (genetisch) n (%)</i>					
kaukasisch/weiß	36 (81,8)	38 (92,7)	34 (82,9)	28 (70,0)	35 (92,1)
schwarz/afroamerikanisch	1 (2,3)	0	2 (4,9)	2 (5,0)	0
asiatisch	0	1 (2,4)	3 (7,3)	1 (2,5)	0
Ureinwohner amerikanisch	0	0	1 (2,4)	0	0
andere	7 (15,9)	2 (4,9)	1 (2,4)	1 (2,5)	1 (2,6)
keine Angaben	0	0	0	8 (20,0)	2 (5,3)
<i>Länder, n (%)</i>					
Australien	6 (13,6)	3 (7,3)	1 (2,4)	0	0
Israel	0	0	2 (4,9)	0	0
Niederlande	7 (15,9)	4 (9,8)	4 (9,8)	0	0
Polen	1 (2,3)	7 (17,1)	3 (7,3)	3 (7,5)	2 (5,3)
Spanien	9 (20,5)	5 (12,2)	8 (19,5)	0	0

	Studie GWEP1424			Studie GWEP1332 Teil B	
	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 40	Placebo N = 38
USA	21 (47,7)	22 (53,7)	23 (56,1)	23 (57,5)	29 (76,3)
Frankreich	0	0	0	8 (20,0)	2 (5,3)
UK	0	0	0	6 (15,0)	5 (13,2)
<i>Körpergröße (cm)</i>					
MW (SD)	128,2 (20,0)	133,1 (22,6)	129,2 (24,2)	k.A.	k.A.
Median (min; max)	121,9 (93,5; 171,0)	133,0 (96,8; 174,5)	129,5 (90,0; 173,5)	123,8 (89,3; 168,0)	130,0 (87,6; 189,0)
<i>Gewicht (kg)</i>					
MW (SD)	33,0 (17,2)	37,0 (21,8)	33,4 (16,1)	k.A.	k.A.
Median (min; max)	26,3 (15,7; 88,9)	32,9 (14,0; 133,8)	27,2 (14,0; 70,0)	24,2 (10,8; 88,6)	30,6 (12,7; 88,4)
<i>Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>					
1	2 (4,5)	0	1 (2,4)	2 (5,0)	0
2	10 (22,7)	8 (19,5)	9 (22,0)	10 (25,0)	9 (23,7)
3	22 (50,0)	20 (48,8)	16 (39,0)	18 (45,0)	19 (50,0)
4	7 (15,9)	13 (31,7)	14 (34,1)	7 (17,5)	8 (21,1)
5	3 (6,8)	0	1 (2,4)	3 (7,5)	2 (5,3)
VNS	6 (13,6)	4 (9,8)	6 (14,6)	4 (10,0)	7 (18,4)
Ketogene Diät	4 (9,1)	3 (7,3)	6 (14,6)	7 (17,5)	3 (7,9)
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i>					
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median (min; max)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<i>Anfallstypen (retrospektive Erhebung bei Screening), n (%)</i>					
Tonisch	9 (20,5)	11 (26,8)	11 (26,8)	10 (25,0)	6 (15,8)
Klonisch	5 (11,4)	2 (4,9)	7 (17,1)	7 (17,5)	3 (7,9)

	Studie GWEP1424			Studie GWEP1332 Teil B	
	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 41	Placebo ¹⁾ 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 40	Placebo N = 38
Generalisiert tonisch-klonisch	34 (77,3)	30 (73,2)	35 (85,4)	30 (75,0)	27 (71,1)
Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	8 (18,2)	6 (14,6)	9 (22,0)	7 (17,5)	9 (23,7)
Atonisch	4 (9,1)	7 (17,1)	8 (19,5)	3 (7,5)	9 (23,7)
Tonisch/atonisch (nicht differenzierbar)	1 (2,3)	0	2 (4,9)	1 (2,5)	0
Myoklonisch	22 (50,0)	22 (53,7)	23 (56,1)	15 (37,5)	18 (47,4)
Hemiklonisch	11 (25,0)	9 (22,0)	4 (9,8)	2 (5,0)	7 (18,4)
Komplex partiell	18 (40,9)	15 (36,6)	20 (48,8)	10 (25,0)	14 (36,8)
Absence	18 (40,9)	21 (51,2)	13 (31,7)	11 (27,5)	16 (42,1)
Konvulsiver Status E. (> 30 Min.)	3 (6,8)	9 (22,0)	8 (19,5)	4 (10,0)	2 (5,3)
Nicht-konvulsiver Status E. (> 30 Min.)	4 (9,1)	2 (4,9)	3 (7,3)	2 (5,0)	4 (10,5)
Andere	0	2 (4,9)	3 (7,3)	1 (2,5)	3 (7,9)
<i>Anzahl konvulsive Anfälle während Baselineperiode</i>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
MW (SD)	11,5 (6,0; 32,7)	9,9 (7,0; 21,0)	17,7 (6,0; 45,2)	10,8 (6,0; 26,0)	15,9 (7,0; 35,7)
Median (IQR)					
<i>Anzahl nicht-konvulsive Anfälle während Baselineperiode³⁾</i>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
MW (SD)	9,7 (6,0; 82,0)	22,0 (5,4; 272,4)	23,0 (1,9; 143,4)	1,0 (0; 12,8)	11,8 (0; 213,0)
Median (IQR)					

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

²⁾ Quelle: [10].

³⁾ In Studie GWEP1424 gehen N = 34 Personen (10 mg/kg/Tag Cannabidiol), N = 28 (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) und N = 32 im Placeboarm in die Analyse ein; in Studie GWEP1332 Teil B hingegen gehen alle Personen des Interventionsarm (N = 40) und Placeboarms (N = 38) ein.

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

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten keine Ereignisse auf.

3.3 Morbidität

Epileptische Anfälle

Im Rahmen der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B wurde die Veränderung des Auftretens verschiedener Anfallstypen untersucht. Die konvulsiven Anfallstypen umfassen hierbei alle als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch klassifizierten Anfälle. Zu den nicht-konvulsiven Anfallstypen zählen alle als myoklonisch, zählbare partielle und andere partiell bewerteten Anfälle oder Absencen. Die Bewertung des Status epilepticus beinhaltet jegliche Art von Anfall (konvulsiv und nicht-konvulsiv), der 30 Minuten oder länger andauert.

Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Einnahme von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um insgesamt 37 % (Effektschätzer: 0,63; 95%-KI: [0,44; 0,88]; $p = 0,0083$, Tabelle 17). Im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm zeigte sich im Vergleich zum Placeboarm sowohl in den beiden Einzelstudien als auch in der gepoolten Analyse eine Reduktion der konvulsiven Anfallshäufigkeit. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind nicht statistisch signifikant. Die Konfidenzintervalle in der Metaanalyse (0,79; 95%-KI: [0,62; 1,02]; Tabelle 17) überschreiten knapp die Signifikanzgrenze. Ein p -Wert wurde nicht berichtet. Die ungleiche Ausgangssituation in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle der Behandlungsarme im Vergleich zu den Placeboarmen ist zu berücksichtigen.

Die Sensitivitätsanalyse ergab einen ähnlichen Effekt. Die konvulsive Anfallshäufigkeit verringerte sich im Vergleich zu Baseline im Median um 58,1 % (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag) bzw. 33,3 % (Placebo), erreichte dabei jedoch keine statistische Signifikanz (Tabelle 18). In den Cannabidiolarmen 20 mg/kg/Tag verringerte sich die konvulsive Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline im Median um 57,8 % (GWEP1424) bzw. 45,0 % (GWEP1332 Teil B) und in den Placeboarmen um 33,3 % (GWEP1424) bzw. 9,9 % (GWEP1332 Teil B). Die Median-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 22,82 in Studie GWEP1424 und 31,83 in Studie GWEP1332 Teil B und war statistisch signifikant (Tabelle 18). Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (primäre Wirksamkeitsanalyse)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	N ²⁾	Baseline [95%-KI]	Verhältnis Behandlung/ Baseline [95%-KI]	N ²⁾	Baseline [95%-KI]	Verhältnis Behandlung/ Baseline [95%-KI]	Effektschätzer ³⁾⁴⁾ [95%-KI] p-Wert
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁵⁾	45	-	0,39 [0,31; 0,50]	41	-	0,62 [0,49; 0,80]	0,63 [0,44; 0,88] 0,0083
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁵⁾	40	-	0,43 [0,33; 0,55]	41	-	0,50 [0,42; 0,59]	0,87 [0,64; 1,18] 0,3572
GWEP1332 Teil B Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁵⁾	40	-	0,19 [0,14; 0,26]	38	-	0,28 [0,21; 0,38]	0,67 [0,43; 1,03] 0,0655
Metaanalyse ⁶⁾							0,79 [0,62; 1,02] k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Effektschätzer entspricht negativ-binomialen Modell, Stratifizierungsfaktoren Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als fixe Effekte und Patientin/Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl Tage mit Anfallsberichten als Offset.

⁴⁾ Keine Angaben zur Imputation fehlender Werte; in Studie GWEP1424 gab es 4 Studienabbrecher und 10 Protokollverletzer, in Studie 1332 Teil B gab es 9 Studienabbrecher und 9 Protokollverletzer.

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

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 [14]. P-Wert nicht angegeben.

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

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Sensitivitätsanalyse)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ²⁾	Baseline Median (IQR)	Veränderung zu Baseline Median (IQR)	n/N ²⁾	Baseline Median (IQR)	Veränderung zu Baseline Median (IQR)	Median- Differenz ³⁾⁴⁾ [95%-KI] p-Wert ⁵⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁶⁾	45/45	13,1 (6,0; 1,2)	-58,1 (-81,8; -14,7)	41/41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-18,55 [-34,15; 0,72] 0,056

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ²⁾	Baseline Median (IQR)	Veränderung zu Baseline Median (IQR)	n/N ²⁾	Baseline Median (IQR)	Veränderung zu Baseline Median (IQR)	Median- Differenz ³⁾⁴⁾ [95%-KI] p-Wert ⁵⁾
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁶⁾	40/40	9,6 (7,0; 22,0)	-57,8 (-75,0; -42,1)	41/41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-22,82 [-38,43; -6,16] 0,0098
GWEP1332 Teil B Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁶⁾	40/40	10,8 (6,0; 26,0)	-45,0 (-73,0; -14,2)	38/38	15,9 (7,0; 35,7)	-9,9 (-49,6; 31,0)	-31,83 [-55,88; -10,21] 0,0064
Metaanalyse							k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.

⁴⁾ Keine Angaben zur Imputation fehlender Werte; in Studie GWEP1424 gab es 4 Studienabbrecher und 10 Protokollverletzer, in Studie 1332 Teil B gab es 9 Studienabbrecher und 9 Protokollverletzer.

⁵⁾ Berechnung p-Wert basierend auf einem WilcoxonT-Test.

⁶⁾ Konvulsive Anfälle beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.

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

In Tabelle 19 werden die Ergebnisse der Responderanalysen mit einer Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Vergleich zur Baselineperiode dargestellt. Für Responder mit einer Reduktion von $\geq 75\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention Cannabidiol 10 mg/kg/Tag mit einem Relativen Risiko (RR) von 3,78 (95%-KI: [1,38; 10,4]; $p = 0,004$). Alle weiteren Responderanalysen für den 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen bei jedoch gleicher Effektrichtung (Tabelle 19).

Sowohl auf Einzelstudien- als auch studienübergreifend in der Metaanalyse zeigte sich für Responder mit einer Reduktion von $\geq 25\%$ (Metaanalyse: RR: 1,43; 95%-KI: [1,12; 1,83]) und $\geq 50\%$ (Metaanalyse: RR: 1,73; 95%-KI: [1,18; 2,53]) in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ein statistisch signifikanter Vorteil für Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (Tabelle 19). Zudem war eine Reduktion von $\geq 75\%$ in der Metaanalyse statistisch signifikant (RR: 2,13; 95%-KI: [1,04; 4,33]). Es wurden keine p-Werte für den Effektschätzer vom pU in den Metaanalysen berichtet. Alle weiteren Responderanalysen für den 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen bei jedoch gleicher Effektrichtung. Responderanalysen mit einer Verschlechterung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle waren apriori geplant, wurden jedoch für beide Studien nicht vom pU berichtet.

Tabelle 19: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Responderanalysen Reduktion $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% und Anstieg $> 0\%$)

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N=45 ²⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N=40 ²⁾	Placebo ¹⁾ N=41 ²⁾ , N=38 ²⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁴⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$					
GWEP1424	31 (68,9)	34 (85,0)	24 (58,5)	1,09 [0,78; 1,51] 0,3325	1,39 [1,03; 1,87] 0,0098
GWEP1332 Teil B		26 (65,0)	16 (42,1)		1,53 [0,99; 2,35] 0,0489
Metaanalyse ⁵⁾					1,43 [1,12; 1,83] k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$					
GWEP1424	25 (55,6)	25 (62,5)	15 (36,6)	1,51 [0,95; 2,42] 0,0599	1,70 [1,07; 2,71] 0,0145
GWEP1332 Teil B		19 (47,5)	9 (23,7)		1,80 [0,93; 3,46] 0,0429
Metaanalyse ⁵⁾					1,73 [1,18; 2,53] k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$					
GWEP1424	16 (35,6)	10 (25,0)	4 (9,8)	3,78 [1,38; 10,40] 0,0042	2,64 [0,91; 7,65] 0,0652
GWEP1332 Teil B		10 (25,0)	5 (13,2)		1,78 [0,68; 4,65] 0,2525
Metaanalyse ⁵⁾					2,13 [1,04; 4,33] k.A.
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 100\%$					
GWEP1424	2 (4,4)	2 (5,0)	1 (2,4)	1,98 [0,18; 21,43] 0,5747	1,79 [0,17; 18,90] 0,6312
GWEP1332 Teil B		3 (7,5)	0		6,66 [0,36; 124,77] ⁶⁾ 0,1255
Metaanalyse ⁵⁾					3,00 [0,48; 18,82] k.A.

Studie	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N=45 ²⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N=40 ²⁾	Placebo ¹⁾ N=41 ²⁾ , N=38 ²⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
Häufigkeit konvulsiver Anfälle ⁴⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 %					
GWEP1424	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Metaanalyse	k.A.				

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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. Placebo: Studie GWEP1424: N = 41, Studie GWEP1332 Teil B N = 38.

³⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppen.

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

⁵⁾ 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. Nur Modell mit zufälligen Effekten im Modul 4 dargestellt [14]. P-Wert nicht angegeben.

⁶⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

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

Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Gemäß Tabelle 20 basiert die Analyse nicht auf der gesamten FI-konformen ITT-Population. Lediglich Personen, die während der Baselineperiode mindestens einen nicht-konvulsiven Anfall erlitten hatten, gingen in die Auswertung ein. Für den Vergleich Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo der Studie GWEP1424 bestand diese Bezugspopulation lediglich aus 76% bzw. 78% der FI-konformen Teilpopulation. Für die Vergleiche Cannabidiol 20 mg/kg/Tag lag der Anteil in den jeweiligen Behandlungsarmen zwischen 68% und 78% in Studie GWEP1424 und 55% und 66% in Studie GWEP1332 Teil B. Die nicht-konvulsive Anfallshäufigkeit reduzierte sich unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag im Median um 78,8 % bzw. 71,4% und unter Placebo um 59,3 %. Die Median-Differenzen zugunsten der Cannabidiol-Behandlung waren nicht statistisch signifikant. In der Studie GWEP1332 Teil B reduzierte sich die Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle in beiden Studienarmen ähnlich stark. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt. Die ungleiche Ausgangssituation in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle der Behandlungsarme im Vergleich zu den Placeboarmen ist zu berücksichtigen.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ²⁾	Baseline Median (IQR)	Veränderun g zu Baseline Median (IQR)	n/N ²⁾	Baseline Median (IQR)	Veränderun g zu Baseline Median (IQR)	Median- Differenz ³⁾⁴⁾ [95%-KI] p-Wert ⁵⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Häufigkeit nicht- convulsiver Anfälle ⁶⁾	34/45	9,7 (6,0; 82,0)	-78,8 (-95,2; -34,1)	32/41	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; -11,3)	-21,72 [-37,42; 0,47] 0,0823
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Häufigkeit nicht- convulsiver Anfälle ⁶⁾	28/40	22,0 (5,4; 272,4)	-71,4 (-84,8; 37,6)	32/41	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; 11,3)	-10,53 [-32,65; 9,52] 0,3055
GWEP1332 Teil B Häufigkeit nicht- convulsiver Anfälle ⁶⁾	22/40	12,1 (2,6; 126,0)	-37,1 (-95,6; -13,7)	25/38	67,6 (14,0; 439,5)	-34,7 (-97,5; -0,7)	0,00 [-38,03; 31,59] 0,8639
Metaanalyse							k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.

⁴⁾ Keine Angaben zur Imputation fehlender Werte; in Studie GWEP1424 gab es 4 Studienabbrecher und 10 Protokollverletzer, in Studie 1332 Teil B gab es 9 Studienabbrecher und 9 Protokollverletzer.

⁵⁾ Berechnung p-Wert basierend auf einem WilcoxonT-Test.

⁶⁾ Nicht-convulsive Anfälle beinhalten alle myoklonischen, zählbar partiellen und andere partielle Anfälle oder Absenzen.

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

Veränderung der Häufigkeit Anfälle gesamt

Die Ergebnisse zum Endpunkt Häufigkeit der Anfälle gesamt zeigten eine statistisch signifikante Reduktion convulsiver und nicht-convulsiver Anfälle zugunsten der Behandlung mit Cannabidiol sowohl für 10 mg/kg/Tag als auch für 20 mg/kg/Tag (Tabelle 21). Die Median-Differenz für 10 mg/kg/Tag Cannabidiol beträgt -22,9 (95%-KI: [-37,22; -6,31]; p = 0,0057). Auch die Median-Differenz von -18,29 und -24,52 der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B zugunsten der 20 mg/kg/Tag Cannabidiol-Behandlung waren statistisch signifikant. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt "Häufigkeit der Anfälle gesamt" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ²⁾	Baseline Median (IQR)	Veränderung zu Baseline Median (IQR)	n/N ²⁾	Baseline Median (IQR)	Veränderung zu Baseline Median (IQR)	Median- Differenz ³⁾⁴⁾ [95%-KI] p-Wert ⁵⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Häufigkeit Anfälle gesamt ⁶⁾	45/45	23,0 (10,4;100)	-60,0 (-88,1; -36,1)	41/41	46,0 (13,0;193)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-22,90 [-37,22; -6,31] 0,0057
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Häufigkeit Anfälle gesamt ⁶⁾	40/40	26,6 (10,5; 215,5)	-55,3 (-73,2; -39,9)	41/41	46,0 (13,0; 192,7)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-18,29 [-34,98; -3,83] 0,0184
GWEP1332 Teil B Häufigkeit Anfälle gesamt ⁶⁾	40/40	22,6 (10,0; 119,7)	-39,5 (-79,7; -7,9)	38/38	41,5 (14,0; 417,1)	-8,1 (-44,6; 21,1)	-24,52 [-55,34; -2,58] 0,0224
Metaanalyse							k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.

⁴⁾ Keine Angaben zur Imputation fehlender Werte; in Studie GWEP1424 gab es 4 Studienabbrecher und 10 Protokollverletzer, in Studie 1332 Teil B gab es 9 Studienabbrecher und 9 Protokollverletzer.

⁵⁾ Berechnung p-Wert basierend auf einem WilcoxonT-Test.

⁶⁾ Anfälle gesamt beinhalten alle konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfallstypen.

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

Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt

Der pU legt im Modul 4 Analysen zum Endpunkt längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt vor. Die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne Anfälle lag im Median bei 17,0 Tagen im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm und bei 8,0 Tagen im Placeboarm (Tabelle 22). Die Median-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 7,0 Tage und ist signifikant zugunsten von Cannabidiol ($p = 0,003$). Auch im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm zeigte sich ein numerischer Vorteil für den Interventionsarm, jedoch war die Median-Differenz nur in der Studie GWEP1332 Teil B statistisch signifikant. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt " Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	n/N ²⁾	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag		n/N ²⁾	Placebo ¹⁾		Cannabidiol vs. Placebo
		Baseline Median (IQR)	Behandlungs- zeitraum Median (IQR)		Baseline Median (IQR)	Behandlungs- zeitraum Median (IQR)	Median- Differenz ³⁾⁴⁾ [95%-KI] p-Wert ⁵⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 konsekutive Tagen ohne Anfälle gesamt ⁶⁾	45/45	k.A.	17,0 (8,0; 28,0)	41/41	k.A.	8,0 (4,0; 16,0)	7,0 [2,0; 13,0] 0,003
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 konsekutive Tagen ohne Anfälle gesamt ⁶⁾	40/40	k.A.	12,0 (5,5; 17,5)	41/41	k.A.	8,0 (4,0; 16,0)	3,0 [-1,0; 7,0] 0,1067
GWEP1332 Teil B konsekutive Tagen ohne Anfälle gesamt ⁶⁾	40/40	k.A.	15,0 (8,0; 27,5)	38/38	k.A.	6,0 (3,0; 11,0)	8,0 [2,0; 13,0] 0,0018
Metaanalyse	k.A.						

¹⁾ Die beiden Studienname Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.

⁴⁾ Keine Angaben zur Imputation fehlender Werte; in Studie GWEP1424 gab es 4 Studienabbrecher und 10 Protokollverletzer, in Studie 1332 Teil B gab es 9 Studienabbrecher und 9 Protokollverletzer.

⁵⁾ Berechnung p-Wert basierend auf einem WilcoxonT-Test.

⁶⁾ Anfälle gesamt beinhalten alle konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfallstypen.

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

Status epilepticus

Unter der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag traten in der Studie GWEP1424 bei 2 Personen konvulsive Status epilepticus und bei 3 Personen nicht-konvulsive Status epilepticus auf; unter Placebo waren es 4 und 2 Personen (Tabelle 23). Im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm traten in der Studie GWEP1424 bei 5 Personen konvulsive Status epilepticus und bei 2 Personen nicht-konvulsive Status epilepticus auf; unter Placebo waren es 4 und 2 Personen. In der Studie GWEP1332 Teil B traten jeweils bei 1 Person im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm konvulsive und nicht-konvulsive Status epilepticus auf; unter Placebo traten bei 1 Person nicht-konvulsive Status epilepticus auf. Berechnungen zum Relativen Risiko sowie Metaanalysen wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 23: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	N ²⁾	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag		N ²⁾	Placebo ¹⁾		Cannabidiol vs. Placebo
		Patienten mit Ereignis n (%)			Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾
		Baseline	Behandlungs- zeitraum		Baseline	Behandlungs- zeitraum	
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Konvulsiver Status epilepticus ⁶⁾	45	2 (4,4)	2 (4,4)	41	2 (4,9)	4 (9,8)	k.A. ⁵⁾ 0,3102
GWEP1424 Nicht-konvulsiver Status epilepticus ⁷⁾	45	5 (11,1)	3 (6,7)	41	4 (9,8)	2 (4,9)	k.A. ⁵⁾ 0,7811
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424 Konvulsiver Status epilepticus ⁶⁾	40	4 (10,0)	5 (12,5)	41	2 (4,9)	4 (9,8)	k.A. ⁵⁾ 0,7767
GWEP1332 Teil B Konvulsiver Status epilepticus ⁶⁾	40	0	1 (2,5)	38	1 (2,6)	0	k.A. ⁵⁾ 0,3173
Metaanalyse							k.A.
GWEP1424 Nicht-konvulsiver Status epilepticus ⁷⁾	40	4 (10,0)	2 (5,0)	41	4 (9,8)	2 (4,9)	0,65 [0,10; 4,30] ⁸⁾ 0,8593
GWEP1332 Teil B Nicht-konvulsiver Status epilepticus ⁷⁾	40	1 (2,5)	1 (2,5)	38	2 (5,3)	1 (2,6)	k.A. ⁵⁾ 1,0000
Metaanalyse							k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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 zur Imputation fehlender Werte; in Studie GWEP1424 gab es 4 Studienabbrecher und 10 Protokollverletzer, in Studie 1332 Teil B gab es 9 Studienabbrecher und 9 Protokollverletzer.

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

⁵⁾ RR wurde nicht berichtet.

⁶⁾ Konvulsiver Status epilepticus beinhaltet jegliche Art eines konvulsiven Anfalls (alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle), der 30 Minuten oder länger andauert.

⁷⁾ Nicht-konvulsiver Status epilepticus beinhaltet jegliche Art eines nicht-konvulsiven Anfalls (myoklonischen, zählbar partielle und andere partielle Anfälle oder Absenzen), der 30 Minuten oder länger andauert.

⁸⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

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

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)

Die Auswertung des CGIC war bis zum Behandlungsende (Studiensite 8) geplant. Darüber hinaus stellt der pU in seinem Nutzendossier eine weitere Auswertung für die Veränderung zum Studienende dar. Diese Auswertung war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen. Es zeigt sich für die Studie GWEP1424 sowohl für den Behandlungszeitraum als auch zum Studienende eine statistisch signifikante Verbesserung im

CGIC sowohl im 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm im Vergleich zum Placeboarm (Tabelle 24). In der Studie GWEP1332 Teil B zeigte sich in beiden Studienarmen eine Verbesserung im CGIC, die jedoch statistisch nicht signifikant war. In der Auswertung mittels Hedges' g lagen in der Studie GWEP 1424 die Ergebnisse sowohl zu Behandlungsende als auch zu Studienende komplett oberhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2 zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (Behandlungsende: Hedges' g: -0,77; 95%-KI: [-1,22; -0,32] und Studienende: Hedges' g: -0,80; 95%-KI: [-1,24; -0,36]) (Tabelle 25). Sowohl in den Einzelstudien zu Cannabidiol 20 mg/kg/Tag als auch in der Metaanalyse überschreitet Hedges' g nicht die Irrelevanzschwelle von |0,2|.

Die Responderanalysen zur Verbesserung im CGIC sind in Tabelle 25 dargestellt. Es zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von Cannabidiol in der 10 bzw 20 mg/kg/Tag Dosierung in beiden Studien sowohl zu Behandlungsende als auch zu Studienende. Es liegen keine metaanalytischen Ergebnisse zu den Responderanalysen vor.

Tabelle 24: Ergebnisse für Veränderung des CGIC im Vergleich zu Baseline in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag		Placebo ¹⁾		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] p-Wert
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag						
GWEP1424 Baseline ³⁾ CGIC	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
GWEP1424 Veränderung CGIC zu Behandlungsende (Studiensite 8)	42/45 (93)	2,64 (0,17)	41/41 (100)	3,46 (0,16)	-0,82 [-1,28; -0,36] 0,0007	-0,77 [-1,22; -0,32] k.A.
GWEP1424 Veränderung CGIC zu Studienende ⁴⁾	45/45 (100)	2,60 (0,16)	41/41 (100)	3,46 (0,17)	-0,85 [-1,31; -0,40] 0,0004	-0,80 [-1,24; -0,36] k.A.
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag						
GWEP1424 Baseline CGIC	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
GWEP1332 Teil B Baseline CGIC	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
GWEP1424 Veränderung CGIC zu Behandlungsende (Studiensite 8)	37/41 (90)	2,81 (0,21)	41/41 (100)	3,47 (0,19)	-0,66 [-1,22; -0,11] 0,0197	-0,54 [-0,99; -0,08] k.A.
GWEP1332 Teil B Veränderung CGIC zu Behandlungsende (Studiensite 8)	37/40 (93)	3,02 (0,21)	36/38 (95)	3,58 (0,21)	-0,56 [-1,15; 0,03] 0,0642	-0,44 [-0,90; 0,03] k.A.

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag		Placebo ¹⁾		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] p-Wert
Metaanalyse ⁵⁾						-0,49 [-0,81; -0,16] k.A.
GWEP1424 Veränderung CGIC zu Studienende ⁴⁾	39/41 (95)	2,80 (0,20)	41/41 (100)	3,47 (0,19)	-0,67 [-1,21; -0,13] 0,0160	-0,55 [-0,99; -0,10] k.A.
GWEP1332 Teil B Veränderung CGIC zu Studienende ⁴⁾	39/40 (98)	3,07 (0,20)	37/38 (97)	3,61 (0,21)	-0,54 [-1,11; 0,04] 0,0680	-0,42 [-0,88; 0,03] k.A.
Metaanalyse ⁵⁾						-0,48 [-0,80; -0,17] k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Die Einschätzung des allgemeinen Funktionsstatus zu Baseline erfolgte rein deskriptiv, durch eine kurze Beschreibung der betreuenden Person. Eine Einschätzung auf der 7-stufigen Skala wurde zu Baseline nicht vorgenommen.

⁴⁾ Auswertung für den Zeitpunkt Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen; Auswertung unter Verwendung von LOCF; keine Angaben zur Anzahl Imputation fehlender Werte.

⁵⁾ 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 [14]. P-Wert nicht angegeben.

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

Tabelle 25: Ergebnisse für den CGIC (Responder: Verbesserung) in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1424			
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag			
GWEP1424 Verbesserung ⁴⁾ CGIC zu Behandlungsende	31/42 (73,8)	17/41 (41,5)	1,74 [1,16;2,62] 0,0023
GWEP1424 Verbesserung ⁴⁾ CGIC zu Studienende ⁵⁾	33/45 (73,3)	17/41 (41,5)	1,74 [1,16;2,61] 0,0020

	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag	Placebo¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
Studie Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert³⁾
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag			
GWEP1424 Verbesserung ⁴⁾ CGIC zu Behandlungsende	28/37 (75,7)	17/41 (41,5)	1,75 [1,18; 2,61] 0,0021
GWEP1332 Teil B Verbesserung ⁴⁾ CGIC zu Behandlungsende	24/37 (64,9)	11/36 (30,6)	1,91 [1,11; 3,27] 0,0052
Metaanalyse	k.A.		
GWEP1424 Verbesserung ⁴⁾ CGIC zu Studienende ⁵⁾	30/39 (76,9)	17/41 (41,5)	1,79 [1,21; 2,67] 0,0010
GWEP1332 Teil B Verbesserung ⁴⁾ CGIC zu Studienende ⁵⁾	24/39 (61,5)	11/37 (29,7)	1,85 [1,06; 3,22] 0,0096
Metaanalyse	k.A.		

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

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

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

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

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Die Daten zur epilepsiebedingten Hospitalisierung wurden in Studie GWEP1424 geprüft und bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht epilepsiebedingt definiert werden konnte, z. B. weil sie aufgrund einer Pneumonie, Fieber, Laryngitis, Atemwegsinfektionen indiziert war.

Unter der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag zeigten sich für die bereinigte Datenanalyse bei 6 Personen epilepsiebedingte Hospitalisierungen, unter Placebo bei 2 Personen (Tabelle 26). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse sind konsistent mit der Auswertung der unbereinigten Daten. Dort traten bei 9 Personen unter Cannabidiol und bei 3 unter Placebo epilepsiebedingte Hospitalisierungen auf. Auch für die Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Ergebnisse sind konsistent mit der Auswertung der unbereinigten Daten. Dort traten bei 5 Personen unter Cannabidiol und bei 3 unter Placebo epilepsiebedingte Hospitalisierungen auf. Der pU gibt an, dass für Studie GWEP1332 Teil B eine solche explizite Bereinigung um Hospitalisierungen aufgrund anderer Ursachen nicht stattfand. Dort traten bei 5 Personen unter Cannabidiol und bei keiner Person unter Placebo epilepsiebedingte Hospitalisierungen auf. Für die unbereinigten Daten zeigt sich ein statistisch signifikanter

Unterschied zuungunsten von Cannabidiol (RR: 10,46; 95%KI: [0,60; 183,01], $p = 0,0175$). Auf eine Darstellung des gepoolten Schätzers aus der Metaanalyse wird verzichtet, da dort die bereinigten Daten der Studie GWEP1424 und die unbereinigten Daten der Studie GWEP1332 Teil B eingingen.

Tabelle 26: Ergebnisse für den Endpunkt „Epilepsiebedingten Hospitalisierungen“ in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag	Placebo¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
Studie Endpunkt	Patienten mit Ereignis <i>n/N²⁾</i> (%)	Patienten mit Ereignis <i>n/N²⁾</i> (%)	RR [95%-KI] p-Wert³⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag			
GWEP1424 Epilepsiebedingte Hospitalisierungen ⁴⁾	6/45 (13,3)	2/41 (4,9)	2,94 [0,67 12,85] 0,1591
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag			
GWEP1424 Epilepsiebedingte Hospitalisierungen ⁴⁾	5/40 (12,5)	2/41 (4,9)	3,00 [0,62; 14,62] 0,1694
GWEP1332 Teil B Epilepsiebedingte Hospitalisierungen ⁴⁾	5/40 (12,5)	0/38 (0)	10,46 [0,60; 183,01] ⁵⁾ 0,0175

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁴⁾ Daten zur epilepsiebedingten Hospitalisierung wurden in Studie GWEP1424 geprüft und bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht epilepsiebedingt definiert werden konnte, z. B. weil sie aufgrund einer Pneumonie, Fieber, Laryngitis, Atemwegsinfektionen indiziert war. Daten in Studie GWEP1332 Teil B wurden nicht bereinigt.

⁵⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; FI: Fachinformation; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

In Modul 4 des Nutzendossiers zu Cannabidiol AWG A sind Ergebnisse des Vineland-II für die Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B für den Erhaltungszeitraum dargestellt. Für die Ergebnisbewertung wird der gesamte Behandlungszeitraum als relevant erachtet, da dabei sowohl der Erhaltungszeitraum als auch die Phase des Auftretens (Beginn der Behandlung) berücksichtigt werden. Die Rücklaufquoten des dargestellten Erhaltungszeitraumes liegen für beide Studien lediglich für einzelne Subdomänen oberhalb von 70 %. Die Ergebnisse für den Endpunkt Vineland-II werden daher nicht dargestellt.

3.4 Lebensqualität

GWEP1424

Ergebnisse zur Lebensqualität mittels QOLCE für die 10 mg/kg/Tag Cannabidiol-Dosierung der Studie GWEP1424 sind in Tabelle 27 dargestellt. Es zeigen sich weder in den Subskalen noch für die Lebensqualität gesamt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

Auch in der 20 mg/kg/Tag Cannabidiol-Dosierung zeigen sich sowohl in den Einzelstudien als auch in der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Lebensqualität gesamt und in den Subskalen (bis auf körperliche Einschränkungen in Studie GWEP1424 und soziale Aktivität in Studie GWEP1332 Teil B) (Tabelle 28).

Tabelle 27: Ergebnisse für Veränderung des QOLCE im Vergleich zu Baseline in der Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag			Placebo 10/20 mg/kg/Tag			Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n/N ¹⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ²⁾ LS-MW (SE)	n/N ¹⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ²⁾ LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
QOLCE – Körperliche Aktivität								
Körperliche Einschrän- kungen	41/45 (91)	19,1 (12,6)	-0,66 (1,77)	38/41 (93)	21,3 (14,9)	-2,03 (1,77)	1,38 [-3,55; 6,30] 0,5791	0,12 [-0,32; 0,57] k.A.
Energie/ Fatigue	42/45 (93)	55,7 (18,6)	1,49 (3,46)	39/41 (95)	57,4 (18,1)	1,66 (3,47)	-0,17 [-9,74; 9,40] 0,9716	-0,01 [-0,44; 0,43] k.A.
QOLCE – Kognition								
Aufmerk- samkeit/ Konzent- ration	36/45 (80)	-	-	31/41 (76)	-	-	-	-
Erinnerung	19/45 (42)	-	-	20/41 (49)	-	-	-	-
Sprache	31/45 (69)	-	-	22/41 (54)	-	-	-	-
Sonstige kognitive Fähigkeiten	29/45 (64)	-	-	24/41 (59)	-	-	-	-
QOLCE – Wohlbefinden								
Depression	26/45 (58)	-	-	28/41 (68)	-	-	-	-

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag			Placebo 10/20 mg/kg/Tag			Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n/N ¹⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ²⁾ LS-MW (SE)	n/N ¹⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ²⁾ LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Angst	25/45 (56)	-	-	20/41 (49)	-	-	-	-
Kontrolle/ Hilflosigkeit	24/45 (53)	-	-	20/41 (49)	-	-	-	-
Selbstver- trauen	24/45 (53)	-	-	18/41 (44)	-	-	-	-
OLCE – Soziale Aktivitäten								
Soziale Interaktion	32/45 (71)	46,2 (29,3)	3,99 (6,15)	27/41 (66)	30,9 (27,5)	8,50 (6,59)	-4,52 [-22,43; 13,40] 0,6155	-0,13 [-0,64; 0,38] k.A.
Soziale Aktivität	36/45 (80)	19,1 (21,6)	15,45 (4,56)	36/41 (88)	16,1 (16,1)	8,22 (4,46)	7,23 [-5,37; 19,82] 0,2563	0,27 [-0,20; 0,73] k.A.
Stigma	30/45 (67)	48,3 (36,5)	14,91 (7,49)	30/41 (73)	42,5 (31,6)	4,91 (7,32)	10,00 [-10,78; 30,79] 0,3391	0,25 [-0,26; 0,75] k.A.
QOLCE – Verhalten								
Verhalten	37/45 (82)	50,3 (11,2)	4,32 (1,86)	32/41 (78)	53,0 (15,7)	0,12 (1,95)	4,20 [-1,09; 9,48] 0,1174	0,38 [-0,10; 0,86] k.A.
QOLCE – Allgemeine Gesundheit								
Allgemeine Gesundheit	42/45 (93)	35,7 (28,2)	13,2 (4,75)	41/41 (100)	26,2 (24,3)	10,8 (4,62)	2,34 [-10,69; 15,37] 0,7216	0,08 [-0,35; 0,51] k.A.
QOLCE – Lebensqualität								
Lebens- qualität	42/45 (93)	53,0 (27,7)	6,81 (4,36)	41/41 (100)	42,1 (28,7)	3,74 (4,25)	3,06 [-8,90; 15,03] 0,6120	0,11 [-0,32; 0,54] k.A.
QOLCE – Lebensqualität gesamt								
Lebens- qualität gesamt	38/45 (84)	45,1 (13,6)	7,43 (1,94)	29/41 (71)	43,9 (11,2)	3,52 (2,14)	3,91 [-1,76; 9,58] 0,1731	0,34 [-0,15; 0,82] k.A.

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

²⁾ Auswertungszeitraum Studienvs. 8 (EoT).

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

Tabelle 28: Ergebnisse für Veränderung des QOLCE im Vergleich zu Baseline in Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B (20 mg/kg/Tag Cannabidiol) – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen

Studie Endpunkt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ³⁾ LS-MW (SE)	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ³⁾ LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
QOLCE – Körperliche Aktivität								
GWEP1424 Körperliche Einschränkungen	29/40 (73)	20,0 (10,3)	3,71 (2,09)	38/41 (93)	21,3 (14,9)	-1,79 (1,81)	5,50 [0,01; 10,98] 0,0494	0,49 [-0,00; 0,98] k.A.
GWEP1332 Teil B Körperliche Einschränkungen	34/40 (85)	24,7 (13,0)	4,01 (2,33)	32/38 (84)	19,3 (13,1)	-0,13 (2,41)	4,14 [-2,58; 10,87] 0,2226	0,30 [-0,19; 0,79] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾	0,39 [0,05; 0,74] k.A.							
GWEP1424 Energie/ Fatigue	35/40 (93)	53,2 (16,7)	-2,91 (3,73)	39/41 (95)	57,4 (18,1)	2,44 (3,39)	-5,35 [-15,25; 4,54] 0,2844	-0,25 [-0,71; 0,21] k.A.
GWEP1332 Teil B Energie/ Fatigue	35/40 (88)	53,9 (21,4)	-4,80 (3,24)	34/38 (90)	50,4 (20,8)	3,88 (3,30)	-8,69 [-17,95; 0,58] 0,0656	-0,45 [-0,92; 0,03] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾	-0,34 [-0,67; -0,01] k.A.							
QOLCE – Kognition								
GWEP1424 Aufmerksamkeit/ Konzentration	31/40 (78)	-	-	31/41 (76)	-	-	-	-
GWEP1332 Teil B Aufmerksamkeit/ Konzentration	28/40 (70)	-	-	30/38 (79)	-	-	-	-
GWEP1424 Erinnerung	18/40 (45)	-	-	20/41 (53)	-	-	-	-
GWEP1332 Teil B Erinnerung	18/40 (45)	-	-	18/38 (47)	-	-	-	-
GWEP1424 Sprache	26/40 (65)	-	-	22/41 (54)	-	-	-	-
GWEP1332 Teil B Sprache	22/40 (55)	-	-	26/38 (68)	-	-	-	-
GWEP1424 Sonstige kognitive Fähigkeiten	30/40 (75)	-	-	24/41 (59)	-	-	-	-

Studie Endpunkt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ³⁾ LS-MW (SE)	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ³⁾ LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
GWEP1332 Teil B Sonstige kognitive Fähigkeiten	21/40 (53)	-	-	25/38 (66)	-	-	-	-
QOLCE – Wohlbefinden								
GWEP1424 Depression	26/40 (65)	-	-	28/41 (68)	-	-	-	-
GWEP1332 Teil B Depression	25/40 (63)	-	-	25/38 (66)	-	-	-	-
GWEP1424 Angst	17/40 (43)	-	-	20/41 (49)	-	-	-	-
GWEP1332 Teil B Angst	17/40 (43)	-	-	15/38 (39)	-	-	-	-
GWEP1424 Kontrolle/ Hilflosigkeit	19/40 (48)	-	-	20/41 (49)	-	-	-	-
GWEP1332 Teil B Kontrolle/ Hilflosigkeit	14/40 (35)	-	-	18/38 (47)	-	-	-	-
GWEP1424 Selbstvertrauen	19/40 (48)	-	-	18/41 (44)	-	-	-	-
GWEP1332 Teil B Selbstvertrauen	17/40 (43)	-	-	11/38 (29)	-	-	-	-
QOLCE – Soziale Aktivitäten								
GWEP1424 Soziale Interaktion	28/40 (70)	31,4 (29,4)	6,14 (5,15)	27/41 (66)	30,9 (27,5)	8,42 (4,77)	-2,28 [-16,05; 11,50] 0,7414	-0,09 [-0,62; 0,44] k.A.
GWEP1332 Teil B Soziale Interaktion	27/40 (68)	36,9 (30,6)	7,20 (5,14)	27/38 (71)	36,4 (27,2)	5,52 (5,28)	1,68 [-13,13; 16,48] 0,8211	0,06 [-0,47; 0,59] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾								-0,01 [-0,39; 0,36] k.A.
GWEP1424 Soziale Aktivität	33/40 (83)	22,9 (23,4)	6,62 (4,33)	36/41 (88)	16,1 (16,1)	6,60 (3,95)	0,02 [-11,61; 11,65] 0,9976	0,00 [-0,47; 0,47] k.A.
GWEP1332 Teil B Soziale Aktivität	33/40 (83)	21,2 (23,5)	12,11 (4,11)	33/38 (87)	19,7 (20,4)	-1,04 (4,13)	13,15 [1,56; 24,75] 0,0269	0,55 [0,06; 1,04] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾								0,27 [-0,08; 0,61] k.A.

Studie Endpunkt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ³⁾ LS-MW (SE)	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ³⁾ LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
GWEP1424 Stigma	30/40 (75)	40,0 (27,5)	2,20 (6,05)	30/41 (73)	42,5 (31,6)	5,12 (5,70)	-2,92 [-19,34; 13,50] 0,7228	-0,09 [-0,60; 0,42] k.A.
GWEP1332 Teil B Stigma	27/40 (68)	51,9 (35,3)	-0,09 (7,20)	31/38 (82)	46,8 (31,5)	12,69 (6,81)	-12,78 [-32,75; 7,20] 0,2051	-0,33 [-0,85; 0,19] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾								-0,21 [-0,57; 0,15] k.A.
QOLCE – Verhalten								
GWEP1424 Verhalten	34/40 (85)	49,0 (13,4)	1,14 (1,81)	32/41 (78)	53,0 (15,7)	1,22 (1,82)	-0,08 [-5,12; 4,95] 0,9738	-0,01 [-0,49; 0,47] k.A.
GWEP1332 Teil B Verhalten	32/40 (80)	52,7 (12,7)	-0,30 (2,02)	30/38 (79)	53,5 (14,4)	1,33 (2,11)	-1,64 [-7,55; 4,28] 0,5821	-0,14 [-0,64; 0,36] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾								-0,07 [-0,42; 0,28] k.A.
QOLCE – Allgemeine Gesundheit								
GWEP1424 Allgemeine Gesundheit	36/40 (90)	22,9 (22,7)	14,73 (4,35)	41/41 (100)	26,2 (24,3)	12,14 (3,94)	2,60 [-8,96; 14,15] 0,6556	0,10 [-0,35; 0,55] k.A.
GWEP1332 Teil B Allgemeine Gesundheit	36/40 (90)	22,2 (23,7)	9,98 (3,77)	35/38 (92)	31,4 (29,3)	3,06 (3,86)	6,93 [-3,83; 17,68] 0,2029	0,30 [-0,17; 0,77] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾								0,20 [-0,13; 0,52] k.A.
QOLCE – Lebensqualität								
GWEP1424 Lebensqualität	35/40 (88)	42,1 (25,6)	6,55 (4,39)	41/41 (100)	42,1 (28,7)	3,81 (3,90)	2,74 [-8,83; 14,30] 0,6384	0,11 [-0,34; 0,56] k.A.
GWEP1332 Teil B Lebensqualität	37/40 (93)	41,9 (24,3)	4,43 (4,25)	34/38 (89)	44,1 (23,1)	0,08 (4,46)	4,35 [-7,98; 16,68] 0,4837	0,17 [-0,30; 0,63] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾								0,14 [-0,19; 0,46] k.A.

Studie Endpunkt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag			Placebo ¹⁾			Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ³⁾ LS-MW (SE)	n/N ²⁾ (%)	Baseline MW (SD)	Delta ³⁾ LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
QOLCE – Lebensqualität gesamt								
GWEP1424 Lebensqualität gesamt	32/40 (80)	42,6 (14,6)	2,36 (2,12)	29/41 (71)	43,9 (11,2)	3,72 (2,15)	-1,36 [-7,31; 4,59] 0,6488	-0,12 [-0,62; 0,39] k.A.
GWEP1332 Teil B Lebensqualität gesamt	31/40 (76)	43,9 (13,2)	3,25 (2,18)	30/38 (79)	41,3 (13,5)	4,24 (2,27)	-0,99 [-7,29; 5,30] 0,7533	-0,08 [-0,58; 0,42] k.A.
Metaanalyse ⁴⁾								-0,10 [-0,45; 0,26] k.A.

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.

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

³⁾ Auswertungszeitraum Studienvisite 8 (EoT).

⁴⁾ 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 [14]. P-Wert nicht angegeben.

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

3.5 Sicherheit

In Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B war die mediane Expositionsdauer mit der jeweiligen Studienintervention vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie GWEP1424 besteht die Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation aus 126 Patientinnen und Patienten, verteilt auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (N = 44), Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (N = 41) und Placebo (N = 41). Im Vergleich zur ITT-Population umfasst die Sicherheitspopulation 1 Person weniger im Studienarm Cannabidiol 10 mg/kg/Tag. In der Studie GWEP1332 Teil B besteht die Sicherheitspopulation der FI-konformen Teilpopulation aus 78 Patientinnen und Patienten, verteilt auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (N = 40) und Placebo (N = 38).

In der Studie GWEP 1424 erlitten unter Cannabidiol 10 mg/kg/Tag 91 % der Studienteilnehmenden ein UE, unter Placebo waren es 98 %. SUE traten häufiger im Interventions- als im Kontrollarm auf (23 vs. 17 %), der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 29). Schwere UE werden aufgrund fehlender Definition nicht berichtet. Therapieabbrüche traten sowohl für die mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag als auch mit Placebo Behandelten nicht auf.

Unter Cannabidiol 20 mg/kg/Tag erlitten in Studie GWEP1424 93 % und in Studie GWEP1332 Teil B 98% der Studienteilnehmenden ein UE, unter Placebo waren es 98 % bzw. 76 %. SUE traten häufiger im Interventions- als im Kontrollarm sowohl in Studie GWEP1424 (27 vs. 17 %) als auch in Studie GWEP1332 Teil B (20 vs. 3 %) auf, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nur in Studie GWEP1332 Teil B statistisch signifikant (Tabelle 29). In Studie GWEP1424 brachen 4 Personen im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm und keine Person im Placeboarm die Studie aufgrund von UE ab; in Studie GWEP1332 Teil B waren es 6 bzw. 1 Person. Der gepoolte

Effektschätzer der Metaanalyse ist statistisch signifikant, jedoch mit breitem Konfidenzintervall. Ein p-Wert wurde nicht berichtet.

Tabelle 29: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 / 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1424 Cannabidiol 10 mg/kg/Tag			
UE	40/44 (90,9)	40/41 (97,6)	-
SUE	10/44 (22,7)	7/41 (17,1)	1,21 [0,53;2,76] 0,6574
Therapieabbruch aufgrund von UE	0	0	n.b.
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag			
GWEP1424 UE	38/41 (92,7)	40/41 (97,6)	-
GWEP1332 Teil B UE	39/40 (97,5)	29/38 (76,3)	-
GWEP1424 SUE	11/41 (26,8)	7/41 (17,1)	1,47 [0,64; 3,39] 0,3082
GWEP1332 Teil B SUE	8/40 (20,0)	1/38 (2,6)	7,48 [1,00; 56,04] 0,0158
Metaanalyse ⁴⁾	2,53 [0,56; 11,41] k.A.		
GWEP1424 Therapieabbruch aufgrund von UE	4/41 (9,8)	0/41 (0)	9,00 [0,50; 161,98] ⁵⁾ 0,0440
GWEP1332 Teil B Therapieabbruch aufgrund von UE	6/40 (15,0)	1/38 (2,6)	5,02 [0,63; 39,79] 0,0786
Metaanalyse ⁴⁾	6,12 [1,14; 32,93] k.A.		

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁴⁾ 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. Nur Modell mit zufälligen Effekten im Modul 4 dargestellt [14]. P-Wert nicht angegeben.

⁵⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

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

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) sind in Tabelle 30 für die 10 mg/kg/Tag Cannabidiol-Dosierung und in Tabelle 31 für die 20 mg/kg/Tag Cannabidiol-Dosierung dargestellt. Es zeigte sich in der Studie GWEP 1424 im PT "Pneumonie" (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) sowie für die SOC „Untersuchungen“ (20 mg/kg/Tag

Canabidiol) mit PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen zuungunsten von Cannabidiol. In der Studie GWEP1332 Teil B zeigte sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ im PT „Diarrhö“ und „Erbrechen“, den SOC „Psychiatrische Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ im PT „Ermüdung“, dem SOC „Untersuchungen“ im PT „Gewicht erniedrigt“, dem SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ im PT „Somnolenz“, und dem SOC „Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen“ im PT „Appetit vermindert“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen zuungunsten von Cannabidiol. 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. Ergebnisse der Metaanalyse sind der Tabelle 31 zu entnehmen. Für die gepoolten Effektschätzer liegen keine p-Werte vor.

Tabelle 30: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) – Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)

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

Studie GWEP1424	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 44 ¹⁾	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag N = 41 ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Status epilepticus	5 (11,4)	5 (12,2)	0,93 [0,30; 2,90] 0,80
Psychiatrische Erkrankungen	7 (15,9)	5 (12,2)	1,20 [0,41; 3,47] 0,73
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (9,1)	8 (19,5)	0,46 [0,15; 1,45] 0,18
Erkrankungen der Haut- und Unterhaut	8 (18,2)	2 (4,9)	3,74 [0,83;16,85] 0,07

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

²⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

³⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

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

Tabelle 31: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B (20 mg/kg/Tag Cannabidiol) – Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)

Studie	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1424 Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	14/41 (34,2)	10/41 (24,4)	1,43 [0,71; 2,85] 0,3291
GWEP1332 Teil B Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	20/40 (50,0)	8/38 (21,1)	2,77 [1,45; 5,31] 0,0028
Metaanalyse ⁴⁾			2,01 [1,05; 3,85] k.A.
GWEP1424 Diarrhö	9/41 (22,0)	4/41 (9,8)	2,40 [0,80; 7,19] 0,1110
GWEP1332 Teil B Diarrhö	13/40 (32,5)	4/38 (10,5)	3,45 [1,25; 9,50] 0,0129
Metaanalyse ⁴⁾			2,92 [1,39; 6,14] k.A.
GWEP 1424 Erbrechen	5/41 (12,2)	3/41 (7,3)	1,56 [0,40; 6,12] 0,5476
GWEP1332 Teil B Erbrechen	8/40 (20,0)	2/38 (5,3)	4,06 [0,92; 17,88] 0,0472
Metaanalyse ⁴⁾			2,42 [0,89; 6,61] k.A.

Studie	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1424 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/41 (41,5)	14/41 (34,2)	1,23 [0,70; 2,15] 0,4827
GWEP1332 Teil B Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/40 (42,5)	5/38 (13,2)	3,09 [1,28; 7,47] 0,0060
Metaanalyse⁴⁾	1,82 [0,74; 4,48] k.A.		
GWEP1424 Fieber	7/41 (17,1)	9/41 (22,0)	0,75 [0,31; 1,80] 0,5387
GWEP1332 Teil B Fieber	9/40 (22,5)	4/38 (10,5)	2,08 [0,70; 6,19] 0,1890
Metaanalyse ⁴⁾	1,18 [0,43; 3,22] k.A.		
GWEP1424 Lethargie	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Lethargie	8/40 (20,0)	3/38 (7,9)	2,55 [0,73; 8,93] 0,1326
Metaanalyse	k.A. ⁵⁾		
GWEP1424 Reizbarkeit	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Reizbarkeit	4/40 (10,0)	0/38 (0)	8,56 [0,48; 153,83] ⁶⁾ 0,0674
Metaanalyse	k.A. ⁵⁾		
GWEP1424 Ermüdung	12/41 (29,3)	5/41 (12,2)	2,43 [0,93; 6,31] 0,0590
GWEP1332 Teil B Ermüdung	10/40 (25,0)	1/38 (2,6)	8,80 [1,19; 64,98] 0,0069
Metaanalyse ⁴⁾	3,38 [1,12; 10,20] k.A.		
GWEP1424 Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22/41 (53,7)	14/41 (34,2)	1,56 [0,94; 2,59] 0,0910
GWEP1332 Teil B Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18/40 (45,0)	11/38 (28,9)	1,44 [0,78; 2,66] 0,1897
Metaanalyse⁴⁾	1,51 [1,02; 2,23] k.A.		
GWEP1424 Infektionen der oberen Atemwege	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Infektionen der oberen Atemwege	6/40 (15,0)	3/38 (7,9)	1,62 [0,45; 5,80] 0,4465
Metaanalyse	k.A. ⁵⁾		

Studie	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1424 Nasopharyngitis	5/41 (12,2)	2/41 (4,9)	2,07 [0,44; 9,74] 0,3717
GWEP1332 Teil B Nasopharyngitis	k.A.	k.A.	k.A.
Metaanalyse	k.A. ⁵⁾		
GWEP1424 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6/41 (14,6)	4/41 (9,8)	1,53 [0,47; 5,04] 0,4635
GWEP1332 Teil B Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4/40 (10,0)	3/38 (7,9)	1,17 [0,29; 4,66] 0,7884
Metaanalyse ⁴⁾	1,37 [0,55; 3,37] k.A.		
GWEP1424 Untersuchungen	16/41 (39,0)	5/41 (12,2)	3,30 [1,34; 8,13] 0,0037
GWEP1332 Teil B Untersuchungen	14/40 (35,0)	5/38 (13,2)	2,77 [1,12; 6,86] 0,0249
Metaanalyse ⁴⁾	3,03 [1,60; 5,73] k.A.		
GWEP1424 Alaninaminotransferase erhöht	6/41 (14,6)	0/41 (0)	13,0 [0,76; 223,50] ⁶⁾ 0,0083
GWEP1332 Teil B Alaninaminotransferase erhöht	k.A.	k.A.	k.A.
Metaanalyse	k.A. ⁵⁾		
GWEP1424 Aspartataminotransferase erhöht	7/41 (17,1)	0/41 (0)	15,0 [0,88; 254,33] ⁶⁾ 0,0033
GWEP1332 Teil B Aspartataminotransferase erhöht	k.A.	k.A.	k.A.
Metaanalyse	k.A. ⁵⁾		
GWEP1424 Gewicht erniedrigt	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Gewicht erniedrigt	5/40 (12,5)	0/38 (0)	10,46 [0,60; 183,01] ⁶⁾ 0,0175
Metaanalyse	k.A. ⁵⁾		
GWEP1424 Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	13/41 (31,7)	7/41 (17,1)	2,11 [0,94; 4,75] 0,0866
GWEP1332 Teil B Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	17/40 (42,5)	2/38 (5,3)	7,87 [1,95; 31,81] 0,0002
Metaanalyse ⁴⁾	3,59 [1,01; 12,67] k.A.		
GWEP1424 Appetit vermindert	12/41 (29,3)	6/41 (14,6)	2,27 [0,94; 5,47] 0,0886

Studie	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1332 Teil B Appetit vermindert	14/40 (35,0)	2/38 (5,3)	6,64 [1,62; 27,30] 0,0012
Metaanalyse ⁴⁾			3,35 [1,22; 9,22] k.A.
GWEP1424 Erkrankungen des Nervensystems	22/41 (53,7)	23/41 (56,1)	0,98 [0,66; 1,46] 0,8709
GWEP1332 Teil B Erkrankungen des Nervensystems	26/40 (65,0)	13/38 (34,2)	1,82 [1,11; 2,99] 0,0037
Metaanalyse ⁴⁾			1,31 [0,71; 2,40] k.A.
GWEP1424 Somnolenz	13/41 (31,7)	8/41 (19,5)	1,63 [0,77; 3,48] 0,1810
GWEP1332 Teil B Somnolenz	18/40 (45,0)	5/38 (13,2)	3,39 [1,42; 8,08] 0,0010
Metaanalyse ⁴⁾			2,28 [1,12; 4,64] k.A.
GWEP1424 Status epilepticus	2/41 (4,9)	5/41 (12,2)	0,34 [0,07; 1,64] 0,1573
GWEP1332 Teil B Status epilepticus	k.A.	k.A.	k.A.
Metaanalyse			k.A. ⁵⁾
GWEP1424 Konvulsion	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Konvulsion	4/40 (10,0)	2/38 (5,3)	1,70 [0,34; 8,54] 0,5208
Metaanalyse			k.A. ⁵⁾
GWEP1424 Psychiatrische Erkrankungen	8/41 (19,5)	5/41 (12,2)	1,44 [0,51; 4,01] 0,4629
GWEP1332 Teil B Psychiatrische Erkrankungen	9/40 (22,5)	2/38 (5,3)	4,05 [0,93; 17,62] 0,0376
Metaanalyse ⁴⁾			2,10 [0,79; 5,60] k.A.
GWEP1424 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7/41 (17,1)	8/41 (19,5)	0,80 [0,32; 2,00] 0,4632
GWEP1332 Teil B Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9/40 (22,5)	6/38 (15,8)	1,41 [0,55; 3,59] 0,4637
Metaanalyse ⁴⁾			1,05 [0,55; 2,03] k.A.

Studie	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1424 Husten	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Husten	4/40 (10,0)	1/38 (2,6)	3,98 [0,47; 33,98] 0,1710
Metaanalyse			k.A. ⁵⁾
GWEP1424 Erkrankungen der Haut- und Unterhaut	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Erkrankungen der Haut- und Unterhaut	4/40 (10,0)	4/38 (10,5)	0,95 [0,26; 3,51] 0,9256
Metaanalyse			k.A.⁵⁾

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁴⁾ 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. Nur Modell mit zufälligen Effekten im Modul 4 dargestellt [14]. P-Wert nicht angegeben.

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

⁶⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

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

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Es zeigten sich keine Unterschiede in SUE zwischen den Behandlungsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo (Tabelle 32). Lediglich in der Studie GWEP1424 zeigte sich in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Cannabidiol (20 mg/kg/Tag) (RR: 13,00; 95%-KI: [0,76; 223,50], p = 0,0166) (Tabelle 33).

Tabelle 32: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) – Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag	Placebo 10 / 20 mg/kg/Tag	Cannabidiol vs. Placebo
GWEP1424	Patienten mit Ereignis n/N ¹⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ¹⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4/44 (9,1)	0/41 (0)	8,40 [0,47; 151,34]³⁾ 0,0619
Pneumonie	3/44 (6,8)	0/41 (0)	6,53 [0,35; 122,8] ³⁾ 0,1199
Erkrankungen des Nervensystems	7/44 (15,9)	6/41 (14,6)	1,09 [0,42; 2,83] 0,9742
Status epilepticus	5/44 (11,4)	5/41 (12,2)	0,93 [0,30; 2,90] 0,8040

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

²⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

³⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

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

Tabelle 33: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B (20 mg/kg/Tag Cannabidiol) – Teilpopulation FI-konform (Sicherheitspopulation)

Studie Endpunkt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis <i>n/N²⁾</i> (%)	Patienten mit Ereignis <i>n/N²⁾</i> (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1424 Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6/41 (14,6)	0/41 (0)	13,00 [0,76; 223,50]⁴⁾ 0,0166
GWEP1332 Teil B Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/40 (7,5)	0/38 (0)	6,66 [0,36; 124,77]⁴⁾ 0,0726
Metaanalyse⁵⁾			9,40 [1,22; 72,35] k.A.
GWEP1424 Erkrankungen des Nervensystems	2/41 (4,9)	6 (14,6)	0,30 [0,07; 1,37] 0,0971
GWEP1332 Teil B Erkrankungen des Nervensystems	4/40 (10,0)	1/38 (2,6)	3,71 [0,45; 30,49] 0,1845
Metaanalyse⁵⁾			0,94 [0,08; 11,04] k.A.
GWEP1424 Somnolenz	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Somnolenz	2/40 (5,0)	0/38 (0)	4,76 [0,24; 95,96]⁴⁾ 0,1917
Metaanalyse			k.A.⁶⁾
GWEP1424 Status epilepticus	2/41 (4,9)	5/41 (12,2)	0,34 [0,07; 1,64] 0,1573
GWEP1332 Teil B Status epilepticus	2/40 (5,0)	1/38 (2,6)	2,00 [0,20; 19,78] 0,5496
Metaanalyse⁵⁾			0,67 [0,13; 3,60] k.A.
GWEP1424 Untersuchungen	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Untersuchungen	3/40 (7,5)	0/38 (0)	6,66 [0,36; 124,77]⁴⁾ 0,0903
Metaanalyse			k.A.⁶⁾

Studie Endpunkt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag	Placebo ¹⁾	Cannabidiol vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	Patienten mit Ereignis n/N ²⁾ (%)	RR [95%-KI] p-Wert ³⁾
GWEP1424 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k.A.	k.A.	k.A.
GWEP1332 Teil B Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/40 (5,0)	0/38 (0)	4,76 [0,24; 95,96] ⁴⁾ 0,1400
Metaanalyse	k.A. ⁶⁾		

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 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⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁴⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

⁵⁾ 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. Nur Modell mit zufälligen Effekten im Modul 4 dargestellt [14]. P-Wert nicht angegeben.

⁶⁾ Ergebnisse für Metaanalysen nicht berichtet, wenn die Inzidenz der UE im jeweiligen SOC oder PT nur in einer Studie in jeweiligem Behandlungsarm bei mindestens 10 % lag.

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

Therapieabbruch aufgrund von UE

In Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B traten Therapieabbrüche aufgrund von UE lediglich in den 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarmen auf, in GWEP1332 Teil B auch bei einer Person im Placeboarm. Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich für die Vergleiche gegenüber Placebo jedoch keine statistisch signifikanten Effekte. Im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm brachen jeweils 3 Personen (7,3%) aufgrund des SOCs „Untersuchungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie auf PT-Ebene aufgrund von „Fatigue“ die Studie 1424 ab (jeweils RR: 7,00; 95%-KI: [0,37; 131,38]; p=0,0956). In Studie GWEP1332 Teil B brachen 1 Person (2,6%) im Placeboarm und 3 Personen (7,5%) im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm aufgrund des SOCs „Untersuchungen“ (RR: 2,40; 95%-KI: [0,27; 21,55]; p=0,4076), 4 Personen im Cannabidiolarm (10,0%) aufgrund von „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR: 8,56; 95%-KI: [0,48; 153,83]; p=0,0561) sowie 3 Personen (7,5%) auf PT-Ebene aufgrund von „Somnolenz“ die Studie GWEP1424 ab (RR: 6,66; 95%-KI: [0,36; 124,77]; p=0,1035). Metaanalysen für Therapieabbrüche auf Ebene der SOC und PTs wurden nicht durchgeführt.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden im jeweiligen SAP unterschiedliche PTs zu den beiden Kategorien „Drogenentzug“ sowie „Drogenmissbrauch und Abhängigkeit“ zusammengefasst. Im UE von speziellem Interesse "Drogenentzug" wurden in beiden Studien keine Ereignisse berichtet. Im UE von speziellem Interesse „Drogenmissbrauch und Abhängigkeit“ traten in Studie GWEP1424 bei 4 Personen (9,8%) im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm und keiner Person im Placeboarm Ereignisse auf (RR: 9,00 [0,50; 161,98], p=0,0181). Bei einer Person handelt es sich um ein schwerwiegendes UE. Im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm von GWEP1424 trat lediglich 1

Ereignis auf das gleichzeitig ein SUE war. In Studie GWEP1132 Teil B traten in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auf.

Suizidalität (C-SSRS)

Es zeigten sich keine Ereignisse von Selbstmordverhalten und -vorstellungen in der Gesamtpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cannabidiol (Epidyolex®)

Gemäß Zulassung wird Cannabidiol (Epidyolex®) zusammen mit Clobazam angewendet bei Patienten ab 2 Jahren zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom oder Dravet-Syndrom [13]. Cannabidiol unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) besteht seit dem 23. September 2019. Im vorliegenden Dokument wird eine Bewertung von Cannabidiol in der Indikation Dravet-Syndrom vorgenommen.

Das Dravet-Syndrom gehört zu den therapierefraktären epileptischen Enzephalopathien bei sonst gesunden Kleinkindern. Krankheitsbeginn ist im 1. Lebensjahr mit häufig klonisch und tonisch-klonischen generalisierten oder einseitigen Krampfanfällen, die anfangs oft mit Fieber verbunden sind, später (2. bis 3. Lebensjahr) kommen andere Anfallstypen hinzu. Häufig entwickelt sich auch ein Status epilepticus. Die Erkrankung ist mit einer hohen Anfallshäufigkeit und konvulsiven Anfällen mit dem plötzlich unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP) assoziiert [5,7]. Betroffene Kinder zeigen eine verzögerte psychomotorische Entwicklung (z. B. Verhaltensauffälligkeiten, Ataxie), oft auch verzögerte Sprachentwicklung sowie milde bis sehr starke kognitive Beeinträchtigungen. Neben einer antiepileptischen Therapie sind ketogene Diät, Vagusnerv-Stimulation und Krankengymnastik u. a. therapeutische Maßnahmen [31,32].

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Cannabidiol basiert auf den Zulassungsstudien [GWEP1424](#) [18] und [GWEP1332](#) [16]. In der Studie GWEP1332 Teil A wurde die dosisabhängige Sicherheit und Pharmakokinetik von Cannabidiol untersucht. In GWEP1332 Teil B sowie der Studie GWEP1424 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom untersucht. Cannabidiol wurde in der Dosierung von 10 mg/kg/Tag (GWEP1424) und 20 mg/kg/Tag (GWEP1424 und GWEP1332 Teil B) eingesetzt und gegenüber Placebo verglichen. Cannabidiol ist mit einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bis zu einer maximalen Dosierung von 20 mg/kg/Tag, je nach individuellem klinischen Ansprechen, zugelassen [13].

Die Populationen der Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B entsprechen nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet, weshalb lediglich Daten einer Teilpopulation (FI-konform) herangezogen werden können. Diese Teilpopulationen entsprechen allen Patientinnen und Patienten, die Cannabidiol zusammen mit Clobazam als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom erhalten haben.

Beide Studien (GWEP1424 und GWEP1332 Teil B) schließen Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom im Alter von 2 bis 18 Jahre ein. Wie oben beschrieben beinhaltet die zugelassene Population jedoch Personen ab 2 Jahren, also auch Personen älter als 18 Jahre. Somit ist nur eine bestimmte Patientenpopulation über die Studiendaten abgedeckt, Aussagen zu Erwachsenen mit Dravet-Syndrom sind nicht möglich. Eine Rationale des pU für dieses Vorgehen wurde nicht identifiziert. 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.

4.2 Design und Methodik der Studie

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

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

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

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 GWEP1424 und GWEP1332 Teil B 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 lediglich auf den Ergebnissen der zulassungskonformen Teilpopulationen der beiden Studien. In Studie GWEP1424 und Studie GWEP 1332 Teil B liegt der Anteil bei ca. 65 % der Studienpopulation. Daraus ergibt sich eine mögliche Verzerrung auf Studienebene, da eine adäquate stratifizierte Randomisierung nicht mehr gewährleistet ist, woraus sich unbeabsichtigte Imbalancen ergeben können. Dies zeigt sich z.B. in der unterschiedlichen Anfallshäufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert, sodass das Verzerrungspotential auf Studienebene als unklar bewertet wird.

Die Baselinecharakteristika der beiden Studien wurden für die FI-konforme Sicherheitspopulation dargestellt. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten lag in Studie GWEP1424 zwischen 8,2 und 10,3 Jahren und in Studie GWEP 1332 Teil B zwischen 7,7 und 10,0 Jahren. Zudem waren in beiden Interventionsarmen der Studie GWEP1424, die meisten Kinder 6 bis 12 Jahre alt. Innerhalb der Placebogruppen war die Verteilung der Altersgruppen sehr ausgeglichen. In Studie GWEP 1424 lag für die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag und Placebo kein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vor (58,5 % und 46,3 % männlich). In Studie GWEP1332 Teil B waren 55,0 % im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm und 42,1% im Placeboarm männlich. Die mediane Expositionsdauer mit der jeweiligen Studienintervention betrug in allen Studienarmen und in beiden Studien 99 Tage. Studienteilnehmende mussten während der 28-tägigen Baselineperiode 4 oder mehr konvulsive Anfälle erlitten haben. In beiden Studien waren vor Studienbeginn die häufigsten Anfallstypen, die sich ereigneten, generalisierte tonisch-klonische Anfälle, gefolgt von myoklonischen Anfällen, Absencen und komplex partiellen Anfällen. In beiden Studien zeigten sich Unterschiede in Bezug auf die Anfallshäufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen in der Baselineperiode. So wiesen Patientinnen und Patienten im Placeboarm im Median jeweils mehr konvulsive Anfälle (GWEP1424: 17,7 vs. 11,5 (10 mg/kg/Tag) vs. 9,9 (20 mg/kg/Tag); GWEP1332 Teil B: 15,9 vs. 10,8) als auch mehr nicht-konvulsive Anfälle zu Baseline (GWEP1424: 23,0 vs. 9,7 (10 mg/kg/Tag); GWEP1332 Teil B: 11,8 vs. 1,0) auf, als diejenigen im Interventionsarm. Lediglich die Anzahl nicht-konvulsiver Anfälle zu Baseline im Studienarm Cannabidiol 20 mg/kg/Tag in der Studie GWEP1424 war vergleichbar mit dem Placeboarm (22,0 vs. 23,0). Zudem war die Gruppengröße der FI-konformen Teilpopulation zwischen den Behandlungsarmen in Studie GWEP1424 nicht ganz gleich verteilt (Cannabidiol 10 mg/kg/Tag: n=45, 20 mg/kg/Tag: n=40 vs. Placebo: n=41).

In Studie GWEP1424 brachen im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm 2 Personen (4,5%), im 20 mg/kg/Tag Arm 5 Personen (12,2%) und im Placeboarm keine Person die Studienmedikation vorzeitig ab. In Studie GWEP 1332 Teil B brachen 6 Personen (15,0%) im Cannabidiolarm und 3 Personen (7,5%) im Placeboarm vorzeitig ab. Hauptgrund war dabei das Auftreten von UE. Auch relevante Protokollverletzungen, die jedoch nicht weiter definiert waren, traten in Studie GWEP1424 im 10 mg/kg/Tag (n=2), 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm (n=7) und Placeboarm (n=1) auf; in Studie GWEP1332 Teil B im Cannabidiolarm (n=6) und im Placeboarm (n=3). Unklar bleibt, ob eine Protokollverletzung zu einem Abbruch der Studienmedikation führte, da Angaben hierzu fehlen.

Angaben zu kognitiven Einschränkungen der Patientinnen und Patienten zu Baseline sowie der Krankheitsdauer liegen nicht vor. Eine antiepileptische Begleitmedikation war möglich (einschließlich ketogene Diät oder Vagusnerv-Stimulation), musste jedoch über einen Zeitraum von 4 Wochen vor dem Screening stabil sein und ein unverändertes Regime sollte über die gesamte Studie aufrechterhalten werden. In Studie GWEP1424 erhielten deutlich mehr Patientinnen und Patienten im Placeboarm vier antiepileptische Begleitmedikamente verglichen mit dem 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm; in den beiden Cannabidiolarmen sowie in Studie GWEP1332 Teil B waren es überwiegend drei antiepileptische Begleitmedikamente. Um welche Begleitmedikamente es sich handelte, war nicht angegeben. Es gab keine Einschränkungen für die Einnahme der Prüfsubstanz im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. Eventuelle sich daraus ergebende Konsequenzen, auch im Hinblick auf mögliche Imbalancen innerhalb der FI-konformen Teilpopulation, sind nicht abzuschätzen.

Für den Nachweis der Wirksamkeit von Cannabidiol als adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet Syndrom bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren reicht der pU Daten der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B zu Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ein. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B führt der pU für Endpunkte mit einer parametrischen Auswertung Metaanalysen für die Vergleiche 20 mg/kg/Tag gegen Placebo durch. Es fehlen jedoch für sämtliche Effektschätzer die dazugehörigen p-Werte. Diese sind zur abschließenden Einschätzung der Signifikanz der Ergebnisse erforderlich. 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. Die Ergebnisse der Modelle mit zufälligen und festen Effekten waren jedoch identisch, so dass einheitlich alle Ergebnisse mit zufälligen Effekten dargestellt wurden.

Des Weiteren sind die zur Auswertung der Endpunkte ausgewählten Modelle im Modul 4 des Nutzendossiers zum Teil nicht nachvollziehbar beschrieben und dargestellt. So wird das Alter als Stratifikationsfaktor für die Responderanalysen der konvulsiven Anfallshäufigkeit mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test beschrieben, nicht jedoch für die weiteren mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ausgewerteten Endpunkte (z.B. CGIC, epilepsiebedingte Hospitalisierung oder UE). Bei einigen Effektschätzern ist die Fußnote „Modell ohne Stratifikationsfaktoren“ angefügt. Es ist unklar, welche Stratifikationsfaktoren regelhaft verwendet wurden und weshalb einige Effektschätzer ohne Stratifikationsfaktoren ausgewertet wurden.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Im Verlauf der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B ist keine Person verstorben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

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

4.4 Morbidität

In der Kategorie Morbidität werden „Epileptische Anfälle“, die als „Konvulsive Anfälle“, „Nicht-konvulsive Anfälle“, „Anfälle gesamt“ und „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ operationalisiert wurden, herangezogen. Des Weiteren werden die Endpunkte "Status epilepticus“, "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)", "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ und "Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)" berichtet.

Epileptische Anfälle

Im den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B wurde die Veränderung des Auftretens konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle untersucht. Die Klassifizierung der Anfälle durch die betreuende Person erfolgte nach einer entsprechenden Schulung. Zudem wurden die Anfälle aus Konsistenzgründen immer von derselben Betreuungsperson täglich mittels IVRS erhoben. Weitere Angaben oder Besonderheiten zum genauen Vorgehen der Klassifizierung der Anfälle wurden nicht dargelegt.

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 die präspezifizierte parametrische Auswertung der Anfallsdaten mittels ANCOVA-Modell im Rahmen des Amendments 6 in eine nicht-parametrische Methode (Wilcoxon-Rangsummentest) geändert. Mit Amendment 7 war für die primäre Analyse und einige Sensitivitätsanalysen eine negative Binomial-Regression anstelle des Wilcoxon-Rangsummentest geplant. Diese Methodik wird als adäquat erachtet, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Warum für die sekundären Endpunkte zur Anfallshäufigkeit keine negative Binomial-Regression verwendet wurde, ist nicht dargelegt. In Studie GWEP1424 ist die Gruppengröße der FI-konformen Teilpopulation zwischen den Behandlungsarmen nicht ganz gleich verteilt. In den 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarmen der Studien brachen eine relevante Zahl an Personen die Studie ab (GWEP1424: 12,2% und GWEP1332 Teil B: 15,0%). Im SAP ist definiert, dass für Personen die die Studie vorzeitig abbrechen die primäre Analyse auf Basis der bis zum Studienabbruch verfügbaren Daten durchgeführt wird. Zudem fehlen in beiden Studien Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten bei Studienabbruchern und Protokollverletzern; eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht einschätzbar. Das Verzerrungspotential wird daher für die Endpunkte der Anfallshäufigkeit als unklar bewertet. Eine abweichende Beurteilung wird bei den entsprechenden Endpunkten behandelt.

Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Unter der Einnahme von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag zeigte sich zum Ende der 14-wöchigen Behandlung im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um insgesamt 37 % (0,63; 95%-KI: [0,44; 0,88], $p = 0,0083$). Im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm zeigte sich im Vergleich zum Placeboarm sowohl in den beiden Einzelstudien als auch in der gepoolten Analyse eine Reduktion der konvulsiven Anfallshäufigkeit. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind nicht statistisch signifikant. Die Konfidenzintervalle in der Metaanalyse (0,79; 95%-KI: [0,62; 1,02]) überschreiten knapp die Signifikanzgrenze. Die Sensitivitätsanalyse in Form der Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann ergab eine ähnliche Effektrichtung, jedoch verfehlt das Ergebnis im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm knapp die

statistische Signifikanz. Unter Cannabidiol 20 mg/kg/Tag ergaben sich statistisch signifikante Median-Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass sich die medianen Häufigkeiten konvulsiver Anfälle zu Baseline in der Studie GWEP1424 zwischen den Interventionsgruppen mit 11,5 bzw. 9,9 von der Placebogruppe unterscheiden (17,7). Dies erschwert die Einschätzung der Plausibilität der Ergebnisse. Zudem liegen unterschiedliche Angaben zur medianen konvulsiven Anfallshäufigkeit zu Baseline in Studie GWEP1424 für beide Cannabidiolarme vor (siehe Tabelle 16 und 18). Ob die Ungleichheit auf die unterschiedlichen Analysepopulationen (Sicherheitspopulation bzw. ITT-Population) zurückzuführen ist, bleibt unklar.

In der Responderanalyse zeigte sich für die Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle von $\geq 75\%$ ein signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention Cannabidiol 10 mg/kg/Tag mit einem RR von 3,78 (95%-KI: [1,38; 10,4]; $p = 0,004$). Alle weiteren Responderanalysen zur Reduktion der konvulsiven Anfallshäufigkeit ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen bei jedoch gleicher Effektrichtung. Sowohl auf Einzelstudien- als auch studienübergreifend in der Metaanalyse zeigte sich für Responder mit einer Reduktion von $\geq 25\%$ und $\geq 50\%$ in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ein statistisch signifikanter Vorteil für Cannabidiol 20 mg/kg/Tag. Zudem war eine Reduktion von $\geq 75\%$ in der Metaanalyse statistisch signifikant (RR: 2,13; 95%-KI: [1,04; 4,33]). Alle weiteren Responderanalysen für den 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen bei jedoch gleicher Effektrichtung. Responderanalysen mit einer Verschlechterung in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle, d. h. ein Anstieg in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $> 0\%$, waren a priori geplant, wurden jedoch für beide Studien nicht berichtet.

Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle in beiden Studien. Die mediane nicht-konvulsive Anfallshäufigkeit zu Baseline unterscheidet sich in der Studie GWEP1424 zwischen dem 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm (9,7) und der Placebogruppe (23,0) deutlich, der 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm war vergleichbar (22,0). Es liegen unterschiedliche Angaben zur medianen nicht-konvulsiven Anfallshäufigkeit zu Baseline in Studie 1332 Teil B für beide Studienarme vor (siehe Tabelle 16 und 20). Die mediane nicht-konvulsive Anfallshäufigkeit zu Baseline in Studie GWEP1332 Teil B lag bei 1,0 im Cannabidiolarm und 11,8 im Placeboarm (Tabelle 16). Bei dieser Analyse wurden alle Personen der Sicherheitspopulation einbezogen. In den weiteren Analysen zur nicht-konvulsiven Anfallshäufigkeit (Tabelle 20, ITT-Population) gingen nur die Personen ein, die zu Baseline mindestens einen nicht-konvulsiven Anfall berichteten. Die Begrenzung der Analyse auf die Personen mit berichteten nicht-konvulsiven Anfällen zu Baseline war präspezifiziert und daher entsprechend umgesetzt worden [10]. In Studie GWEP1424 lag der Anteil an Personen, die nicht-konvulsive Anfälle zu Baseline erlitten hatten, bei 76 % bzw. 68% in den Cannabidiolarmen 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag und bei 78 % im Placeboarm. In Studie 1332 Teil B lag der Anteil bei 55% im Cannabidiolarmen 20 mg/kg/Tag und bei 66 % im Placeboarm. Die Ergebnisse zum Endpunkt berücksichtigen somit nicht die gesamte FI-konforme Teilpopulation. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass auch Patientinnen und Patienten, die zu Baseline ohne nicht-konvulsive Anfälle waren, während des Studienzeitraumes entsprechende Ereignisse erlitten. Aufgrund der Limitationen wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „nicht-konvulsive Anfälle“ als hoch eingestuft.

Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Anfälle gesamt (konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle) zugunsten der Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (Median-Differenz: -22,9; 95%-KI: [-37,22; -6,31]; $p = 0,0057$). Auch die Median-Differenzen der Studien GWEP1424 (-18,29; 95%-KI: [-34,98; -3,83]; $p = 0,0184$) und GWEP1332 Teil B (-24,52; 95%-KI: [-55,34; -2,58]; $p = 0,0224$) zugunsten der 20 mg/kg/Tag Cannabidiol-Behandlung waren statistisch signifikant. In beiden Studien war die mediane Anfallshäufigkeit gesamt zu Baseline in den Interventionsarmen niedriger als im Placeboarm (Tabelle 21).

Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt

Unter 10 mg/kg/Tag Cannabidiol (Studie GWEP1424) zeigte sich im Behandlungszeitraum im Median eine um 7 Tage längere anfallsfreie Zeit im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt war statistisch signifikant (Median-Differenz: 7,0; 95%KI: [2,0; 13,0]; $p = 0,003$). Im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm zeigte sich ein numerischer Vorteil für den Interventionsarm, jedoch war die Median-Differenz nur in der Studie GWEP1332 Teil B statistisch signifikant (8,0; 95%-KI: [2,0; 13,0], $p = 0,0018$).

Der post-hoc geplante Endpunkt „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ wird vom pU im Modul 4 vorgelegt. Es ist unklar, wie mit fehlenden Werten, hier Tage ohne Angaben im IVRS, umgegangen wurde. Angaben zur längsten Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Anfall in der Baselineperiode wurden nicht berichtet. Eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme in Bezug auf die Ausgangswerte ist somit nicht möglich. Daher und aufgrund der oben beschriebenen Punkte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ als hoch eingestuft. Folglich ist auch die Aussagekraft eingeschränkt.

Status epilepticus

Insgesamt traten nur vereinzelt Episoden von konvulsiven und nicht-konvulsiven Status epilepticus in beiden Studien auf. In Studie GWEP1424 traten konvulsive Status epilepticus bei 2 Personen (10 mg/kg/Tag), 5 Personen (20 mg/kg/Tag) bzw. 4 Personen (Placebo) und in GWEP1332 Teil B bei 1 Person (20 mg/kg/Tag) und keiner Person im Placeboarm auf. Nicht-konvulsive Status epilepticus traten bei 3 Personen im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm und jeweils 2 Personen im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm bzw. Placeboarm auf; in Studie GWEP1332 waren es jeweils 1 Person. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Gepoolte Daten liegen nicht vor.

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)

Der globale Eindruck der Veränderung wurde in beiden Studien mittels CGIC, und damit über die betreuende Person, erfasst (Fremdeinschätzung). Bei den beiden Auswertungen des Endpunktes für die Teilpopulation FI-konform (Mittelwertsdifferenzen und Responderanalyse), handelt es sich um post hoc durchgeführte Analysen. Die Ergebnisse für den CGIC werden für den Zeitraum bis Behandlungsende und ebenfalls bis Studienende für die FI-konforme Teilpopulation dargestellt. Die Auswertung zu Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen. Hierbei wurden fehlende Werte am Studienende durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt (LOCF).

Es zeigte sich in der Studie GWEP1424 zu Behandlungs- sowie zu Studienende eine statistisch signifikante Verbesserung im CGIC sowohl im 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm im Vergleich zum Placeboarm. In der Studie GWEP1332 Teil B zeigte sich in beiden Studienarmen eine Verbesserung im CGIC, die jedoch nicht statistisch signifikant war. In der Auswertung mittels Hedges' g lagen in der Studie GWEP 1424 die Ergebnisse sowohl für den Behandlungszeitraum als auch zu Studienende komplett oberhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2 zugunsten von Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (Behandlungszeitraum: Hedges' g: -0,77; 95%-KI: [-1,22; -0,32] und Studienende: Hedges' g: -0,80; 95%-KI: [-1,24; -0,36]). Sowohl in den Einzelstudienresultaten zu Cannabidiol 20 mg/kg/Tag als auch in der Metaanalyse überschreitet Hedges' g nicht die Irrelevanzschwelle von |0,2|. Die Responderanalysen zeigten, dass statistisch signifikant mehr Personen unter Cannabidiol als unter Placebo eine sehr starke, starke oder geringfügige Verbesserung im CGIC zu Behandlungs- und Studienende in beiden Studien erreichten. Bei beiden Auswertungen erfolgte eine Imputation mittels LOCF, wobei keine Angaben im Modul 4 darüber vorliegen, wie viele Werte pro Behandlungsarm ersetzt wurden. Des Weiteren ist unklar warum in den Responderanalysen nicht jeweils alle Patientinnen und Patienten in den 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarmen beider Studien und dem Placeboarm in Studie GWEP1332 Teil B in der Auswertung berücksichtigt wurden. Zudem wären auch für diesen Endpunkt die Ergebnisse für eine Verschlechterung des „CGIC“ (Werte 5,6 und 7 auf der CGIC-Skala) relevant.

Aufgrund der genannten Limitationen (keine Angaben zu Häufigkeit von Imputationen, post-hoc durchgeführte Analysen, Unsicherheiten des adäquaten Umsetzens des ITT-Prinzips) wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „CGIC“ als hoch bewertet.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Krankenhausaufenthalte, die nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren, wurden als epilepsiebedingte Hospitalisierungen erfasst. In Studie GWEP1424 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den epilepsiebedingten Hospitalisierungen. Nur in der Studie GWEP1424 wurden die erhobenen Daten bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht epilepsiebedingt definiert werden konnte, z. B. weil sie aufgrund von Pneumonie, Fieber, Laryngitis oder Atemwegsinfektionen indiziert war. Es zeigten sich jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen den bereinigten und unbereinigten Daten. In Studie GWEP1332 Teil B traten bei 5 Personen unter Cannabidiol und bei keiner Person unter Placebo epilepsiebedingte Hospitalisierungen auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cannabidiol (RR: 10,46; 95%KI: [0,60; 183,01], $p = 0,0175$). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Analysen der unbereinigten Daten auch Gründe für nicht epilepsiebedingten Hospitalisierungen erfassen können. Daher wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse als eingeschränkt betrachtet. Aufgrund des unterschiedlichen Umgangs mit der Aufbereitung der Daten wurden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht dargestellt.

Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Die Bewertung des adaptiven Verhaltens erfolgte in beiden Studien mittels Vineland-II (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition). Da der Fragebogen Vineland-II ein Instrument zur Erfassung des adaptiven Verhaltens ist und Entwicklungsstörungen zur Krankheitssymptomatik des DS gehören, wird der Endpunkt der Kategorie Morbidität zugeordnet. Der Fragebogen wurde über den gesamten Behandlungszeitraum von 14 Wochen erfasst. In Modul 4 des Nutzendossiers werden Ergebnisse des Vineland-II für die Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B lediglich für

den Erhaltungszeitraum dargestellt. Als bewertungsrelevant wird der gesamte Behandlungszeitraum erachtet, da dabei sowohl der Erhaltungszeitraum als auch die Phase des Auftretens (Beginn der Behandlung) berücksichtigt werden. Darüber hinaus liegen die Rücklaufquoten sowohl für die Studie GWEP1424 als auch für die Studie GWEP1332 Teil B lediglich für einzelne Subdomänen oberhalb von 70 %. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt mit hoch bewertet und die Ergebnisse wurden nicht dargestellt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es zeigten sich bei unklarem Verzerrungspotenzial statistisch signifikante Vorteile für Cannabidiol gegenüber Placebo im Endpunkt „Epileptische Anfälle“. Für die 10 mg/kg/Tag Cannabidiol-Dosierung zeigte sich ein Vorteil bei der prozentualen Veränderung sowie der Reduktion um ≥ 75 % der Häufigkeit konvulsiver Anfälle. Für die 20 mg/kg/Tag Cannabidiol-Dosierung zeigte sich ein Vorteil in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle (Sensitivitätsanalyse: Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann) sowie der Reduktion um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % der Häufigkeit konvulsiver Anfälle. Sowohl für die 10 mg/kg/Tag Cannabidiol Dosierung als auch für die 20 mg/kg/Tag Dosierung zeigten sich Vorteile in der Häufigkeit der Anfälle gesamt und der längsten Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt. Aufgrund der oben genannten Limitationen ist der Endpunkt „längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ hoch verzerrt und die Aussagesicherheit der Ergebnisse eingeschränkt. Weiterhin zeigten sich bei hohem Verzerrungspotential keine Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle. Episoden von Status epilepticus traten im Rahmen der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B insgesamt nur selten auf. Aufgrund des unklaren Umgangs mit Therapieabbruchern, der unklaren Anzahl an Imputationen, sowie 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 die Ergebnissicherheit einschränken.

Darüber hinaus zeigte sich bei hohem Verzerrungspotenzial in der Bewertung des Globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung mittels CGIC eine Verbesserung durch die Behandlung mit Cannabidiol (10 und 20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserung war sowohl zu Behandlungs- als auch zu Studienende zu sehen. Unklar bleibt, wie viele fehlende Werte mittels LOCF ersetzt wurden und warum nicht jeweils alle Patientinnen und Patienten der jeweiligen Studienarme in der Auswertung berücksichtigt wurden. Durch diese Unklarheiten ergibt sich ebenfalls eine Einschränkung in der Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Bezüglich der „Epilepsiebedingten Hospitalisierungen“ wurde bei unklarem Verzerrungspotential kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der Studie GWEP1424 festgestellt. In Studie GWEP1332 Teil B zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cannabidiol. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Analysen der unbereinigten Daten auch Gründe für nicht epilepsiebedingten Hospitalisierungen erfassen können. Daher wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse als eingeschränkt betrachtet.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten war eine Bewertung der Ergebnisse für den Endpunkt „Bewertung des adaptiven Verhaltens mittels Vineland-II“ nicht möglich.

4.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mittels QOLCE erhoben. Es zeigten sich bei unklarem Verzerrungspotential weder in den Subskalen noch für die Lebensqualität gesamt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den 20 mg/kg/Tag Cannabidiol-Dosierungen zeigten sich lediglich in den Subskalen (körperliche Einschränkungen in Studie GWEP1424 und soziale Aktivität in Studie GWEP1332 Teil B) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cannabidiol. Jedoch überschritt Hedges' g nicht die Irrelevanzschwelle von $|0,2|$. Für einige Subskalen (Aufmerksamkeit/ Konzentration, Erinnerung, Sprache, sonstige kognitive Fähigkeiten (alle Domäne "Kognition"), Depression, Angst, Kontrolle/Hilflosigkeit und Selbstvertrauen (alle Domäne "Wohlbefinden")) lagen die Rücklaufquoten unter 70 % und wurden nicht dargestellt. Da das Instrument für Kinder ab 4 Jahren entwickelt wurde ist fraglich, ob der QOLCE auch bei jüngeren Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde. Dazu wurde seitens pU nicht weiter ausgeführt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

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

4.6 Sicherheit

In Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B lag die mediane Expositionsdauer mit der jeweiligen Studienintervention bei 99 Tagen und war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie GWEP 1424 erlitten 91 % bzw. 93 % der Studienteilnehmenden (10 bzw. 20 mg/kg/Tag Cannabidiol) ein UE, unter Placebo waren es 98 %. In Studie GWEP1332 Teil B erlitten 98 % im Interventionsarm ein UE, unter Placebo waren es 76 %. In Studie GWEP1424 (Cannabidiol 10 und 20 mg/kg/Tag) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den SUE zwischen den Behandlungsarmen. In Studie GWEP1332 Teil B zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in SUE (RR: 7,48, 95%-KI: [1,00; 56,04], $p = 0,0158$) zuungunsten von Cannabidiol. Die Ergebnisse der Metaanalyse waren nicht statistisch signifikant. Therapieabbrüche traten sowohl für die mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag als auch mit Placebo behandelten Personen nicht auf. In Studie GWEP1424 brachen 4 Personen im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm und keine Person im Placeboarm die Studie aufgrund von UE ab; in Studie GWEP1332 Teil B waren es 6 bzw. 1 Person. UE nach Schweregrad wurden nicht berichtet, da keine Definition der einzelnen Stufen vorgenommen wurde. In der Auswertung der UE nach SOC und PT zeigte sich in der Studie GWEP 1424 für den PT "Pneumonie" (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) sowie für die SOC „Untersuchungen“ (20 mg/kg/Tag Cannabidiol) mit PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen zuungunsten von Cannabidiol. In der Studie GWEP1332 Teil B zeigte sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit PT „Diarrhö“ und „Erbrechen“, den SOC „Psychiatrische Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit PT „Ermüdung“, SOC „Untersuchungen“ mit PT „Gewicht erniedrigt“, SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit PT „Somnolenz“, und SOC „Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen“ mit PT „Appetit vermindert“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen zuungunsten von Cannabidiol. Bei den SUE nach SOC zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Cannabidiol 10 mg/kg/Tag und Placebo. Lediglich in der Studie GWEP1424 zeigte sich in der SOC

„Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Cannabidiol (20 mg/kg/Tag) (RR: 13,00; 95%-KI: [0,76; 223,50], $p = 0,0166$).

Im UE von speziellem Interesse "Drogenentzug" wurden in beiden Studien keine Ereignisse berichtet. Im UE von speziellem Interesse „Drogenmissbrauch und Abhängigkeit“ traten nur in Studie GWEP1424 bei 4 Personen (9,8 %) im 20 mg/kg/Tag Cannabidiolarm Ereignisse auf (RR: 9,00 [0,50; 161,98], $p=0,0181$). Bei einer Person handelt es sich um ein schwerwiegendes UE. Im 10 mg/kg/Tag Cannabidiolarm von GWEP1424 trat lediglich 1 Ereignis auf das gleichzeitig ein SUE war. In Studie GWEP1132 Teil B traten in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auf.

Für die Teilpopulation FI-konform liegen sowohl für die Studie GWEP1424 als auch für die Studie GWEP1332 Teil B keine Ereignisse zum Endpunkt „Suizidalität“ mittels C-SSRS vor.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die Auswertung der Sicherheit zeigte in Studie GWEP1424 (Cannabidiol 10 und 20 mg/kg/Tag) keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich für den PT "Pneumonie" (10 mg/kg/Tag Cannabidiol) sowie die SOC „Untersuchungen“ (20 mg/kg/Tag Cannabidiol) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen zuungunsten von Cannabidiol. In Studie GWEP1332 Teil B zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in SUE zuungunsten von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag. Die Ergebnisse der Metaanalyse waren nicht statistisch signifikant. Auf Ebene der UE nach SOC's und PTs zeigten sich mehrfach statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Cannabidiol. Unter der Behandlung von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag brachen häufiger Personen die Studie aufgrund eines UE ab. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nur in Studie GWEP1424 statistisch signifikant.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GWEP1424 und GWEP1332 Teil B- Teilpopulation FI-konform

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Mortalität				
Mortalität		- ²⁾ n.b.		- ²⁾ n.b.
Morbidität				
Konvulsive Anfälle (Veränderung der Häufigkeit)				
<u>GWEP1424</u>	Effektschätzer [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert: 0,63 [0,44; 0,88]; 0,0083 Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: -18,55 [-34,15; 0,72]; 0,056	↑ ↔	Effektschätzer [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert: 0,87 [0,64; 1,18]; 0,3572 Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: -22,82 [-38,43; -6,16]; 0,0098	↔ ↑
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	Effektschätzer [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert: 0,67 [0,43; 1,03]; 0,0655 Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: -31,83 [-55,88; -10,21]; 0,0064	↔ ↑
<u>Metaanalyse</u>	-	-	Effektschätzer [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert: 0,79 [0,62; 1,02]; k.A.	- ⁵⁾
Konvulsive Anfälle (Responderanalysen)				
<u>GWEP1424</u>	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ :		RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ :	
Reduktion ≥ 25 %	1,09 [0,78; 1,51]; 0,3325	↔	1,39 [1,03; 1,87]; 0,0098	↑
Reduktion ≥ 50 %	1,51 [0,95; 2,42]; 0,0599	↔	1,70 [1,07; 2,71]; 0,0145	↑
Reduktion ≥ 75 %	3,78 [1,38; 10,4]; 0,0042	↑	2,64 [0,91; 7,65]; 0,0652	↔
Reduktion ≥ 100 %	1,98 [0,18; 21,4]; 0,5747	↔	1,79 [0,17; 18,90]; 0,6312	↔
Anstieg ≥ 0 %	k.A.	-	k.A.	-
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ :	
Reduktion ≥ 25 %			1,53 [0,99; 2,35]; 0,0489	↑
Reduktion ≥ 50 %			1,80 [0,93; 3,46]; 0,0429	↑
Reduktion ≥ 75 %			1,78 [0,68; 4,65]; 0,2525	↔
Reduktion ≥ 100 %			6,66 [0,36; 124,77]; 0,1255	↔

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Anstieg ≥ 0 %			k.A.	-
<u>Metaanalyse</u>	-	-	RR [95%-KI], p-Wert ⁶⁾ : 1,43 [1,12; 1,83]; k.A.	- ⁷⁾
Reduktion ≥ 25 %			1,73 [1,18; 2,53]; k.A.	- ⁷⁾
Reduktion ≥ 50 %			2,13 [1,04; 4,33]; k.A.	- ⁷⁾
Reduktion ≥ 75 %			3,00 [0,48; 18,82]; k.A.	- ⁵⁾
Reduktion ≥ 100 %			k.A.	-
Anstieg ≥ 0 %			k.A.	-
Nicht-convulsive Anfälle				
<u>GWEP1424</u>	Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: -21,72 [-37,42; 0,47]; 0,0823	\leftrightarrow	Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: -10,53 [-32,65; 9,52]; 0,3055	\leftrightarrow
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	Median Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: 0,00 [-38,03; 31,59]; 0,8639	\leftrightarrow
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Anfälle gesamt				
<u>GWEP1424</u>	Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: -22,90 [-37,22; -6,31]; 0,0057	\uparrow	Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: -18,29 [-34,98; -3,83]; 0,0184	\uparrow
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	Median Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: -24,52 [-55,34; -2,58]; 0,0224	\uparrow
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt				
<u>GWEP1424</u>	Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: 7,0 [2,0; 13,0]; 0,003	\uparrow	Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: 3,0 [-1,0; 7,0]; 0,1076	\leftrightarrow
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	Median-Differenz ⁴⁾ ; p-Wert: 8,0 [2,0; 13,0]; 0,0018	\uparrow
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Status epilepticus				
<u>GWEP1424</u>	RR [95%-KI], p-Wert ⁶⁾ : k.A.; 0,3102	\leftrightarrow	RR [95%-KI], p-Wert ⁶⁾ : k.A.; 0,7767	\leftrightarrow
Konvulsiv			0,65 [0,10; 4,30] ⁸⁾ ; 0,8593	\leftrightarrow
Nicht-konvulsiv				\leftrightarrow
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	n.b.; 0,3173	\leftrightarrow
Konvulsiv			n.b.; 1,0000	\leftrightarrow
Nicht-konvulsiv				\leftrightarrow
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Konvulsiv			k.A.	-
Nicht-konvulsiv			k.A.	-
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)				
<u>GWEP1424</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 Behandlungsende	-0,82 [-1,28; -0,36]; 0,0007 -0,77 [-1,22; -0,32]; k.A.	\uparrow	-0,66 [-1,22; -0,11]; 0,0197: -0,54 [-0,99; -0,08]; k.A.	\leftrightarrow

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Veränderung zu Studienende ⁹⁾	-0,85 [-1,31; -0,40]; 0,0004 -0,80 [-1,24; -0,36]; k.A.	↑	-0,67 [-1,21; -0,13]; 0,0160 -0,55 [-0,99; -0,10]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</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 Behandlungsende	-	-	-0,56 [-1,15; 0,03]; 0,0642 -0,44 [-0,90; 0,03]; k.A.	↔
Veränderung zu Studienende ⁹⁾	-	-	-0,54 [-1,11; 0,04]; 0,0680 -0,42 [-0,88; 0,03]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	
Veränderung zu Behandlungsende	-	-	k.A.	-
Veränderung zu Studienende ⁹⁾	-	-	-0,49 [-0,81; -0,16]; k.A.	- ⁵⁾
			k.A.	-
			-0,48 [-0,80; -0,17]; k.A.	- ⁵⁾
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) (Responderanalysen)				
<u>GWEP1424</u>	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 1,74 [1,16; 2,62]; 0,0023	↑	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 1,75 [1,18; 2,61]; 0,0021	↑
Verbesserung ¹⁰⁾ zu Behandlungsende				
Verbesserung ¹⁰⁾ zu Studienende ⁹⁾	1,74 [1,16; 2,61]; 0,0020	↑	1,79 [1,21; 2,67]; 0,0010	↑
<u>GWEP1332 Teil B</u>			RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 1,91 [1,11; 3,27]; 0,0052	↑
Verbesserung ¹⁰⁾ zu Behandlungsende	-	-		
Verbesserung ¹⁰⁾ zu Studienende ⁹⁾	-	-	1,85 [1,06; 3,22]; 0,0096	↑
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen¹¹⁾				
<u>GWEP1424</u>	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 2,94 [0,67 12,85]; 0,1591	↔	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 3,00 [0,62; 14,62]; 0,1694	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 10,46 [0,60; 183,01] ⁸⁾ ; 0,0175	↓
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A.	-
Bewertung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)¹²⁾				
<u>GWEP1424</u>	-	-	-	-
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	-	-
Lebensqualität				
Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (QOLCE)¹³⁾				
QOLCE – Körperliche Aktivität	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:		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
Körperliche Einschränkungen <u>GWEP1424</u>	1,38 [-3,55; 6,30]; 0,5791 0,12 [-0,32; 0,57]; k.A.	↔	5,50 [0,01; 10,98]; 0,0494 0,49 [-0,00; 0,98]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	4,14 [-2,58; 10,87]; 0,2226 0,30 [-0,19; 0,79]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A. 0,39 [0,05; 0,74]; k.A.	- ⁵⁾
Energie/Fatigue <u>GWEP1424</u>	-0,17 [-9,74; 9,40]; 0,9716 -0,01 [-0,44; 0,43]; k.A.	↔	-5,35 [-15,25; 4,54; 0,2844 -0,25 [-0,71; 0,21]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	-8,69 [-17,95; 0,58]; 0,0656 -0,45 [-0,92; 0,03]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A. -0,34 [-0,67; -0,01]; k.A.	- ⁵⁾
<i>QOLCE – Soziale Aktivitäten</i>	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:		LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	
Soziale Interaktion <u>GWEP1424</u>	-4,52 [-22,43; 13,4]; 0,6155 -0,13 [-0,64; 0,38]; k.A.	↔	-2,28 [-16,05; 11,50]; 0,7414 -0,09 [-0,62; 0,44]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	1,68 [-13,13; 16,48]; 0,8211 0,06 [-0,47; 0,59]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A. -0,01 [-0,39; 0,36]; k.A.	- ⁵⁾
Soziale Aktivität <u>GWEP1424</u>	7,23 [-5,37; 19,82]; 0,2563 0,27 [-0,20; 0,73]; k.A.	↔	0,02 [-11,61; 11,65]; 0,9976 0,00 [-0,47; 0,47]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	13,15 [1,56; 24,75]; 0,0269 0,55 [0,06; 1,04]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A. 0,27 [-0,08; 0,61]; k.A.	- ⁵⁾
Stigma <u>GWEP1424</u>	10,00 [-10,78; 30,79]; 0,3391 0,25 [-0,26; 0,75]; k.A.	↔	-2,92 [-19,34; 13,50]; 0,7228 -0,09 [-0,60; 0,42]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	-12,78 [-32,75; 7,20]; 0,2051 -0,33 [-0,85; 0,19]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A. -0,21 [-0,57; 0,15]; k.A.	- ⁵⁾
<i>QOLCE – Verhalten</i>	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:		LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	
Verhalten <u>GWEP1424</u>	4,20 [-1,09; 9,48]; 0,1174 0,38 [-0,10; 0,86]; k.A.	↔	-0,08 [-5,12; 4,95]; 0,9738 -0,01 [-0,49; 0,47]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	-1,64 [-7,55; 4,28]; 0,5821 -0,14 [-0,64; 0,36]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	k.A. -0,07 [-0,42; 0,28]; k.A.	- ⁵⁾

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
<i>QOLCE – Allgemeine Gesundheit</i>	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:		LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	
Allgem. Gesundheit <u>GWEP1424</u>	2,34 [-10,69; 15,4]; 0,7216 0,08 [-0,35; 0,51]; k.A.	↔	2,60 [-8,96; 14,15]; 0,6556 0,10 [-0,35; 0,55]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	6,93 [-3,83; 17,68]; 0,2029 0,30 [-0,17; 0,77]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	0,20 [-0,13; 0,52]; k.A.	- ⁵⁾
<i>QOLCE – Lebensqualität</i>	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:		LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	
Lebensqualität <u>GWEP1424</u>	3,06 [-8,90; 15,03]; 0,6120 0,11 [-0,32; 0,54]; k.A.	↔	2,74 [-8,83; 14,30]; 0,6384 0,11 [-0,34; 0,56]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	4,35 [-7,98; 16,68]; 0,4837 0,17 [-0,30; 0,63]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	0,14 [-0,19; 0,46]; k.A.	- ⁵⁾
<i>QOLCE – Lebensqualität gesamt</i>	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:		LS-MWD [95%-KI]; p-Wert: Hedges' g [95%-KI]; p-Wert:	
Lebensqualität gesamt <u>GWEP1424</u>	3,91 [-1,76; 9,58]; 0,1731 0,34 [-0,15; 0,82]; k.A.	↔	-1,36 [-7,31; 4,59]; 0,6488 -0,12 [-0,62; 0,39]; k.A.	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	-0,99 [-7,29; 5,30]; 0,7533 -0,08 [-0,58; 0,42]; k.A.	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	-0,10 [-0,45; 0,26]; k.A.	- ⁵⁾
Sicherheit				
UE				
<u>GWEP1424</u>	-	-	-	-
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	-	-
SUE				
<u>GWEP1424</u>	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 1,21 [0,53; 2,76]; 0,6574	↔	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 1,47 [0,64; 3,39]; 0,3082	↔
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 7,48 [1,00; 56,04]; 0,0158	↓
<u>Metaanalyse</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 2,53 [0,56; 11,41]; k.A.	- ⁵⁾
Therapieabbruch aufgrund von UE				
<u>GWEP1424</u>	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : n.b. ¹⁴⁾	-	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 9,00 [0,50; 161,98]; 0,0440	↓

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 5,02 [0,63; 39,79]; 0,0786	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾ : 6,12 [1,14; 32,93]; k.A.	- ⁷⁾
Suizidalität (C-SSRS)¹⁵⁾				
<u>GWEP1424</u>		k.A.		k.A. -
<u>GWEP1332 Teil B</u>		-		k.A. -

¹⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.

²⁾ Todesfälle sind während des Studienzeitraums nicht aufgetreten.

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

⁴⁾ Sensitivitätsanalyse: Median der Differenz nach Hodges-Lehmann; Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon T-Test.

⁵⁾ Eine abschließende Bewertung des Effekts ist nicht möglich. Es liegen keine p-Werte vor. Die dargestellten Ergebnisse weisen auf ein nicht signifikantes Ergebnis hin.

⁶⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁷⁾ Eine abschließende Bewertung des Effekts ist nicht möglich. Es liegen keine p-Werte vor. Die dargestellten Ergebnisse weisen auf ein signifikantes Ergebnis hin.

⁸⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

⁹⁾ Auswertung für den Zeitpunkt Studienende war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen; Auswertung unter Verwendung von LOCF.

¹⁰⁾ Verbesserung ist definiert als die Punktwerte 1 (sehr stark verbessert), 2 (stark verbessert) und 3 (leicht verbessert) auf der CGIC-Skala.

¹¹⁾ Daten zur epilepsiebedingten Hospitalisierung wurden in Studie GWEP1424 geprüft und bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht epilepsiebedingt definiert werden konnte, z. B. weil sie aufgrund einer Pneumonie, Fieber, Laryngitis, Atemwegsinfektionen indiziert war. Daten in Studie GWEP1332 Teil B wurden nicht bereinigt.

¹²⁾ Vineland-II: Ergebnisse zum Endpunkt aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht auswertbar.

¹³⁾ Die QOLCE-Domänen "Kognition" und "Wohlbefinden" waren aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht auswertbar.

¹⁴⁾ Es sind keine Therapieabbrüche aufgrund von UE während des Studienzeitraums aufgetreten.

¹⁵⁾ Suizidalität: Es wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt in der relevanten Teilpopulation vorgelegt. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B traten jedoch keine Ereignisse auf.

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

Referenzen

1. **Berg AT, Caplan R, Baca CB, Vickrey BG.** Adaptive behavior and later school achievement in children with early-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(7):661-667.
2. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.** Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-399.
3. **Connolly AM, Sabaz M, Lawson JA, Bye AM, Cairns DR.** Quality of life in childhood epilepsy: validating the QOLCE. *J Paediatr Child Health* 2005;41(3):157-158.
4. **De Bildt A, Kraijer D, Sytema S, Minderaa R.** The psychometric properties of the Vineland Adaptive Behavior Scales in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2005;35(1):53-62.
5. **Devinsky O.** Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365(19):1801-1811.
6. **Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al.** Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. *New England journal of medicine* 2017;376(21):2011-2020.
7. **Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al.** Understanding death in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2017;70:7-15.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Epidyolex (International non-proprietary name: cannabidiol): European public assessment report EMEA/H/C/004675/0000 [online]. 29.10.2015. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 12.11.2020]. 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 (CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2010. [Zugriff: 10.12.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.
10. **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 A [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3470/2020-04-02_Amendment-G-BA_Cannabidiol_D-484.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 (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) vom 2. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4244/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-484_BAnz.pdf.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff Cannabidiol – AWG A [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3373/2019-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-484.pdf.
13. **GW Pharma.** Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 23.07.2020. Berlin. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. **GW Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cannabidiol (Epidyolex): Modul 4 A, Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.10.2020.
15. **GW Pharmaceuticals.** Dossieranalysen 1424 1332B [unveröffentlicht]. 08.10.2020.
16. **GW Pharmaceuticals.** A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (GWEP1332): clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
17. **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.
18. **GW Pharmaceuticals.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (GWEP1424): clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
19. **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: 02.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02224573>.
20. **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.
21. **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.
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. **Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al.** Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet Syndrome: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2020;77(5):613-621.

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, Nheu N, Bleasel AF, Bye AM.** Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(6):765-774.
28. **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.
29. **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.
30. **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.
31. **Wirrell EC.** Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016;43(Suppl 3):S13-18.
32. **Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al.** Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* 2017;68:18-34.e13.
33. **Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C.** Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 2):45-48.