

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A

Dossierbewertung vom 15. Januar 2021

Datum des Amendments: 11. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
Referenzen	13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mediane Anzahl der Eintragungen in das IVRS während der Behandlungsperiode.....	6
Tabelle 2:	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.....	7
Tabelle 3:	Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Responderanalysen Anstieg $\geq 0\%$).....	7
Tabelle 4:	Ergebnisse für den CGIC (Responder: Verschlechterung) in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende	8
Tabelle 5:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform	11

Abkürzungsverzeichnis

CGIC	Caregiver Global Impression of Change
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Cannabidiol (Epidyolex®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Oktober 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotalen Studien GWEP1424 (GWPCARE2) und GWEP1332 Teil B (GWPCARE1) für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante antiepileptische Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit dem Dravet-Syndrom.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Februar 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

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

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden folgende Daten bewertet und dargestellt:

- Vollständigkeit der Eintragungen im elektronischen Patiententagebuch (via IVRS) in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B.
- Baselinewerte zum Endpunkt „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B.
- Responderanalysen zum Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B.
- Responderanalysen zur Verschlechterung des Endpunkts „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)“ in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B.
- Bereinigte Daten zum Endpunkt „Epilepsiebedingte Hospitalisierung“ in Studie GWEP1332 Teil B.
- P-Werte der Metaanalyse für feste Effekte.
- Aktualisierte zusammenfassende Tabelle unter Einbezug der nachgereichten relevanten p-Werte für die Metaanalysen mit festen Effekten sowie die nachbewerteten Endpunkte.

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 5. Februar 2021 [3] und vom 25. Februar 2021 [4]
- Nutzenbewertung zu Cannabidiol – AWG A [1]
- Herstellerdossier [2]

4 Ergebnisse

Einträge zu Anfällen im Tagebuch via IVRS

In Tabelle 1 sind die Daten zur Vollständigkeit der Eintragungen im elektronischen Patiententagebuch (via IVRS) dargestellt. Gemessen an der unteren Grenze des Interquartilsabstand (IQR) zeigt sich eine hohe Vollständigkeit der täglichen Eintragungen in das IVRS (Interactive Voice Response System) während der Behandlungsperiode, wobei in allen Studienarmen in Studie GWEP1424 für mehr als 75 % der Testpersonen mindestens 94 Tage berichtet wurden, bei einer medianen Beobachtungsdauer von 99 Tagen pro Behandlungsarm (siehe Tabelle 15 Nutzenbewertung Cannabidiol – AWG A [1]). In Studie GWEP1332 Teil B unterscheidet sich die Vollständigkeit geringfügig; es wurden bei mehr als 75 % der Testpersonen mindestens 91 Tage berichtet, bei einer medianen Beobachtungsdauer von 99 Tagen pro Behandlungsarm (siehe Tabelle 15 Nutzenbewertung Cannabidiol – AWG A [1]).

Tabelle 1: Mediane Anzahl der Eintragungen in das IVRS während der Behandlungsperiode

Studie	Behandlungsgruppe	N ¹⁾	Median (IQR)	min; max
GWEP1424	Cannabidiol 10mg/kg/Tag	45	97 (95; 98)	56; 99
	Cannabidiol 20mg/kg/Tag	40	97 (94; 98)	12; 99
	Placebo ²⁾	41	97 (95; 98)	82; 99
GWEP1332 Teil B	Cannabidiol 20mg/kg/Tag	40	97 (92; 98)	16; 99
	Placebo	38	97 (91; 98)	16; 99

¹⁾ ITT-Population der jeweiligen Studie.

²⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.

Abkürzungen: IQR: Interquartilsabstand; ITT: Intention-to-Treat; IVRS: Interactive Voice Response System.

Baselinewerte zum Endpunkt „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“

Die Daten für die Baselineperiode des Endpunkts „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um eine komplette Anfallsfreiheit. Es wird die längste Zeit je Testperson in aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt, in der keine Anfälle jeglichen Anfallstyps auftraten. Während der 28-tägigen Baselineperiode lag der Median für die längste Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Anfälle in Studie GWEP1424 zwischen 4,0 und 4,5 Tagen im Cannabidiolarm und 4,0 Tagen im Placeboarm. Insgesamt sind die Baselinewerte ausgeglichen zwischen den Studienarmen. In Studie GWEP1332 Teil B liegt der Median mit 5,5 Tagen im Cannabidiolarm leicht über dem Median des Kontrollarms mit 3 Tagen.

Tabelle 2: 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

Längste Anzahl konsekutive Tage ohne Anfälle gesamt ¹⁾	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag			Placebo ²⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N ³⁾	Baseline Median (IQR)	Behandlungs- zeitraum Median (IQR)	n/N ³⁾	Baseline Median (IQR)	Behandlungs- zeitraum Median (IQR)	Median- Differenz ⁴⁾⁵⁾ [95%-KI] p-Wert ⁶⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424	45/45	4,0 (2,0; 8,0)	17,0 (8,0; 28,0)	41/41	4,0 (1,0; 7,0)	8,0 (4,0; 16,0)	7,0 [2,0; 13,0] 0,003
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1424	40/40	4,5 (1,0; 7,0)	12,0 (5,5; 17,5)	41/41	4,0 (1,0; 7,0)	8,0 (4,0; 16,0)	3,0 [-1,0; 7,0] 0,1067
GWEP1332 Teil B	40/40	5,5 (2,5; 9,0)	15,0 (8,0; 27,5)	38/38	3,0 (2,0; 6,0)	6,0 (3,0; 11,0)	8,0 [2,0; 13,0] 0,0018

¹⁾ Anfälle gesamt beinhalten alle konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfallstypen.

²⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.

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

⁴⁾ Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.

⁵⁾ In der Stellungnahme des pU ist weiterhin folgende Fußnote angegeben: „Negatives binomiales Modell: Keine Imputation fehlender Werte (Studienabbrecher nach Tag 1 gehen mit ihren jeweiligen Mittelwerten und Zeiten in die Analyse ein)“. Da keine entsprechenden Daten vorliegen, wird von einem Übertragungsfehler bei dieser Fußnote ausgegangen.

⁶⁾ Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Rangsummentest.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer;

Responderanalysen Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Die Ergebnisse der Responderanalysen zum Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B sind in Tabelle 3 dargestellt. Für den Vergleich Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den Vergleich der Studienarme 20 mg/kg/Tag zeigen mehr Testpersonen unter Placebo einen Anstieg in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle als unter Cannabidiol. Dieser Unterschied ist in Studie GWEP1332 Teil B signifikant. In der Metaanalyse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag.

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen (Responderanalysen Anstieg $\geq 0\%$)

Anstieg Häufigkeit konvulsiver Anfälle ¹⁾ $\geq 0\%$	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 45 ²⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 40 ²⁾	Placebo ³⁾ N = 41 ²⁾ / N = 38 ²⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Personen mit Ereignis n (%)			RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
GWEP1424	k. A. ⁵⁾	4 (10,0)	9 (22,0)	0,66 [0,27; 1,61] 0,3775	0,42 [0,14; 1,25] 0,1227
GWEP1332 Teil B		7 (17,5)	16 (42,1)		0,40 [0,19; 0,85] 0,0145

Anstieg Häufigkeit konvulsiver Anfälle ¹⁾ ≥ 0%	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 45 ²⁾	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 40 ²⁾	Placebo ³⁾ N = 41 ²⁾ / N = 38 ²⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Personen mit Ereignis n (%)			RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	RR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Metaanalyse ⁶⁾				0,41 [0,22; 0,76] 0,0046	

¹⁾ Konvulsive Anfälle beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.

²⁾ Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Zusatzanalysen für Modul 4 des Herstellerdossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht. Placebo: Studie GWEP1424: N = 41; Studie GWEP1332 Teil B: N = 38.

³⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.

⁴⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppen.

⁵⁾ Anzahl Personen mit Ereignissen wurde nur für die Cannabidiolarme 20mg/kg/Tag sowie für die Placeboarme nachgereicht.

⁶⁾ Metaanalyse: Modell mit festen Effekten dargestellt (entspricht Modell mit zufälligen Effekten).

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

Responderanalysen Verschlechterung CGIC

Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verschlechterung im CGIC (Caregiver Global Impression of Change) in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B sind in Tabelle 4 dargestellt. Eine Verschlechterung ist dabei definiert als ein Punktwert von 7 (sehr stark verschlechtert) bis 5 (leicht verschlechtert) auf der 7-Punkte-Skala des CGIC. Dargestellt ist die Veränderung des CGIC zu Behandlungsende (Studiervisite 8) und zu Studienende. Eine Auswertung für den Zeitpunkt „Studienende“ war vorgesehen, wenn Abweichungen im Vergleich zum Ende der Behandlung bestehen, wobei LOCF (Last Observation Carried Forward) als Imputationsmethode verwendet wurde. Es zeigten sich in beiden Studien sowohl für den Behandlungszeitraum als auch zum Studienende keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen Cannabidiol und Placebo.

Tabelle 4: Ergebnisse für den CGIC (Responder: Verschlechterung) in den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B – Teilpopulation FI-konform; Behandlungszeitraum 14 Wochen, Studienende

Verschlechterung ¹⁾ im CGIC	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag	Placebo ²⁾	Cannabidiol vs. Placebo
	Personen mit Ereignis n/N ³⁾ (%)		RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag			
<u>GWEP1424</u> zu Behandlungsende	1/42 (2,4)	3/41 (7,3)	0,42 [0,05; 3,65]; 0,4720
<u>GWEP1424</u> zu Studienende ⁵⁾	1/45 (2,2)	3/41 (7,3)	0,38 [0,04; 3,31]; 0,4105
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag			
<u>GWEP1424</u> zu Behandlungsende	4/37 (10,8)	3/41 (7,3)	1,70 [0,45; 6,40]; 0,3737
<u>GWEP1332 Teil B</u> zu Behandlungsende	5/37 (13,5)	4/36 (11,1)	1,23 [0,36; 4,22]; 0,7557
Metaanalyse ⁶⁾			1,43 [0,58; 3,52]; 0,4402

Verschlechterung ¹⁾ im CGIC	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag	Placebo ²⁾	Cannabidiol vs. Placebo
	Personen mit Ereignis <i>n/N³⁾</i> (%)		RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾
<u>GWEP1424</u> zu Studienende ⁵⁾	4/39 (10,3)	3/41 (7,3)	1,53 [0,40; 5,82]; 0,4687
<u>GWEP1332 Teil B</u> zu Studienende ⁵⁾	5/39 (12,8)	5/37 (13,5)	0,96 [0,30; 3,03]; 0,9468
Metaanalyse ⁶⁾	1,17 [0,49; 2,80]; 0,7264		

¹⁾ Verschlechterung ist definiert als die Punktwerte 7 (sehr stark verschlechtert), 6 (stark verschlechtert) und 5 (leicht verschlechtert) auf der Skala des CGIC.

²⁾ Die beiden Studienarme Placebo 10 mg/kg/Tag und Placebo 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1424 wurden gepoolt.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung.

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

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.

⁶⁾ Metaanalyse wurde mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit festen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet.

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

Epilepsiebedingte Hospitalisierung

In den Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B wurden epilepsiebedingte Hospitalisierungen als Anzahl Hospitalisierungen aufgrund einer Epilepsie erhoben, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals entsprechend dokumentiert und/oder im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) berichtet wurden. Die erhobenen Daten wurden post hoc vom pU geprüft und bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht epilepsiebedingt definiert werden konnte. Es ist nicht weiter beschrieben, was als nicht epilepsiebedingt eingeschätzt wurde bzw. welche Kriterien für die Bereinigung herangezogen wurden (z. B. nicht im Zusammenhang mit einem Anfall aufgetreten).

In Studie GWEP1332 Teil B traten bei 5 Personen unter Cannabidiol und bei keiner Person unter Placebo epilepsiebedingte Hospitalisierungen (unbereinigte Auswertung) auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cannabidiol (Relatives Risiko (RR): 10,46; (95%-KI: [0,60; 183,01]; p = 0,0175)). In der bereinigten Auswertung für die FI-konforme Teilpopulation erlitten 2 vs. 0 Personen eine epilepsiebedingte Hospitalisierung. Daraus ergibt sich ein RR von 4,76 (95%-KI: [0,24; 95,96]; p = 0,1501) für die Studie GWEP1332 Teil B.

Der pU führt dazu weiter aus, dass ein Zentrum den CRF (Case Report Form) für die Frage „Anzahl von Hospitalisierungen“ falsch interpretierte. Es wurden Hospitalisierungen für eine Testperson aufgrund von „Nasenbluten“ und für eine Testperson aufgrund von „Brustinfektion“ angegeben. Eine andere Testperson wurde zweimal hospitalisiert, erst aufgrund reduzierter Nahrungsaufnahme, danach wegen Hypoxie, Pneumonie, respiratorischem Versagen und Schock. Keine der Hospitalisierungen dieser 3 Testpersonen war epilepsiebedingt. Die bereinigten und unbereinigten Ergebnisse zu Studie GWEP1424 finden sich in der Nutzenbewertung [1].

Die metaanalytischen Ergebnisse der bereinigten Daten der epilepsiebedingten Hospitalisierungen der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B sind in der zusammenfassenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 5). Es verbleiben jedoch Unsicherheiten, ob die Bereinigung der Daten in beiden Studien gleich erfolgte und anhand welcher Kriterien die Bereinigung in beiden Studien erfolgte.

Metaanalysen

Im Herstellerdossier wurden lediglich die Punktschätzer sowie das entsprechende Konfidenzintervall (KI) für die durchgeführten Metaanalysen dargestellt; p-Werte sind nicht angegeben. Generell wurden Modelle mit zufälligen Effekten verwendet. Bei einigen Analysen wurden jedoch zusätzlich Ergebnisse für Modelle mit festen Effekten dargestellt. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pU nun Auswertungen für Modelle mit festen und zufälligen Effekten für alle relevanten Endpunkte inklusive der entsprechenden p-Werte nach. Die Ergebnisse der beiden Modelle sind weitgehend deckungsgleich.

Lediglich für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zeigen sich kleine Unterschiede zwischen den Ergebnissen mit festem und mit zufälligem Effekt (Abbildung 1). Die Heterogenität ist moderat ($I^2 = 53\%$, $p = 0,14$). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet und die Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Studien sowie der geringen Anzahl an Studien in der Metaanalyse ist die Verwendung eines festen Effekts angebracht.

In der überarbeiteten zusammenfassenden Tabelle (Tabelle 5) werden aus den genannten Gründen für alle Endpunkte die Ergebnisse der Modelle mit festen Effekte herangezogen.

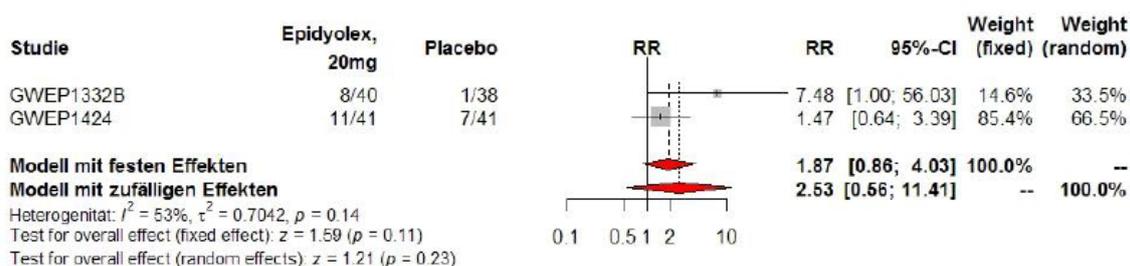


Abbildung 1: Forest-Plot der Metaanalyse Cannabidiol 20 mg/kg/Tag für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Zusammenfassende Tabelle

Die zusammenfassende Tabelle wurde um die relevanten nachgereichten p-Werte für die Metaanalysen mit festen Effekten ergänzt sowie um die nachbewerteten Endpunkte.

Tabelle 5: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 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
Morbidität				
Konvulsive Anfälle (Veränderung der Häufigkeit)				
Metaanalyse	-	-	Effektschätzer [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert 0,79 [0,62; 1,02]; 0,0706	↔
Konvulsive Anfälle (Responderanalysen)				
GWEP1424 Anstieg ≥ 0 %	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 10,66 [0,27; 1,61]; 0,3775	↔	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 0,42 [0,14; 1,25]; 0,1227	↔
GWEP1332 Teil B Anstieg ≥ 0 %	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 0,40 [0,19; 0,85]; 0,0145	↑
Metaanalyse Reduktion ≥ 25 %	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 1,43 [1,12; 1,83]; 0,0040	↑
Reduktion ≥ 50 %	-	-	1,73 [1,18; 2,53]; 0,0046	↑
Reduktion ≥ 75 %	-	-	2,13 [1,04; 4,33]; 0,0381	↑
Reduktion = 100 %	-	-	3,00 [0,48; 18,82]; 0,2412	↔
Anstieg ≥ 0 %	-	-	0,41 [0,22; 0,76]; 0,0046	↑
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)				
Metaanalyse Veränderung zu - Behandlungsende	-	-	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert k. A. -0,49 [-0,81; -0,16]; 0,0032	- ↔ ⁴⁾
- Studienende ⁵⁾	-	-	k. A. -0,48 [-0,80; -0,17]; 0,0029	- ↔ ⁴⁾
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) (Responderanalysen)				
Metaanalyse Verbesserung ⁶⁾ zu - Behandlungsende	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 1,81 [1,31; 2,49]; 0,0003	↑
- Studienende ⁵⁾	-	-	1,81 [1,31; 2,50]; 0,0003	↑
GWEP1424 Verschlechterung ⁷⁾ zu - Behandlungsende	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 0,42 [0,05; 3,65]; 0,4720	↔	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 1,70 [0,45; 6,40]; 0,3737	↔
- Studienende ⁵⁾	0,38 [0,04; 3,31]; 0,4105	↔	1,53 [0,40; 5,82]; 0,4687	↔
GWEP1332 Teil B Verschlechterung ⁷⁾ zu - Behandlungsende	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 1,23 [0,36; 4,22]; 0,7557	↔
- Studienende ⁵⁾	-	-	0,96 [0,30; 3,03]; 0,9468	↔
Metaanalyse Verschlechterung ⁷⁾ zu - Behandlungsende	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ 1,43 [0,58; 3,52]; 0,4402	↔
- Studienende ⁵⁾	-	-	1,17 [0,49; 2,80]; 0,7264	↔

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen⁸⁾				
<u>GWEP1332 Teil B</u>	-	-	<i>RR [95%-KI]; p-Wert³⁾</i> 4,76 [0,24; 95,96] ⁹⁾ ; 0,1501	↔
<u>Metaanalyse</u>	-	-	<i>RR [95%-KI]; p-Wert³⁾</i> 3,32 [0,82; 13,46]; 0,0930	↔
Sicherheit				
SUE				
<u>Metaanalyse</u>	-	-	<i>RR [95%-KI]; p-Wert³⁾</i> 1,87 [0,86;4,03]; 0,1125	↔
Therapieabbruch aufgrund von UE				
<u>Metaanalyse</u>	-	-	<i>RR [95%-KI]; p-Wert³⁾</i> 6,12 [1,14; 32,93]; 0,0349	↓

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

²⁾ 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.

³⁾ P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁴⁾ Auf Basis von Hedges' g ergibt sich kein klinisch relevanter Effekt.

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

⁶⁾ Verbesserung ist definiert als die Punktwerte 1 (sehr stark verbessert), 2 (stark verbessert) und 3 (leicht verbessert) auf der CGIC-Skala.

⁷⁾ Verschlechterung ist definiert als die Punktwerte 7 (sehr stark verschlechtert), 6 (stark verschlechtert) und 5 (leicht verschlechtert).

⁸⁾ Daten zur epilepsiebedingten Hospitalisierung wurden post hoc durch den pU in Studie GWEP1332Teil B geprüft und bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht epilepsiebedingt definiert werden konnte. Die meta-analytischen Ergebnisse der bereinigten Daten der epilepsiebedingten Hospitalisierungen der Studien GWEP1424 und GWEP1332 Teil B wurden dargestellt. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten, ob die Bereinigung der Daten in beiden Studien gleich erfolgte und anhand welcher Kriterien die Bereinigung erfolgte.

⁹⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; FI: Fachinformation; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; LOCF: Last Observation Carried Forward; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Gemeinsamen Bundesausschusses (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. 15.01.2021.
2. **GW Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cannabidiol (Epidyolex): Modul 4 A, Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.10.2020.
3. **GW Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Cannabidiol (Epidyolex), in Kombination mit Clobazam [unveröffentlicht]. 05.02.2021.
4. **GW Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Cannabidiol (Epidyolex), in Kombination mit Clobazam; Nachreichung [unveröffentlicht]. 25.02.2021.