

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B

Dossierbewertung vom 15. Januar 2021

Datum des Amendments: 12. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
Referenzen	12

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 GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungs-zeitraum ¹⁾	7
Tabelle 3:	Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum (Responderanalysen Anstieg ≥ 0 %)	7
Tabelle 4:	Ergebnisse für den Endpunkt „Verschlechterung im CGIC“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation (Responderanalysen)	8
Tabelle 5:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Teilpopulation FI-konform.....	10

Abkürzungsverzeichnis

CGIC	Caregiver Global Impression of Change
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQR	Interquartilsabstand
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 (Epidolex®) 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: Adjuvante Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), in Kombination mit Clobazam.

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 GWEP1414 (GWPCARE3) und GWEP1423 (GWPCARE4) 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 Erwachsenen von 2 bis 55 Jahren mit Lennox-Gastaut-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) der Studien GWEP1414 und GWEP1423.
- Baselinedaten zu dem Endpunkt „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ Anfälle der Studien GWEP1414 und GWEP1423.
- Responderanalysen zum Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle der Studien GWEP1414 und GWEP1423.
- Responderanalysen zur Verschlechterung des Endpunkts „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)“ in Studie GWEP1414 und GWEP1423.
- P-Werte der Metaanalysen.
- Aktualisierte zusammenfassende Tabelle unter Einbezug der nachgereichten 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 B wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 5. Februar 2021 und vom 25. Februar 2021 [3] inklusive Nachreichungen des pU im Anschluss an die mündliche Anhörung [4]
- Nutzenbewertung zu Cannabidiol – AWG B [1]
- Herstellerdossier [2]

4 Ergebnisse

Einträge zu Anfällen im Tagebuch via IVRS

Die nachgereichten Daten zu der Vollständigkeit der Eintragungen im elektronischen Patiententagebuch (via IVRS) sind in Tabelle 1 dargestellt. Gemessen an der unteren Grenze des Interquartilsabstands (IQR) zeigt sich eine hohe Vollständigkeit der täglichen Eintragungen in das IVRS (Interactive Voice Response System) während der Behandlungsperiode, wobei in allen Studienarmen für mehr als 75 % der Testpersonen mindestens 96 Tage berichtet wurden, bei einer medianen Beobachtungsdauer zwischen 98 und 100 Tagen pro Behandlungsarm (siehe Tabelle 17 Nutzenbewertung Cannabidiol – AWG B).

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

Studie	Behandlungsgruppe	N ¹⁾	Eintragungen in das IVRS (in Tagen)	
			Median (IQR)	min; max
GWEP1414	Cannabidiol 10mg/kg/Tag	37	99 (99; 101)	29; 106
	Cannabidiol 20mg/kg/Tag	36	99 (96; 99)	20; 110
	Placebo ²⁾	37	99 (98; 101)	52; 107
GWEP1423	Cannabidiol 20mg/kg/Tag	41 ³⁾	98 (96; 99)	14; 102
	Placebo	42	99 (98; 100)	93; 106

¹⁾ ITT-Population der jeweiligen Studie.

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

³⁾ Die Anzahl der Testpersonen in der Gruppe Cannabidiol 20 mg/kg/Tag weicht um 1 Person von der eigentlichen ITT-Population (N = 42) ab.

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

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

Mit dem Endpunkt „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ wurde 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 mit 1,0 Tagen in allen Interventionsarmen leicht über dem Median der Kontrollarme mit jeweils keinem anfallsfreiem Tag.

Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt „Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle gesamt“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum¹⁾

Längste Anzahl konsekutive Tage ohne Anfälle gesamt	Cannabidiol 10 bzw. 20 mg/kg/Tag ²⁾			Placebo ²⁾³⁾			Cannabidiol vs. Placebo
	n/N	Baseline Median (IQR)	Behandlungs- periode Median (IQR)	n/N	Baseline Median (IQR)	Behandlungs- periode Median (IQR)	Differenz der Mediane ⁴⁾⁵⁾ [95%-KI] p-Wert ⁶⁾
Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo							
GWEP1414	37/37	1,0 (0,0; 1,0)	6,0 (2,0; 8,0)	37/37	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 4,0)	3,0 [2,0; 5,0] 0,0001
Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo⁶⁾							
GWEP1414	36/36	1,0 (0,0; 2,0)	6,5 (2,5; 19,5)	37/37	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 4,0)	5,0 [2,0; 11,0] < 0,0001
GWEP1423	42/42	1,0 (0,0; 3,0)	5,5 (2,0; 21,0)	42/42	0,0 (0,0; 1,0)	2,0 (0,0; 3,0)	4,0 [2,0; 9,0] < 0,0001

¹⁾ Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

²⁾ Angaben basieren auf Zusatzanalysen für das Modul 4 des Herstellerdossiers und den Nachreichungen der schriftlichen Stellungnahme. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht

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

⁴⁾ Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.

⁵⁾ In der Stellungnahme des pU ist weiterhin folgende Fußnote angegeben: „Negatives binomiales Modell: Keine Imputation fehlender Werte (Studienabbrucher 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⁾ 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 GWEP1414 und GWEP1423 sind in Tabelle 3 dargestellt. Für den Vergleich Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den Behandlungsarmen Cannabidiol 20 mg/kg/Tag zeigen jeweils gegenüber Placebo anteilig mehr Testpersonen einen Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Anfälle, wobei der Unterschied in der Studie GWEP1423 deutlicher und auch statistisch signifikant ausfällt. 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 GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation; Behandlungszeitraum¹⁾ (Responderanalysen Anstieg ≥ 0 %)

Anstieg Häufigkeit konvulsiver Anfälle > 0 ^o % ²⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 37	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36 / N = 42 ³⁾	Placebo N = 37 / N ^o = 42 ³⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Personen mit Ereignis ⁴⁾ n (%)			RR [95%-KI] p-Wert ⁵⁾	RR [95%-KI] p-Wert ²⁾⁵⁾
GWEP1414	6 (16,2)	4 (11,1)	6 (16,2)	0,84 [0,32; 2,18] 0,5606	0,60 [0,19; 1,91] 0,3758
GWEP1423	-	6 (14,3)	14 (33,3)	-	0,39 [0,17; 0,91] 0,0244
Metaanalyse ⁶⁾					0,45 [0,23; 0,89] 0,0224

- 1) Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.
 2) Konvulsive Anfälle beinhalten alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle.
 3) Anzahl Personen in der FI-konformen ITT-Population der Studie GWEP1414: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36, Placebo N = 37; Studie GWEP1423: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 42, Placebo = 42.
 4) Anzahl Personen in der Auswertung. Angaben basieren auf Modul 4 des Herstellerdossiers. Keine entsprechenden Angaben zur Teilpopulation FI-konform im Studienbericht.
 5) Cochran-Mantel-Haenszel-Test.
 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. Ergebnis des Modells mit fixen Effekten entspricht dem des Modells mit zufälligen Effekten.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Responderanalysen Verschlechterung im CGIC

Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verschlechterung im CGIC in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 sind in Tabelle 4 dargestellt. Eine Verschlechterung ist definiert als ein Punktwert von 7 (sehr stark verschlechtert) bis 5 (leicht verschlechtert) auf der 7-Punkte-Skala des CGIC. Berücksichtigt wurde die Veränderung zu Studienende, wobei nach Angaben des pU LOCF (Last Observation Carried Forward) als Imputationsmethode verwendet wird. Es zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen Cannabidiol und Placebo.

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschlechterung im CGIC“ in den Studien GWEP1414 und GWEP1423 – FI-konforme Teilpopulation (Responderanalysen)

Verschlechterung im CGIC ¹⁾	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag N = 37	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36 / N = 41 ²⁾	Placebo ³⁾ N = 37 / N = 42 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 ⁵⁾
GWEP1414	3 (8,1)	3 (8,3)	3 (8,1) ⁶⁾	0,78 [0,17; 3,52] 0,7459	0,86 [0,19; 3,94] 0,8521
GWEP1423	-	4 (9,8)	8 (19,1)	-	0,46 [0,15; 1,41] 0,1727
Metaanalyse				0,58 [0,23; 1,42] 0,2294	

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

²⁾ Anzahl der Personen in der FI-konformen ITT-Population der Studie GWEP1414: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 36, Placebo N = 37; Studie GWEP1423: Cannabidiol 20 mg/kg/Tag N = 42, Placebo N = 42. Die Anzahl der Testpersonen in der Gruppe Cannabidiol 20 mg/kg/Tag der Studie GWEP1423 weicht mit 41 um eine Person von der FI-konformen ITT-Population ab. Dies trifft, entgegen der Darstellung in der Nutzenbewertung, auch auf die weiteren Analysen des CGIC zu. Gründe hierfür wurden vom pU nicht genannt. Aufgrund der robusten Ergebnisse stellt diese geringfügige Abweichung vom ITT-Prinzip jedoch keinen verzerrenden Aspekt dar.

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

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. Die Ergebnisse für das Modell mit zufälligen und fixen Effekten sind deckungsgleich.

⁵⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

⁶⁾ In der Stellungnahme ist der Anteil 3 von 37 in einem Fall mit 7,3 % angegeben. Da es sich offensichtlich um einen Berechnungs-/Übertragungsfehler handelt, wird die Angabe durch 8,1 % ersetzt.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; FI: Fachinformation; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

Metaanalysen

Im Herstellerdossier wurden lediglich die Punktschätzer sowie die entsprechenden Konfidenzintervalle (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 alle Auswertungen der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für die relevanten Endpunkte inklusive der entsprechenden p-Werte nach. Die Ergebnisse der beiden Modelle sind weitgehend deckungsgleich.

Relevante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Modelle zeigen sich lediglich für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (vgl. Abbildung 1). Bei moderater bis hoher Heterogenität zwischen Studie GWEP1414 und GWEP1423 resultiert im Modell mit zufälligen Effekten ein deutlich breiteres KI, welches statistisch nicht signifikant ist ($p = 0,17$). Gründe für die Unterschiede zwischen den Effektgrößen konnten nicht identifiziert werden. Trotz der erhöhten, wenn auch statistisch nicht signifikanten Heterogenität ($p = 0,10$) erscheint der Bezug auf das Modell mit festen Effekten auch hier plausibel, da die Studienplanung von GWEP1414 und GWEP1423 in vielen Punkten vergleichbar war und die Effekte gleichgerichtet sind. Zudem zeigen sich bei den weiteren Endpunkten überwiegend konsistente Ergebnisse beider Modelle.

In der überarbeiteten zusammenfassenden Tabelle (Tabelle 5) werden aus den genannten Gründen für alle Endpunkte die Ergebnisse der Modelle mit fixen Effekten herangezogen. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ resultiert daraus in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Cannabidiol 20 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo (RR: 2,73 (95%-KI: [1,08; 6,93]; $p = 0,0341$)).

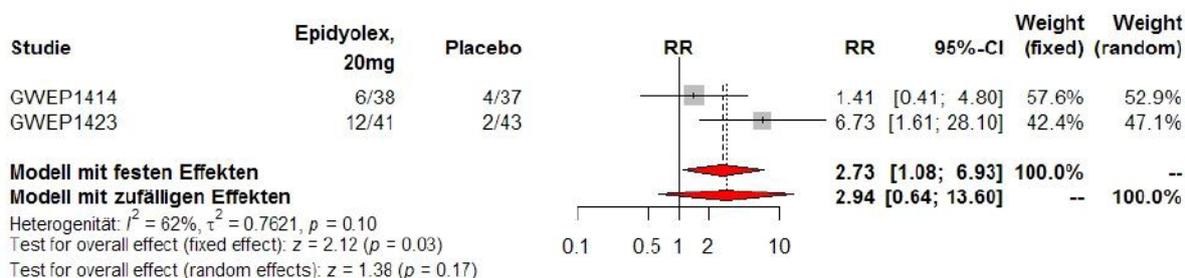


Abbildung 1: Forest-Plot der Metaanalyse Cannabidiol 20 mg/kg/Tag für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Zusammenfassende Tabelle

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

Tabelle 5: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GWEP1414 und GWEP1423 – Teilpopulation FI-konform

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Morbidität				
Konvulsive Anfälle (Responderanalysen)				
GWEP1414 Anstieg ≥ 0 %	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ 0,84 [0,32; 2,18], 0,5606	↔	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ 0,60 [0,19; 1,91], 0,3758	↔
GWEP1423 Anstieg ≥ 0 %	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ 0,39 [0,17; 0,91], 0,0244	↑
Metaanalyse			RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	
Reduktion ≥ 25 %	-	-	1,44 [1,14; 1,83]; 0,0027	↑
Reduktion ≥ 50 %	-	-	2,39 [1,53; 3,73]; 0,0001	↑
Reduktion ≥ 75 %	-	-	7,20 [2,24; 23,12]; 0,0009	↑
Reduktion = 100 %	-	-	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
Anstieg ≥ 0 %	-	-	0,45 [0,23; 0,89], 0,0224	↑
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen				
Metaanalyse	-	-	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ 1,05 [0,35; 3,11]; 0,9355	↔
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)⁴⁾				
Metaanalyse			LS-MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert k. A.	
Veränderung zu Studienende	-	-	-0,70 [-1,02; -0,38]; < 0,0001	↑
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) (Responderanalysen)⁴⁾				
Metaanalyse			RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	
Verbesserung ⁵⁾ zu Studienende	-	-	1,98 [1,47; 2,69]; < 0,0001	↑
GWEP1414	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾		RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	
Verschlechterung ⁵⁾ zu Studienende	0,78 [0,17; 3,52]; 0,7459	↔	0,86 [0,19; 3,94]; 0,8521	↔
GWEP1423			RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	
Verschlechterung ⁵⁾ zu Studienende	-	-	0,46 [0,15; 1,41]; 0,1727	↔
Metaanalyse			RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	
Verschlechterung ⁵⁾ zu Studienende	-	-	0,58 [0,23; 1,42]; 0,2294	↔

Endpunkt	Cannabidiol 10 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt	Cannabidiol 20 mg/kg/Tag vs. Placebo ¹⁾	Effekt
Sicherheit				
SUE				
Metaanalyse		-	<i>RR [95%-KI]; p-Wert²⁾</i> 2,73 [1,08; 6,93]; 0,0341	↓
Therapieabbruch aufgrund von UE				
Metaanalyse		-	<i>RR [95%-KI]; p-Wert²⁾</i> 11,22 [1,47; 85,61]; 0,0197	↓

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

²⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

³⁾ Konvulsive Anfallsfreiheit wurde von keiner Person im Studienzeitraum erreicht.

⁴⁾ Als Erhebungszeitpunkt ist das Ende des Studienzeitraums anhand des Wertes bei der letzten Studienvsitede angegeben. Imputation mittels LOCF, falls dieser Wert fehlt.

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

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; FI: Fachinformation; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; 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 B. 15.01.2021.
2. **GW Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cannabidiol (Epidyolex); Modul 4 B; Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [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.