

# 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**

Dossierbewertung vom 16. August 2021

Datum des Amendments: 13. Oktober 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Morbidität.....	6
4.2 Lebensqualität .....	10
5 Zusammenfassung.....	13
Referenzen .....	16

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prozentuale Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziiertes Anfälle in Studie GWEP1521 bis zum Ende der Behandlungsperiode bzw. dem Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs im Vergleich zu Baseline; ITT-Population .....	6
Tabelle 2:	Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit TSC-assoziiertes Anfälle“ in Studie GWEP1521; Responderanalysen (Reduktion $\geq 25$ , $\geq 50$ , $\geq 75$ , 100 %; Anstieg $> 0$ %); Behandlungszeitraum; ITT-Population .....	7
Tabelle 3:	Prozentuale Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt in Studie GWEP1521 bis zum Ende der Behandlungsperiode bzw. dem Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs im Vergleich zu Baseline; ITT-Population.....	7
Tabelle 4:	Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit Anfälle gesamt“ in Studie GWEP1521; Responderanalysen (Reduktion $\geq 25$ , $\geq 50$ , $\geq 75$ , 100 %; Anstieg $> 0$ %); Behandlungszeitraum; ITT-Population.....	8
Tabelle 5:	Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Eindruck der Veränderung“ in Studie GWEP1521; Responderanalysen; Behandlungszeitraum; ITT-Population.....	9
Tabelle 6:	Ergebnisse für Veränderung des QOLCE im Vergleich zu Baseline in Studie GWEP1521 – Personen $\leq 18$ Jahre; Behandlungszeitraum .....	11
Tabelle 7:	Rücklaufquote des QOLIE-31-P in Studie GWEP1521; Behandlungszeitraum .....	12
Tabelle 8:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GWEP1521 .....	13

## Abkürzungsverzeichnis

CGIC	Cargiver Global Impression of Change
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KI	Konfidenzintervall
NRI	Non-Responder Imputation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy
QOLIE-31-P	Quality of Life In Epilepsy Inventory-31 – Patient Weighted Version
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGIC	Subject Global Impression of Change
TSC	Tuberöse Sklerose
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 Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Personen ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Mai 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie GWEP1521 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol bei Kindern und Erwachsenen im Alter von 1 bis 65 Jahren mit TSC, deren Krampfanfälle nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 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 27. September 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 Ergebnisse dargestellt und bewertet:

- Responderanalysen zur Veränderung der Anfallshäufigkeit TSC-assoziiertes Anfälle und der Anfälle gesamt.
- Auswertungen des Globalen Eindrucks der Veränderung.
- Auswertung des QOLCE vor dem Hintergrund der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumente.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 06.09.2021 [6]
- Herstellerdossier [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll, statistischem Analyseplan (SAP) und Zusatzanalysen der Studie GWEP1521 [2,3,4]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Morbidität

#### Epileptische Anfälle: Responderanalysen

Die nachgereichten Daten zur Veränderung der Anfallshäufigkeit sind in den Tabellen 2 und 4 dargestellt. Eine komplette Anfallsreduktion (100 %) zeigte sich sowohl bei den TSC-assoziierten Anfällen als auch den Anfällen gesamt für eine Person im Cannabidiol-Arm (RR: 3,04 (95%-KI: [0,13; 73,45]));  $p = 0,3173$ ). Keine Veränderung bzw. ein Anstieg ( $> 0$  %) der Anfallshäufigkeit war für TSC-assoziierte Anfälle und Anfälle gesamt numerisch häufiger im Placebo-Arm zu beobachten (RR: 0,76 (95%-KI: [0,43; 1,34]));  $p = 0,3634$ ). Zudem beschreibt der pU das Modell zur Berechnung der Relativen Risiken (RR) als verallgemeinertes lineares Modell mit log-Link-Funktion mit der Altersgruppe als Kovariate. Weiterhin sind in den Tabellen 1 und 3 die Anzahl der Personen mit Veränderung der Anfallshäufigkeit („TSC-assoziierte Anfälle“ und „Anfälle gesamt“) aufgeführt, in Abhängigkeit vom Abschluss der Behandlungsperiode. Fast alle Behandlungsabbrüche traten in der Cannabidiol-Gruppe auf. 8 von 10 Personen mit Behandlungsabbrüchen im Cannabidiol-Arm erreichten bis zum Zeitpunkt des Abbruchs eine Anfallsreduktion von mindestens 25 % im Vergleich zu Baseline sowohl bei den TSC-assoziierten Anfällen als auch den Anfällen gesamt.

*Tabelle 1: Prozentuale Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle in Studie GWEP1521 bis zum Ende der Behandlungsperiode bzw. dem Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs<sup>1)</sup> im Vergleich zu Baseline; ITT-Population*

Studie GWEP1521 Prozentuale Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle im Vergleich zu Baseline <sup>3)</sup>	Cannabidiol N = 75		Placebo <sup>2)</sup> N = 76	
	Behandlungs- periode abgeschlossen n (%)	Behandlungs- periode abgebrochen n (%)	Behandlungs- periode abgeschlossen n (%)	Behandlungs- periode abgebrochen n (%)
≤ -75 %	12 (16,0)	2 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
> -75 bis ≤ -50 %	15 (20,0)	4 (5,3)	17 (22,4)	0 (0,0)
> -50 bis ≤ -25 %	16 (21,3)	2 (2,7)	16 (21,1)	0 (0,0)
> -25 bis < 0 %	7 (9,3)	0 (0,0)	22 (29,0)	0 (0,0)
≥ 0 bis ≤ 25 %	9 (12,0)	2 (2,7)	14 (18,4)	1 (1,3)
> 25 %	6 (8,0)	0 (0,0)	6 (7,9)	0 (0,0)

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

<sup>2)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 25 mg/kg/Tag und Placebo 50 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

<sup>3)</sup> TSC-assoziierte Anfälle umfassen: Fokal-motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins; fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins; fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen; tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; TSC: Tuberöse Sklerose.

**Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit TSC-assoziierte Anfälle“ in Studie GWEP1521; Responderanalysen (Reduktion  $\geq 25$ ,  $\geq 50$ ,  $\geq 75$ , 100 %; Anstieg  $> 0$  %); Behandlungszeitraum<sup>1)</sup>; ITT-Population**

Studie GWEP1521 Häufigkeit TSC- assoziierter Anfälle <sup>2)</sup>	Cannabidiol 25 mg/kg/Tag N = 75	Placebo <sup>3)</sup> N = 76	Cannabidiol 25 mg/kg/Tag vs. Placebo
	Personen mit Ereignis <sup>4)</sup> n (%)	Personen mit Ereignis <sup>4)</sup> n (%)	RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>
Reduktion $\geq 25$ %	43 (57,3)	33 (43,4)	1,29 [0,93; 1,77]; 0,091
Reduktion $\geq 50$ %	27 (36,0)	17 (22,4)	1,61 [0,96; 2,69]; 0,0692
Reduktion $\geq 75$ %	12 (16,0)	0	25,33 [1,53; 420,24] <sup>7)</sup> ; 0,0003
Reduktion 100°%	1 (1,3)	0	3,04 [0,13; 73,45] <sup>7)</sup> ; 0,3173
Anstieg $\geq 0$ °%	15 (20,0)	20 (26,3)	0,76 [0,43; 1,34] 0,3634

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

<sup>2)</sup> TSC-assoziierte Anfälle umfassen: Fokal-motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins; fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins; fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen; tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.

<sup>3)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 25 mg/kg/Tag und Placebo 50 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

<sup>4)</sup> Personen, die während der Behandlungsperiode aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>5)</sup> Verallgemeinertes lineares Modell mit log-Link-Funktion mit der Altersgruppe als Kovariate. Im Fall von Nullzellen wurde der Wert 0,5 zu jeder Zelle addiert.

<sup>6)</sup> CMH-Test stratifiziert nach Altersgruppen.

<sup>7)</sup> Modell ohne Stratifikationsfaktoren. In einer der Behandlungsgruppen treten keine Ereignisse auf. Aufgrund der vorliegenden Ereigniszahlen wird nur von geringfügigen Änderungen des Effektschätzers im Fall einer Stratifizierung ausgegangen.

Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TSC: Tuberosöse Sklerose.

**Tabelle 3: Prozentuale Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt in Studie GWEP1521 bis zum Ende der Behandlungsperiode bzw. dem Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs<sup>1)</sup> im Vergleich zu Baseline; ITT-Population**

Studie GWEP1521 Prozentuale Veränderung der Häufigkeit der Anfälle gesamt im Vergleich zu Baseline <sup>3)</sup>	Cannabidiol N = 75		Placebo <sup>2)</sup> N = 76	
	Behandlungs- periode abgeschlossen n (%)	Behandlungs- periode abgebrochen n (%)	Behandlungs- periode abgeschlossen n (%)	Behandlungs- periode abgebrochen n (%)
$\leq -75$ %	12 (16,0)	3 (4,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
$> -75$ bis $\leq -50$ %	14 (18,7)	4 (5,3)	15 (19,7)	0 (0,0)
$> -50$ bis $\leq -25$ %	16 (21,3)	1 (1,3)	18 (23,7)	0 (0,0)
$> -25$ bis $< 0$ %	7 (9,3)	0 (0,0)	19 (25,0)	0 (0,0)
$\geq 0$ bis $\leq 25$ %	9 (12,0)	2 (2,7)	15 (19,7)	1 (1,3)
$> 25$ %	7 (9,3)	0 (0,0)	7 (9,2)	0 (0,0)

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

<sup>2)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 25 mg/kg/Tag und Placebo 50 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

<sup>3)</sup> „Anfälle gesamt“ umfasst alle in der Studie erhobenen Anfallstypen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat.

**Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit Anfälle gesamt“ in Studie GWEP1521; Responderanalysen (Reduktion  $\geq 25$ ,  $\geq 50$ ,  $\geq 75$ , 100 %; Anstieg  $> 0$  %); Behandlungszeitraum<sup>1)</sup>; ITT-Population**

Studie GWEP1521 Häufigkeit Anfälle gesamt <sup>2)</sup>	Cannabidiol N = 75	Placebo <sup>3)</sup> N = 76	Cannabidiol vs. Placebo
	Personen mit Ereignis <sup>4)</sup> n (%)	Personen mit Ereignis <sup>4)</sup> n (%)	RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>
Reduktion $\geq 25$ %	42 (56,0)	34 (44,7)	1,22 [0,89; 1,68]; 0,1733
Reduktion $\geq 50$ %	26 (34,7)	16 (21,1)	1,64 [0,96; 2,79]; 0,0655
Reduktion $\geq 75$ %	12 (16,0)	1 (1,3)	12,07 [1,61; 90,44]; 0,0015
Reduktion 100°%	1 (1,3)	0	3,04 [0,13; 73,45] <sup>7)</sup> ; 0,3173
Anstieg $\geq 0$ °%	16 (21,3)	22 (29,0)	0,73 [0,42; 1,26]; 0,2881

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

<sup>2)</sup> „Anfälle gesamt“ umfasst alle in der Studie erhobenen Anfallstypen.

<sup>3)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 25 mg/kg/Tag und Placebo 50 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

<sup>4)</sup> Personen, die während der Behandlungsperiode aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>5)</sup> Verallgemeinertes lineares Modell mit log-Link-Funktion mit der Altersgruppe als Kovariate. Im Fall von Nullzellen wurde der Wert 0,5 zu jeder Zelle addiert.

<sup>6)</sup> CMH-Test stratifiziert nach Altersgruppen.

<sup>7)</sup> Modell ohne Stratifikationsfaktoren. In einer der Behandlungsgruppen treten keine Ereignisse auf. Aufgrund der vorliegenden Ereigniszahlen wird nur von geringfügigen Änderungen des Effektschätzers im Fall einer Stratifizierung ausgegangen.

Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

### Globaler Eindruck der Veränderung (mittels CGIC / SGIC)

Der globale Eindruck der Veränderung wurde sowohl mit dem „Caregiver Global Impression of Change“ (CGIC; fremdberichtet) als auch dem „Subject Global Impression of Change“ (SGIC; selbstberichtet) erhoben. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pU weitere Auswertungen zum globalen Eindruck der Veränderung ein: Separate Auswertungen für den CGIC (Responderanalysen) und eine Auswertung, in der Personen ohne Rücklauf als Non-Responder gewertet wurden (Non-Responder Imputation), jeweils für die Verbesserungen und Verschlechterungen im globalen Eindruck der Veränderung. Zudem wurde klargestellt, dass analog zu den im SAP geplanten Analysen die Altersgruppe nicht als Kovariate in den zugrundeliegenden Modellen berücksichtigt wurde.

Wie in Tabelle 5 dargestellt, zeigen sich für die Verbesserung im globalen Eindruck der Veränderung über alle Auswertungen hinweg statistisch signifikante Effekte zugunsten von Cannabidiol. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bestehen hingegen bei den Verschlechterungen im globalen Eindruck der Veränderung.



Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Eindruck der Veränderung“ in Studie GWEP1521; Responderanalysen; Behandlungszeitraum<sup>1)</sup>; ITT-Population

Studie GWEP1521 Globaler Eindruck der Veränderung	Cannabidiol N = 75		Placebo <sup>2)</sup> N = 76		Cannabidiol vs. Placebo RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>
	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis n (%) <sup>4)</sup>	N <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis n (%) <sup>4)</sup>	
<b>Globaler Eindruck der Veränderung<sup>7)</sup> – Verbesserung</b>					
CGIC	66	45 (68,2)	72	27 (37,5)	1,82 [1,29; 2,56]; 0,0003
CGIC (NRI) <sup>8)</sup>	75	45 (60,0)	76	27 (35,5)	1,69 [1,18; 2,41]; 0,0027
CGIC / SGIC	70	48 (68,6)	76	30 (39,5)	1,74 [1,26; 2,39]; 0,0004
CGIC / SGIC (NRI) <sup>8)</sup>	75	48 (64,0)	76	30 (39,5)	1,62 [1,17; 2,25]; 0,0027
<b>Globaler Eindruck der Veränderung<sup>9)</sup> – Verschlechterung</b>					
CGIC	66	7 (10,6)	72	4 (5,6)	1,91 [0,59; 6,23]; 0,2756
CGIC (NRI) <sup>8)</sup>	75	7 (9,3)	76	4 (5,3)	1,77 [0,54; 5,81]; 0,3375
CGIC / SGIC	70	8 (11,4)	76	4 (5,3)	2,17 [0,68; 6,90]; 0,1769
CGIC / SGIC (NRI) <sup>8)</sup>	75	8 (10,7)	76	4 (5,3)	2,03 [0,64; 6,45]; 0,2212

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

<sup>2)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 25 mg/kg/Tag und Placebo 50 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

<sup>3)</sup> Anzahl Personen in der Analyse.

<sup>4)</sup> Bezogen auf die Anzahl der Personen in der Analyse.

<sup>5)</sup> Die Auswertung erfolgte mithilfe eines verallgemeinerten linearen Modells mit log-Link-Funktion. Die Verbesserung wurde dabei als abhängige, die Behandlungsgruppe als unabhängige Variable modelliert.

<sup>6)</sup> P-Wert basierend auf CMH-Test.

<sup>7)</sup> Eine Verbesserung im globalen Eindruck der Veränderung ist definiert als (1) sehr stark verbessert, (2) stark verbessert, (3) gering verbessert.

<sup>8)</sup> ITT-Population, Personen ohne Rücklauf werden als Non-Responder gewertet.

<sup>9)</sup> Eine Verschlechterung im globalen Eindruck der Veränderung ist definiert als (4) gering verschlechtert, (5) stark verschlechtert, (6) sehr stark verschlechtert.

Abkürzungen: CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject Global Impression of Change.

Ergänzend zu der in der Nutzenbewertung (Tabelle 21) dargestellten Auswertung des globalen Eindrucks der Veränderung mittels ordinal logistischer Regression reichte der pU mit der Stellungnahme eine separate Auswertung für den CGIC ein, die ausschließlich die beiden relevanten Studienarme Cannabidiol 25 mg/kg/Tag und Placebo einbezieht. Im Vergleich zu den in der Nutzenbewertung dargestellten p-Werte weichen die post hoc berechneten Werte für die ordinal logistische Regressionsanalyse ( $p = 0,0023$ ), die Proportional-Odds-Annahme ( $p = 0,0061$ ) und die Sensitivitätsanalyse mittels Cochran-Armitage-Trend-Test ( $p = 0,0116$ ) nur geringfügig voneinander ab, sodass sich keine Veränderungen für die Nutzenbewertung ergeben.

## 4.2 Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität in der Studie GWEP1521 erfolgte anhand der Fragebögen QOLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy) und QOLIE-31-P (Quality of Life In Epilepsy Inventory-31 – Patient Weighted Version). Gemäß Protokoll sollte der QOLCE in der Studie GWEP1521 ausschließlich bei Studienteilnehmenden im Alter von 2 bis 18 Jahren eingesetzt werden; bei Personen ab 19 Jahren wurde der QOLIE-31-P eingesetzt. Mit 7 Personen aus dem Cannabidiol-Arm und 5 aus dem Placebo-Arm beantworteten insgesamt 12 Testpersonen im Alter von > 18 Jahren den QOLCE anstelle des QOLIE-31-P. Die Entscheidung, welcher Fragebogen bei der jeweiligen Prüfperson zum Einsatz kam, oblag nach Angabe des pU im Stellungnahmeverfahren dem Prüfpersonal und war davon abhängig, ob ein ausreichendes Verständnis bei den Patientinnen und Patienten vorhanden war. Auch der QOLIE-31-P konnte von einer betreuenden Person ausgefüllt werden.

Die Ergebnisse des QOLCE, inklusive der Rücklaufquoten, sind in Tabelle 6 dargestellt. Für die Analysen in Modul 4 des Nutzendossiers wurden vom pU alle Testpersonen berücksichtigt, die zu Studieneinschluss maximal 18 Jahre alt waren. Das waren 55 Personen aus dem Cannabidiol-Arm und 56 aus dem Placebo-Arm. Der pU weicht damit von dem im SAP geplanten Vorgehen ab, wonach primär alle Testpersonen ausgewertet werden sollten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag (unabhängig von ihrem Alter). Zusätzlich war eine Sensitivitätsanalyse aller Testpersonen im Alter von 2 bis 18 Jahren vorgesehen.

Der QOLCE ist zur Erfassung der Lebensqualität bei Heranwachsenden zwischen 4 und 18 Jahren mit Epilepsie entwickelt und validiert worden [7]. Eine weitere durchgeführte Validierung an Personen im Indikationsgebiet TSC im Alter von 2 bis 11 Jahren, anhand post hoc ausgewerteter Daten einer Phase-III-Studie, konnte die Ergebnisse weitgehend bestätigen [1], allerdings ist nicht beschrieben, wie viele Kinder unter 4 Jahren in der Population enthalten waren.

In der vorliegenden Analyse sind bereits Kinder ab 1 Jahr eingeschlossen. Inwiefern Skalen wie „Erinnerung“, „Sprache“ oder „Depression“ gerade bei sehr jungen Kindern (1–4 Jahre) valide beurteilt werden können, erscheint allgemein fraglich. Einschränkend kommt hinzu, dass der Fragebogen eine große Altersspanne abdeckt, d. h. Personen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien (Kleinkinder bis junge Erwachsene). Insgesamt zeigen sich große Schwankungen in den Rücklaufquoten zwischen den Subskalen. Inwiefern dies in Zusammenhang mit dem teilweise sehr jungen Alter der Testpersonen steht, kann nicht abschließend beurteilt werden. Vor diesem Hintergrund erscheint insgesamt fraglich, ob anhand des QOLCE belastbare Aussagen zur Lebensqualität in der relevanten Patientenpopulation getroffen werden können.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse aller Subskalen mit einer Rücklaufquote von annähernd 70 % dargestellt. Lediglich für die Subskala „Körperliche Einschränkungen“ liegt ein statistisch signifikanter Effekt vor, der jedoch nicht klinisch relevant ist. Responderanalysen unter Berücksichtigung eines Responsekriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite wurden nicht eingereicht.

Tabelle 6: Ergebnisse für Veränderung des QOLCE im Vergleich zu Baseline in Studie GWEP1521 – Personen ≤ 18 Jahre; Behandlungszeitraum<sup>1)</sup>

Studie GWEP1521	Cannabidiol N = 55			Placebo N = 56			Cannabidiol vs. Placebo		
	Domäne Subskala	n/N <sup>3)</sup> (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>4)</sup> LS-MW (SE)	n/N <sup>3)</sup> (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>4)</sup> LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
<b>QOLCE – Körperliche Aktivität</b>									
Körperliche Einschränkungen	43 (78)	29,6 (16,8)	7,57 (2,42)	51 (91)	25,0 (18,5)	1,55 (2,30)	6,03 [0,64; 11,41]; 0,0287	0,46 [0,05; 0,87]	
Energie/Fatigue	53 (96)	55,4 (20,9)	2,89 (2,87)	54 (96)	53,5 (16,4)	1,78 (2,86)	1,11 [-5,16; 7,39]; 0,7260	-	
<b>QOLCE – Kognition</b>									
Aufmerksamkeit/ Konzentration	36 (65)	37,7 (22,4)	0,17 (3,83)	41 (73)	37,5 (23,2)	-0,48 (3,67)	0,65 [-8,36; 9,66]; 0,8862	-	
Erinnerung	22 (40)	-	-	20 (36)	-	-	-	-	
Sprache	29 (53)	-	-	27 (48)	-	-	-	-	
Sonstige kognitive Fähigkeiten	33 (60)	-	-	33 (59)	-	-	-	-	
<b>QOLCE – Wohlbefinden</b>									
Depression	33 (60)	-	-	36 (64)	-	-	-	-	
Angst	27 (49)	-	-	28 (50)	-	-	-	-	
Kontrolle/ Hilflosigkeit	27 (49)	-	-	30 (54)	-	-	-	-	
Selbstvertrauen	26 (47)	-	-	24 (43)	-	-	-	-	
<b>QOLCE – Soziale Aktivitäten</b>									
Soziale Interaktion	35 (64)	58,0 (33,6)	6,48 (5,16)	38 (68)	55,5 (27,9)	6,49 (5,02)	-0,01 [-12,40; 12,37]; 0,9984	-	
Soziale Aktivität	45 (82)	44,9 (30,3)	8,64 (3,71)	45 (80)	38,3 (27,9)	6,29 (3,72)	2,34 [-6,23; 10,92]; 0,5883	-	
Stigma	38 (69)	55,3 (34,5)	3,91 (4,91)	40 (71)	58,1 (34,6)	11,81 (4,82)	-7,90 [-19,50; 3,70]; 0,1788	-	
<b>QOLCE – Verhalten</b>									
Verhalten	42 (76)	48,9 (16,9)	4,91 (1,84)	47 (84)	49,9 (14,9)	2,35 (1,78)	2,57 [-1,62; 6,76]; 0,2263	-	
<b>QOLCE – Allgemeine Gesundheit</b>									
Allgemeine Gesundheit	54 (98)	37,5 (24,2)	3,59 (3,29)	56 (100)	33,9 (25,0)	5,36 (3,27)	-1,78 [-8,94; 5,39]; 0,6238	-	

Studie GWEP1521	Cannabidiol N = 55			Placebo N = 56			Cannabidiol vs. Placebo		
	Domäne Subskala	n/N <sup>3)</sup> (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>4)</sup> LS-MW (SE)	n/N <sup>3)</sup> (%)	Baseline MW (SD)	Delta <sup>4)</sup> LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
<b>QOLCE – Lebensqualität</b>									
Lebensqualität	46 (84)	45,7 (24,9)	2,52 (3,57)	49 (88)	48,5 (22,5)	5,38 (3,48)	-2,86 [-10,87; 5,15]; 0,4799	-	
<b>QOLCE – Lebensqualität gesamt</b>									
Lebensqualität gesamt	35 (64)	52,1 (13,2)	3,50 (1,98)	43 (77)	48,2 (13,9)	2,48 (1,84)	1,03 [-3,61; 5,67]; 0,6609	-	

<sup>1)</sup> Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.

<sup>2)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 25 mg/kg/Tag und Placebo 50 mg/kg/Tag wurden gepoolt.

<sup>3)</sup> Anzahl Personen in der Auswertung berücksichtigt. Angaben basieren auf Zusatzanalysen für Modul 4 des Nutzendossiers.

<sup>4)</sup> Auswertungszeitraum Studienvisite 10 (EoT).

Abkürzungen: EoT: End of Treatment; 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.

Für den QOLIE-31-P liegen im Cannabidiol-Arm Rückläufe von maximal 14 Personen vor (abhängig von der jeweiligen Subskala) und von 10 Personen im Placebo-Arm (Tabelle 7). Die Rücklaufquote bezogen auf die Population > 18 Jahre in der Studie GWEP1521 (20 Personen im Interventions- und Kontrollarm) liegt somit zwischen 60 und 70 % im Cannabidiol-Arm und 50 % im Placebo-Arm. Wird als Bezugspopulation die Personenzahl > 18 Jahre ohne Rückläufe im QOLCE angenommen (n = 13 im Cannabidiol-Arm, n = 15 im Placebo-Arm), liegt die Rücklaufquote unter Cannabidiol bei mindestens 92 % und unter Placebo bei lediglich 67 %. Somit erreichen die Rücklaufquoten entweder nicht 70 % oder der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen beträgt mehr als 15 %. Hinzu kommt die unklare Validität der gewichteten Auswertungen des Instruments. Aufgrund der genannten Limitationen werden die Ergebnisse zum QOLIE-31-P weiterhin als nicht verwertbar eingestuft.

Tabelle 7: Rücklaufquote des QOLIE-31-P in Studie GWEP1521; Behandlungszeitraum<sup>1)</sup>

Studie GWEP1521 QOLIE-31-P	Rücklaufquote Studienpopulation > 18 Jahre <sup>2)</sup>		Rücklaufquote Teilpopulation > 18 Jahre <sup>3)</sup>	
	Cannabidiol N = 20 n (%)	Placebo <sup>4)</sup> N = 20 n (%)	Cannabidiol N = 13 n (%)	Placebo <sup>4)</sup> N = 15 n (%)
Energie/Müdigkeit	13 (65)	10 (50)	13 (100)	10 (67)
Stimmung	14 (70)	10 (50)	n. b. <sup>5)</sup>	10 (67)
Tägliche Aktivitäten	13 (65)	10 (50)	13 (100)	10 (67)
Kognition	12 (60)	10 (50)	12 (92)	10 (67)
Medikationseffekte	13 (65)	10 (50)	13 (100)	10 (67)
Angst vor Anfällen	12 (60)	10 (50)	12 (92)	10 (67)
Gesamt-Lebensqualität	13 (65)	10 (50)	13 (100)	10 (67)
Gesamtwert	12 (60)	10 (50)	12 (92)	10 (67)

- 1) Umfasst Titrations- und Erhaltungszeitraum.  
 2) Rücklaufquote QOLIE-31-P bezogen auf die Studienpopulation > 18 Jahre.  
 3) Eigene Berechnung. Anzahl Personen in der Bezugspopulation errechnet sich aus allen Personen > 18 Jahren im jeweiligen Studienarm abzüglich derjenigen Personen, für die gemäß Stellungnahmeverfahren ein Rücklauf im QOLCE vorliegt (7 im Cannabidiol-Arm, 5 im Placebo-Arm).  
 4) Die beiden Studienarme Placebo 25 mg/kg/Tag und Placebo 50 mg/kg/Tag wurden gepoolt.  
 5) Berechnung der Rücklaufquote nicht möglich. Nach Angaben in Studienbericht und Modul 4 sind für die Domäne „Stimmung“ 14 Rückläufe dokumentiert. Abzüglich aller Testpersonen über 18 Jahre, für die ein Rücklauf im QOLCE in der Cannabidiol-Gruppe vorliegt (n = 7), besteht die Bezugspopulation lediglich aus 13 Personen. Ein Datenfehler oder Rückläufe in beiden Instrumenten (QOLCE und QOLIE-31-P) von mindestens 1 Testperson können nicht ausgeschlossen werden.

Abkürzungen: n. b.: nicht berechenbar; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; QOLIE-31-P: Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31 – Patient Weighted Version.

## 5 Zusammenfassung

Cannabidiol (Epidyolex®) zugelassen bei Personen ab 2 Jahren zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC), dem Lennox-Gastaut-Syndrom oder dem Dravet-Syndrom. Die Nutzenbewertung von Cannabidiol in der Indikation TSC basiert auf der zulassungsbegründenden Studien GWEP1521 (GWPCARE6) Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle 8 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 8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GWEP1521

Endpunkt	Cannabidiol (N = 75) vs. Placebo (N = 76 <sup>1</sup> ) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle <sup>2</sup>	Keine Ereignisse aufgetreten.	n. b.
<b>Morbidität</b>		
Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle <sup>16</sup>	Verhältnis Cannabidiol/Placebo <sup>3</sup> : 0,70 [0,58; 0,85]; 0,0003	↑
<i>Häufigkeit TSC-assoziiierter Anfälle<sup>16</sup> – Responder</i>		
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 25 %	RR: 1,29 [0,93; 1,77]; 0,0910 <sup>5</sup>	↔
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 50 %	RR: 1,61 [0,96; 2,69]; 0,0692 <sup>5</sup>	↔
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 75 %	RR: 25,33 [1,53; 420,24] <sup>4</sup> ; 0,0003 <sup>5</sup>	↑
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 100 %	RR: 3,04 [0,13; 73,45] <sup>4</sup> ; 0,3173 <sup>5</sup> <sup>6</sup>	↔
Anstieg konvulsiver Anfälle ≥ 0 %	RR: 0,76 [0,43; 1,34]; 0,3634 <sup>5</sup>	↔
Häufigkeit der Anfälle gesamt <sup>17</sup>	Verhältnis Cannabidiol/Placebo <sup>3</sup> : 0,71 [0,58; 0,86]; 0,0007	↑
<i>Häufigkeit Anfälle gesamt – Responder</i>		
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 25 %	RR: 1,22 [0,89; 1,68]; 0,1733 <sup>5</sup>	↔
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 50 %	RR: 1,64 [0,96; 2,79]; 0,0655 <sup>5</sup>	↔
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 75 %	RR: 12,07 [1,61; 90,44]; 0,0015 <sup>5</sup>	↑
Reduktion konvulsiver Anfälle ≥ 100 %	RR: 3,04 [0,13; 73,45] <sup>4</sup> ; 0,3173 <sup>5</sup> <sup>6</sup>	↔
Anstieg konvulsiver Anfälle ≥ 0 %	RR: 0,73 [0,42; 1,26] 0,2881 <sup>5</sup>	↔
Häufigkeit weiterer Anfälle <sup>18</sup>	Verhältnis Cannabidiol/Placebo <sup>3</sup> : 1,56 [0,61; 3,97]; 0,3470 <sup>5</sup>	↔

Endpunkt	Cannabidiol (N = 75) vs. Placebo (N = 76 <sup>1)</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Status epilepticus <sup>8)</sup>	RR: 0,78 [0,25; 2,44]; 0,5636 <sup>5)</sup>	↔
<i>Globaler Eindruck der Veränderung – Responder für eine Verbesserung<sup>9)</sup></i> CGIC CGIC / SGIC	RR: 1,82 [1,29; 2,56]; 0,0003 <sup>7)</sup> RR: 1,74 [1,26; 2,39]; 0,0004 <sup>7)</sup>	↑ ↑
<i>Globaler Eindruck der Veränderung – Responder für eine Verschlechterung<sup>10)</sup></i> CGIC CGIC / SGIC	RR: 1,91 [0,59; 6,23]; 0,2756 <sup>7)</sup> RR: 2,17 [0,68; 6,90]; 0,1769 <sup>7)</sup>	↔ ↔
Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II) <sup>11)</sup>	– <sup>11)</sup>	-
<i>Achenbach-Verhaltens-Checkliste</i> CBCL (1,5–5 Jahre): Gesamtwert CBCL (6–18 Jahre): Gesamtwert CBCL (6–18 Jahre): Soziale Kompetenz CBCL (6–18 Jahre): Aktivitäten CBCL (6–18 Jahre): Schule CBCL (6–18 Jahre): Gesamtkompetenz ABCL (18–59 Jahre): Gesamtwert ABCL (18–59 Jahre): Kritische Elemente ABCL (18–59 Jahre): Gesamtaufälligkeit	LS-MWD: -3,99 [-16,03; 8,05]; 0,5020 LS-MWD: -0,27 [-8,04; 7,51]; 0,9457 LS-MWD: -0,06 [-0,75; 0,63]; 0,8616 LS-MWD: -0,61 [-1,53; 0,31]; 0,1908 – <sup>12)</sup> – <sup>12)</sup> LS-MWD: -6,39; [-21,56; 8,79]; 0,3968 LS-MWD: -1,02 [-2,66; 0,63]; 0,2151 LS-MWD: 0,13 [-1,35; 1,61]; 0,8571	↔
<b>Lebensqualität<sup>13)</sup></b>		
<i>Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE) – Population ≤ 18 Jahre</i> Körperliche Aktivität Körperliche Einschränkungen Energie/Fatigue Kognition Aufmerksamkeit/Konzentration Erinnerung Sprache Sonstige kognitive Fähigkeiten Wohlbefinden Depression Angst Kontrolle/Hilflosigkeit Selbstvertrauen Soziale Aktivitäten Soziale Interaktion Soziale Aktivität Stigma Verhalten Allgemeine Gesundheit Lebensqualität Lebensqualität gesamt	LS-MWD: 6,03 [0,64; 11,41] 0,0287 <sup>13)</sup> LS-MWD: 1,11 [-5,16; 7,39] 0,7260  LS-MWD: 0,65 [-8,36; 9,66] 0,8862 – <sup>14)</sup> – <sup>14)</sup> – <sup>14)</sup>  – <sup>14)</sup> – <sup>14)</sup> – <sup>14)</sup> – <sup>14)</sup>  LS-MWD: -0,01 [-12,40; 12,37] 0,9984 LS-MWD: 2,34 [-6,23; 10,92] 0,5883 LS-MWD: -7,90 [-19,50; 3,70] 0,1788 LS-MWD: 2,57 [-1,62; 6,76] 0,2263 LS-MWD: -1,78 [-8,94; 5,39] 0,6238 LS-MWD: -2,86 [-10,87; 5,15] 0,4799 LS-MWD: 1,03 [-3,61; 5,67] 0,6609	↔
<b>Sicherheit</b>		
UE	-	-
SUE	RR: 8,22 [1,96; 34,45]; 0,0004 <sup>5)</sup>	↓↓
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 4,04 [0,90; 18,20]; 0,0484 <sup>5)</sup>	↓↓
Suizidalität (mittels C-SSRS) <sup>15)</sup>	k. A.	-

- <sup>1)</sup> Die beiden Studienarme Placebo 25 mg/kg/Tag und Placebo 50 mg/kg/Tag wurden gepoolt.
- <sup>2)</sup> Todesfälle sind während des Studienzeitraums nicht aufgetreten.
- <sup>3)</sup> Negativ-binomiales 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.
- <sup>4)</sup> Modell ohne Stratifikationsfaktoren. In einer der Behandlungsgruppen treten keine Ereignisse auf. Aufgrund der vorliegenden Ereigniszahlen wird nur von geringfügigen Änderungen des Effektschätzers im Fall einer Stratifizierung ausgegangen.
- <sup>5)</sup> P-Wert basierend auf CMH-Test stratifiziert nach Altersgruppen.
- <sup>6)</sup> TSC-assoziierte Anfallsfreiheit und Freiheit von Anfällen gesamt wurde jeweils lediglich von 1 Person im Interventionsarm im Studienzeitraum erreicht. Im Fall von Nullzellen wurde der Wert 0,5 zu jeder Zelle addiert
- <sup>7)</sup> Berechnung des RR mithilfe eines verallgemeinerten linearen Modells mit log-Link-Funktion. Die Verbesserung wurde dabei als abhängige, die Behandlungsgruppe als unabhängige Variable modelliert. P-Wert basierend auf CMH-Test.
- <sup>8)</sup> Definiert als jegliche Art von Anfall (konvulsiv und nicht-konvulsiv), der 30 Minuten oder länger andauert.
- <sup>9)</sup> Verbesserung definiert als die Punktwerte 1 (sehr stark verbessert), 2 (stark verbessert) und 3 (leicht verbessert).
- <sup>10)</sup> Verschlechterung definiert als die Punktwerte 4 (gering verschlechtert), 5 (stark verschlechtert), 6 (sehr stark verschlechtert).
- <sup>11)</sup> Die Ergebnisse zu Vineland-II wurden nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquoten lediglich in einzelnen Subdomänen über 70 % liegen.
- <sup>12)</sup> Aufgrund niedriger Rücklaufquoten wurden die Auswertungen nicht berücksichtigt.
- <sup>13)</sup> Hedges' g überschreitet mit 0,46 (95%-KI: [0,05; 0,87]) nicht die Irrelevanzschwelle von 0,2.
- <sup>14)</sup> Die Ergebnisse der Subskala wurden nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquoten in Bezug auf die zulassungskonforme ITT-Population  $\leq 18$  Jahre deutlich unter 70 % liegen.
- <sup>15)</sup> Unklar, bei wie vielen Studienteilnehmenden das Instrument eingesetzt wurde. Die Befragung erfolgte nur für Personen ab 6 Jahren; zudem mussten die Befragten nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals in der Lage sein die Fragen zu verstehen und zu beantworten.
- <sup>16)</sup> TSC-assoziierte Anfälle umfassen: Fokal-motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins; fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins; fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen; tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.
- <sup>17)</sup> „Anfälle gesamt“ umfasst alle in der Studie erhobenen Anfallstypen.
- <sup>18)</sup> „Weitere Anfälle“ umfasst Absencen, myoklonische, partiell sensorische Anfälle und infantile oder epileptischer Spasmen.

Abkürzungen: ABCL: Adult Behavior Checklist; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CBCL: Child Behavior Checklist; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject Global Impression of Change; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSC: Tuberöse Sklerose; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition.

## Referenzen

1. **De Vries PJ, Franz DN, Curatolo P, Nabbout R, Neary M, Herbst F, et al.** Measuring health-related quality of life in tuberous sclerosis complex - psychometric evaluation of three instruments in individuals with refractory epilepsy. *Front Pharmacol* 2018;9:964.
2. **GW Pharma, GW Research.** A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures (GWEP1521): clinical study report: blinded phase [unveröffentlicht]. 2019.
3. **GW Pharma, GW Research.** A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures (GWEP1521): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
4. **GW Pharma, GW Research.** A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures (GWEP1521): study protocol [unveröffentlicht]. 2015.
5. **GW Pharma (International).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cannabidiol (Epidyolex): Bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC); Modul 4 C: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 14.05.2021. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4751/208ab6658095634848c6f57f29331dbd/2021\\_05\\_14\\_Modul4C\\_Epidyolex.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4751/208ab6658095634848c6f57f29331dbd/2021_05_14_Modul4C_Epidyolex.pdf).
6. **GW Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Cannabidiol (Epidyolex) bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose [unveröffentlicht]. 06.09.2021.
7. **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.