

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol Neubewertung nach Fristablauf: Lennox- Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam

Berlin, den 5. Februar 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cannabidiol (Neubewertung nach Fristablauf: Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) zur

G-BA Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B
Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2021

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4076/2020-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-596.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-10-15-D-596:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/599/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Eingeschlossene Studien	5
Eingeschlossene Studien	6
Eingeschlossene Endpunkte	8
Mortalität.....	9
Morbidität.....	9
Epileptische Anfälle.....	9
Globaler Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC).....	10
Sicherheit	10
UE	10
Schwerwiegende UE (SUE).....	10
Therapieabbruch aufgrund von UE	10
Spezifische UE.....	11
Pneumonie	11
Somnolenz	12
Suizidalität.....	12
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Fazit	13
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) ist eine seltene, epileptische Enzephalopathie, die typischerweise im Alter zwischen zwei und acht Jahren beginnt. Sie ist ätiologisch und klinisch uneinheitlich, aber definiert durch ein typisches EEG-Muster mit bilateral langsamen (< 2,5 Hz) Rhythmen und schnellen Spike-Wellen (10–20 Hz) (Spike-and-Wave-Muster). LGS ist somit elektroklinisch definiert und ist bei 65–75 % der Patienten durch unterschiedliche identifizierbare Ursachen bedingt (Gendefekte, Hirnläsionen, Stoffwechseldefekte), bei den anderen kann die Ursache nicht geklärt werden (kryptogen, 25–35 %) (1). Etwa 90 % der Patienten entwickeln eine geistige Behinderung. Bei etwa 20–30 % der Patienten gehen frühkindliche BNS-Krämpfe (West-Syndrom) voraus. Das LGS gehört zu den Partialepilepsien (fokalen Epilepsien) und das Muster der zerebralen Krampfanfälle variiert beträchtlich zwischen tonischen, atonischen, tonisch-klonischen und myoklonisch-astatischen Anfällen. Die jährliche Inzidenz in Europa wird mit 0,2–2,8 pro 10.000 Geburten angegeben; sie machen 1–5 % aller Epilepsien und 3–10 % aller Epilepsien im Kindesalter aus (2).

Das LGS gilt als therapieresistent, d. h. es ist eine der therapieschwierigsten Epilepsien. Häufig werden diverse Antiepileptika verwendet. Zudem werden nichtpharmakologische Methoden wie z. B. Vagusnerv-Stimulation eingesetzt. Die Behandlung ist selten vollständig wirksam und die Prognose ist schlecht, obwohl mehrere Antiepileptika verfügbar sind, die in randomisierten, kontrollierten Studien geprüft wurden. Eine komplette Anfallsfreiheit wird bei weniger als 10 % der Patienten mit LGS erreicht.

Beim LGS ist bei der hohen Resistenzrate das Therapieziel nicht wirklich die Anfallsfreiheit, da sie kaum erreichbar ist, sondern die Lebensqualität der Patienten durch Anfallsreduktion (vor allem tonisch-atonische Anfälle, d. h. Sturzanfälle und tonisch-klonische Anfälle, d. h. große Anfälle) unter Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu verbessern. Dazu werden diverse in der Indikation zugelassene Antiepileptika eingesetzt, oft auch in Kombination. Als Mittel der ersten Wahl gelten Valproat, Topiramate, Lamotrigin, aber auch Felbamat (1;3). Hinzu kommen nichtmedikamentöse Therapieverfahren wie z. B. die Vagusnerv-Stimulation.

Die Kombination Cannabidiol/Clobazam wurde bei Patienten ab zwei Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem LGS zugelassen (4). Es handelt sich um ein Orphan Drug, dementsprechend erfolgt auch die vorliegende Nutzenbewertung durch den G-BA.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Eingeschlossene Studien

Es wurden die zulassungsrelevanten Studien GWEP1414 (GWPCARE3) und GWEP1423 (GWPCARE4) eingeschlossen.

GWEP1414 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III (5).

Es wurden Patienten mit LGS zwischen 2 und 55 Jahren eingeschlossen. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (C10), Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (C20) und Placebo (10 mg und 20 mg). Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen. Am Ende der Behandlungsperiode wurde die Behandlungsdosis über zehn Tage um 10 % pro Tag reduziert (Ausschleichen) und es folgte eine vierwöchige Nachbeobachtung. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen. Es wurden 255 Patienten auf die vier Studienarme randomisiert. Da jedoch nicht alle Patienten in den Studienarmen gemäß der angestrebten Zulassung behandelt wurden, ist nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Diese Teilpopulation besteht aus 110 Patienten. Das mediane Alter betrug 13,1 Jahre für den C10-Arm, 13,8 Jahre für den C20-Arm und 12,3 Jahre für den Placebo-Arm.

GWEP1423 ist eine multizentrische, trinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III (6).

Es wurden Patienten mit LGS zwischen 2 und 55 Jahren eingeschlossen. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (C20) und Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen. Am Ende der Behandlungsperiode wurde die Behandlungsdosis über zehn Tage um 10 % pro Tag reduziert (Ausschleichen) und es folgte eine vierwöchige Nachbeobachtung. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen. Es wurden 171 Patienten auf die zwei Studienarme randomisiert. Da jedoch nicht alle Patienten in den Studienarmen gemäß der angestrebten Zulassung behandelt wurden, ist nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Diese Teilpopulation besteht aus 84 Patienten. Das mediane Alter betrug 12,7 Jahre im C20-Arm und 10,7 Jahre im Placebo-Arm.

Einschlusskriterien waren u. a. Patienten (2–55 Jahre) mit LGS (typisches Spike-and-Wave-EEG-Muster) und mindestens zwei Arten von generalisierten Anfällen, mindestens zwei Sturzanfälle pro Woche (atonisch, tonisch oder tonisch-klonisch). Die Therapie war mit 1–4 Antiepileptika bzw. mit einer nichtpharmakologischen Therapie (ketogene Diät bzw. Vagusnerv-Stimulation) vier Wochen vor dem Screening und während der gesamten Studie stabil.

Ausschlusskriterien waren eine instabile Erkrankung während der vier Wochen vor dem Screening, Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte, Verwendung von Corticotropinen in den letzten sechs Monaten oder die derzeitige Verwendung von Felbamal für weniger als ein Jahr.

Der G-BA kritisiert die Validität mehrerer der Studienendpunkte, inklusive des primären Endpunktes der Studie. Da nur Teilpopulationen unter 50 % der Studienpopulationen in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten und nur sekundäre Endpunkte betrachtet werden, muss das Verzerrungspotenzial als sehr hoch eingestuft werden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die kurze Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer. Da bei LGS häufig im Laufe der Therapie Resistenzen auftreten, wäre eine längere Therapiedauer wünschenswert gewesen. Um Nebenwirkungen besser zu erfassen, wäre ebenfalls mehr als nur ein Monat Nachbeobachtung angebracht.

Die EMA-Leitlinie zur Entwicklung von antiepileptischen Wirkstoffen (7) empfiehlt für neue Antiepileptika mit Einsatz bei pädiatrischen Patienten eine Behandlung und Nachbeobachtung von mindestens 100 Patienten für mindestens ein Jahr. Diese Empfehlungen werden hier deutlich unterschritten.

Patientinnen und Patienten oder die jeweilige betreuende Person sollten während der Studie die Anfallsart und -anzahl täglich von Screening (Studiensite 1) bis Behandlungsende mittels eines sprachgestützten, elektronischen Telefontagebuchs (Interactive Voice Response System, IVRS) dokumentieren. Es bleibt unklar, welche Vorgaben den Studienteilnehmenden oder betreuenden Personen bei der Dokumentation der Anfälle gegeben wurden. Es erfolgte ein Training zum Umgang mit dem IVRS. Inwiefern dabei auch die Klassifikation von Anfällen thematisiert wurde, ist nicht beschrieben. Somit ist unklar, wie differenziert Anfälle dokumentiert wurden.

Weiterhin fehlen Daten zur Krankheitsdauer der Patienten und eine Analyse der zusätzlich verabreichten Arzneimittel.

Die Rücklaufquoten für die verwendeten Instrumente waren suboptimal. Bei der Bewertung des adaptiven Verhaltens mittels Vineland-II und der Lebensqualität mittels des Instruments Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) war die Rücklaufquote für die meisten Skalen unter 70 %, sodass die Daten hierzu in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnten.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gibt im Dossier lediglich unerwünschte Ereignisse (UE) mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in einem Behandlungsarm für die relevanten Teilpopulationen an. Dies ist inadäquat, vor allem bei den geringen Patientenzahlen.

Der Einschluss von post-hoc definierten Endpunkten (z. B. „längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle“) muss unter methodischen Aspekten ebenfalls kritisiert werden, da diese Ergebnisse mit einer sehr großen Unsicherheit behaftet sind.

Eingeschlossene Studien

Es wurden die zulassungsrelevanten Studien GWEP1414 (GWPCARE3) und GWEP1423 (GWPCARE4) eingeschlossen.

GWEP1414 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III (5).

Es wurden Patienten mit LGS zwischen 2 und 55 Jahren eingeschlossen. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 10 mg/kg/Tag (C10), Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (C20) und Placebo (10 mg und 20 mg). Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen. Am Ende der Behandlungsperiode wurde die Behandlungsdosis über zehn Tage um 10 % pro Tag reduziert (Ausschleichen) und es folgte eine vierwöchige Nachbeobachtung. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen. Es wurden 255 Patienten auf die vier Studienarme randomisiert. Da jedoch nicht alle Patienten in den Studienarmen gemäß der angestrebten Zulassung behandelt wurden, ist nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Diese Teilpopulation besteht aus 110 Patienten. Das mediane Alter betrug 13,1 Jahre für den C10-Arm, 13,8 Jahre für den C20-Arm und 12,3 Jahre für den Placebo-Arm.

GWEP1423 ist eine multizentrische, trinationale, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie der Phase III (6).

Es wurden Patienten mit LGS zwischen 2 und 55 Jahren eingeschlossen. Die Randomisierung der Studienpopulation erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Cannabidiol 20 mg/kg/Tag (C20) und Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen. Am Ende der Behandlungsperiode wurde die Behandlungsdosis über zehn Tage um 10 % pro Tag reduziert (Ausschleichen) und es folgte eine vierwöchige Nachbeobachtung. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen. Es wurden 171 Patienten auf die zwei Studienarme randomisiert. Da jedoch nicht alle Patienten in den Studienarmen gemäß der angestrebten Zulassung behandelt wurden, ist nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Diese Teilpopulation besteht aus 84 Patienten. Das mediane Alter betrug 12,7 Jahre im C20-Arm und 10,7 Jahre im Placebo-Arm.

Einschlusskriterien waren u. a. Patienten (2–55 Jahre) mit LGS (typisches Spike-and-Wave-EEG-Muster) und mindestens zwei Arten von generalisierten Anfällen, mindestens zwei Sturzanfälle pro Woche (atonisch, tonisch oder tonisch-klonisch). Die Therapie war mit 1–4 Antiepileptika bzw. mit einer nichtpharmakologischen Therapie (ketogene Diät bzw. Vagusnerv-Stimulation) vier Wochen vor dem Screening und während der gesamten Studie stabil.

Ausschlusskriterien waren eine instabile Erkrankung während der vier Wochen vor dem Screening, Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte, Verwendung von Corticotropinen in den letzten sechs Monaten oder die derzeitige Verwendung von Felbammat für weniger als ein Jahr.

Der G-BA kritisiert die Validität mehrerer der Studienendpunkte, inklusive des primären Endpunktes der Studie. Da nur Teilpopulationen unter 50 % der Studienpopulationen in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten und nur sekundäre Endpunkte betrachtet werden, muss das Verzerrungspotenzial als sehr hoch eingestuft werden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die kurze Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer. Da bei LGS häufig im Laufe der Therapie Resistenzen auftreten, wäre eine längere Therapie-dauer wünschenswert gewesen. Um Nebenwirkungen besser zu erfassen, wäre ebenfalls mehr als nur ein Monat Nachbeobachtung angebracht.

Die EMA-Leitlinie zur Entwicklung von antiepileptischen Wirkstoffen (7) empfiehlt für neue Antiepileptika mit Einsatz bei pädiatrischen Patienten eine Behandlung und Nachbeobachtung von mindestens 100 Patienten für mindestens ein Jahr. Diese Empfehlungen werden hier deutlich unterschritten.

Patientinnen und Patienten oder die jeweilige betreuende Person sollten während der Studie die Anfallsart und -anzahl täglich von Screening (Studiervisite 1) bis Behandlungsende mittels eines sprachgestützten, elektronischen Telefontagebuchs (Interactive Voice Response System, IVRS) dokumentieren. Es bleibt unklar, welche Vorgaben den Studienteilnehmenden oder betreuenden Personen bei der Dokumentation der Anfälle gegeben wurden. Es erfolgte ein Training zum Umgang mit dem IVRS. Inwiefern dabei auch die Klassifikation von Anfällen thematisiert wurde, ist nicht beschrieben. Somit ist unklar, wie differenziert Anfälle dokumentiert wurden.

Weiterhin fehlen Daten zur Krankheitsdauer der Patienten und eine Analyse der zusätzlich verabreichten Arzneimittel.

Die Rücklaufquoten für die verwendeten Instrumente waren suboptimal. Bei der Bewertung des adaptiven Verhaltens mittels Vineland-II und der Lebensqualität mittels des Instruments Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) war die Rücklaufquote für die meisten Skalen unter 70 %, sodass die Daten hierzu in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnten.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gibt im Dossier lediglich unerwünschte Ereignisse (UE) mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in einem Behandlungsarm für die relevanten Teilpopulationen an. Dies ist inadäquat, vor allem bei den geringen Patientenzahlen.

Der Einschluss von post-hoc definierten Endpunkten (z. B. „längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle“) muss unter methodischen Aspekten ebenfalls kritisiert werden, da diese Ergebnisse mit einer sehr großen Unsicherheit behaftet sind.

Eingeschlossene Endpunkte

Der primäre Endpunkt der beiden eingeschlossenen Studien, „sturzbezogene Anfälle“, wird vom G-BA wegen nicht gegebener Validität der Erhebung nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Es wurden die sekundären Endpunkte „epileptische Anfälle“, „Status epilepticus“, „globaler Eindruck der Veränderung“ (Fremd- oder Eigenerhebung mittels Caregiver Global Impression of Change (CGIC), bzw. Subject Global Impression of Change (SGIC)), „epilepsiebedingte Hospitalisierungen“, „adaptives Verhalten mittels Vineland-II“, „Lebensqualität“ (gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst mittels QOLCE), „Sicherheit“, „Suizidalität“ (erfasst mittels Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)) eingeschlossen.

Weiterhin wurde ein post-hoc definierter Endpunkt „längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle“ eingeschlossen.

Mortalität

Mortalität wurde in den Studien nicht als Endpunkt definiert. Der G-BA untersuchte diesen Endpunkt jedoch. Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Epileptische Anfälle

- Konvulsive Anfälle:

Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle statistisch signifikant und im Median um 45,4 % gegenüber Baseline, verglichen mit 26,5 % unter Placebo.

Unter Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle statistisch signifikant und im Median um 54,2 % (GWEP1414) bzw. 60,2 % (GWEP1423) gegenüber Baseline verglichen mit 26,5 bzw. 29,7 % unter Placebo.

- Nicht-Konvulsive Anfälle:

Unter Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle statistisch signifikant und im Median um 88,2 % (GWEP1414) bzw. 63,3 % (GWEP1423) gegenüber Baseline verglichen mit 30,4 bzw. 20,6 % unter Placebo.

- Anfälle gesamt:

Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit aller Anfälle statistisch signifikant und im Median um 46,3 % gegenüber Baseline, verglichen mit 26,4 % unter Placebo.

Unter Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle statistisch signifikant und im Median um 58,5 % (GWEP1414) bzw. 57,1 % (GWEP1423) gegenüber Baseline verglichen mit 26,4 bzw. 19,2 % unter Placebo.

- Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfälle:

Unter Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag zeigte sich im Median eine um drei Tage längere anfallsfreie Zeit im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt war statistisch signifikant.

Unter Behandlung mit Cannabidiol 20 mg/kg/Tag zeigte sich im Median eine um fünf Tage (GWEP1414) bzw. um vier Tage (GWEP1423) längere anfallsfreie Zeit im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt war statistisch signifikant.

Für die Endpunkte „Status epilepticus“ und „epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieregimen.

Globaler Eindruck der Veränderung (CGIC / SGIC)

Separate Daten zu SGIC liegen nicht vor, daher werden nur die Ergebnisse für CGIC dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im CGIC lag in den Interventionsarmen der Studien GWEP1414 und GWEP1423 statistisch signifikant bei 75,7 % (C10-Arm), 77,8 % (C20-Arm), bzw. 78,1 %. Dagegen verbesserten sich im Placebo-Arm lediglich 46 % (GWEP1414) bzw. 31 % (GWEP1423).

Sicherheit

Es bestehen unklare Abweichungen in der Verteilung der Patienten auf die Therapiearme zwischen den Intention-to-treat(ITT)- und Sicherheitspopulationen.

UE

- GWEP1414
Patienten mit Ereignis (%):

C10-Arm	C20-Arm	Placebo
31/35 (88,6 %)	35/38 (92,1 %)	28/37 (75,7 %)

- GWEP1423
Patienten mit Ereignis (%):

C20-Arm	Placebo
39/41 (95,1 %)	30/43 (69,8 %)

Schwerwiegende UE (SUE)

- GWEP1414
Patienten mit Ereignis (%):

C10-Arm	C20-Arm	Placebo
8/35 (22,9 %)	6/38 (15,8 %)	4/37 (10,8 %)

- GWEP1423
Patienten mit Ereignis (%):

C20-Arm	Placebo
12/41 (29,3 %)	2/43 (4,7 %)

Therapieabbruch aufgrund von UE

- GWEP1414
Patienten mit Ereignis (%):

C10-Arm	C20-Arm	Placebo
1/35 (2,9 %)	3/38 (7,9 %)	0/37 (0 %)

- GWEP1423
Patienten mit Ereignis (%):

C20-Arm	Placebo
8/41 (19,5 %)	0/43 (0 %)

Spezifische UE

Die Daten zu spezifischen UE wurden leider nur unzureichend vom pU eingereicht, z. B. fehlen Angaben zur kumulativen Inzidenz von Pneumonien für die relevante Teilpopulation der C20-Arme der beiden Studien, da diese eine Inzidenz von 10 % nicht überstiegen haben. Im C10-Arm der Studie GWEP1414 jedoch erlitten 4/35 (11,4 %) der Patienten eine Pneumonie, sodass die vollständigen Daten für die Bewertung der Sicherheit relevant sind. Im Übrigen ist ein solcher „cut-off“ bei Meldung von UE, vor allem bei diesen geringen Patientenzahlen, unüblich und unzureichend.

Bezogen auf die Systemorganklasse (SOC) zeigte sich im C10-Arm bei „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Effekt ($p = 0,0095$) zuungunsten von Cannabidiol im Vergleich zu Placebo.

In den C20-Armen traten im Vergleich zu Placebo in folgenden SOC deutlich häufiger statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Intervention auf: „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“. P-Werte wurden nicht berichtet.

Bezogen auf die Preferred Terms (PT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen C10 bei „Ermüdung“, „Pneumonie“ sowie „Somnolenz“ zuungunsten von Cannabidiol. Lediglich der PT „Nasopharyngitis“ trat in der Kontrollgruppe signifikant häufiger auf als in der Interventionsgruppe. Im Vergleich C20 gegen Placebo weist lediglich der Meta-Schätzer für den PT „Ausschlag“ auf einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Intervention hin.

Pneumonie

- GWEP1414
Patienten mit Ereignis (%):

C10-Arm	C20-Arm	Placebo
4/35 (11,4 %)	keine Angabe (k. A.)	0

- GWEP1423
Patienten mit Ereignis (%):

C20-Arm	Placebo
k. A.	k. A.

Somnolenz

- GWEP1414
Patienten mit Ereignis (%):

C10-Arm	C20-Arm	Placebo
11/35 (31,4 %)	15/38 (39,5 %)	1/37 (2,7 %)

- GWEP1423
Patienten mit Ereignis (%):

C20-Arm	Placebo
9/41 (22 %)	7/43 (16,3 %)

Suizidalität

Für die relevanten Teilpopulationen liegen sowohl für die Studie GWEP1414 als auch für die Studie GWEP1423 keine Ergebnisse zum Endpunkt „Suizidalität“ vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da es sich bei Cannabidiol um ein Orphan Drug handelt, gilt der Zusatznutzen als belegt. Die AkdÄ äußert sich deshalb nur zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Es bestehen mehrere Probleme methodischer Natur bei den eingereichten Daten. Es sind nur Teilpopulationen für die Bewertung relevant, für die nicht alle notwendigen Daten in geeigneter Form vorliegen. Es wurden nur sekundäre oder Post-hoc-Endpunkte eingeschlossen. Für den Endpunkt „Lebensqualität“ waren die Daten nicht auswertbar. Für die spezifischen UE wurden nur Daten ab einer Inzidenz von 10 % gemeldet. Die Behandlungsdauer und die Nachbeobachtungsdauer waren zu kurz für eine abschließende Bewertung einer antiepileptischen Therapie bei einem Syndrom, bei welchem Therapierefraktärität im Verlauf bekannt ist.

Die AkdÄ teilt die Kritik des G-BA an dem primären Endpunkt der Studie. Dass unter „Sturzanfällen“ auch potenzielle Stürze registriert wurden, erscheint subjektiv. Es hätten tatsächliche Stürze dokumentiert werden müssen.

Die vorhandenen Daten zeigen eine statistisch signifikante Reduktion der epileptischen Anfälle und eine Verbesserung des fremdeingeschätzten globalen Eindrucks der Veränderung (CGIC) im Vergleich zu Placebo.

Eine Abwägung des Nutzens bei der relativ kurzen Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Vergleich zum potenziell höheren Schaden durch häufigere Nebenwirkungen fällt angesichts der Datenlage schwer.

Es könnte sein, dass die antiepileptische Wirkung der Kombination Cannabidiol/Clobazam größtenteils auf einer Interaktion zwischen beiden Wirkstoffen (Cannabidiol führt zu einem deutlichen Anstieg (ca. 2–4-fach) des aktiven Clobazam-Metaboliten N-desmethylclobazam) beruht (8;9). Dies wird durch die Daten einer Metaanalyse der EMA gestützt, in welcher gezeigt wurde, dass die Patienten der C20-Arme der Studien, die kein Clobazam erhielten, keine signifikante Reduktion der Anfälle zur Baseline im Vergleich zu Placebo hatten ((9), S. 137 ff.). Für die Patienten im C10-Arm, die kein Clobazam erhielten, zeigte sich ein knapp signifikanter Unterschied zugunsten von Cannabidiol

(Treatment Ratio 0,71 (95 % Konfidenzintervall 0,51–0,98). Vor diesem Hintergrund hätten Studien durchgeführt werden müssen, um zu demonstrieren, dass Cannabidiol alleine einen klinisch eindeutigen antiepileptischen Effekt hat.

Für Cannabidiol in der adjuvanten Behandlung von Patienten ab zwei Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS, in Kombination mit Clobazam, besteht aus Sicht der AkdÄ ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Die AkdÄ empfiehlt die Befristung des Beschlusses auf sechs Monate und eine Neubewertung nach Einreichung der Sicherheitsdaten mit den vollständigen Inzidenzen für die spezifischen UE ab einer Inzidenz der jeweiligen UE ab 1 % in dem jeweiligen Therapiearm.

Fazit

Für Cannabidiol in der adjuvanten Behandlung von Patienten ab zwei Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem LGS, in Kombination mit Clobazam, besteht aus Sicht der AkdÄ ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf sechs Monate und die Einreichung weiterer Sicherheitsdaten.

Literaturverzeichnis

1. Asadi-Pooya AA: Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 2018; 39: 403-414.
2. Borrelli S, El Tahry R: Therapeutic approach to Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019; 119: 315-324.
3. Neubauer BA, Gross S, Hahn A: Epilepsy in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 319-327; quiz 327-318.
4. GW Pharma (International) B.V.: Fachinformation "Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen". Stand: Juli 2020.
5. Devinsky O, Patel AD, Cross JH et al.: Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888-1897.
6. Thiele EA, Marsh ED, French JA et al.: Cannabidiol in patients with seizures associated with lennox-gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085-1096.
7. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr. London, 22. Juli 2010.
8. Scottish Medicines Consortium (SMC): Advice Nr. 2263: cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®), GW Research Ltd. Glasgow, 7. August 2020.
9. European Medicines Agency (EMA): Epidyolex® - Cannabidiol: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 27. Januar 2021). Amsterdam, 25. Juli 2019.