

Cannabidiol beim Lennox-Gastaut-Syndrom

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Wie lautet die Zulassung?

Epidyolex® (Cannabidiol) wird zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet. Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

Der G-BA definierte Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der G-BA berücksichtigte bei seiner Auswertung nur Studienpopulationen, die zusätzlich Clobazam erhielten (s. Zulassung).

Wie ist die Studienlage?

GWEP1414 und GWEP1423 waren zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien. Die Autoren untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol als adjuvante antiepileptische Behandlung gegenüber Placebo bei Kindern und Erwachsenen (2 bis 55 Jahre) mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Die Behandlungsdauer betrug einschließlich einer 14-tägigen Titrationsperiode jeweils 14 Wochen.

GWEP1414-Studienarme:

- Cannabidiol 10 mg/kg/Tag
- Cannabidiol 20 mg/kg/Tag
- Placebo

GWEP1423-Studienarme:

- 20 mg/kg/Tag
- Placebo

Patienten mit einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag bezog der G-BA in seine Auswertung nicht mit ein (s. Kommentar).

Ergebnisse

Es zeigte sich für die klinisch relevanten Endpunkte „Häufigkeit konvulsiver und nicht konvulsiver Anfälle“ und „Reduktion konvulsiver Anfälle um 50 %“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Cannabidiol gegenüber Placebo. Auch für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cannabidiol. Er bezog sich jedoch nicht auf die gesamte Population und das Ergebnis könnte verzerrt sein.

Todesfälle traten in den Studien nicht auf. Der globale Eindruck der Betreuer (CGI-C) verbesserte sich. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Lebensqualität konnte nicht beurteilt werden, da der für erwachsene Patienten vorgesehene Fragebogen nicht validiert war und der für Kinder vorgesehene Fragebogen zum Teil auch bei Erwachsenen eingesetzt wurde.

Warum hat der G-BA so entschieden?

Die Vorteile auf die Krankheitsaktivität beurteilte der G-BA als beträchtlich. Der Hersteller lieferte allerdings für die Dosierung 20 mg/kg/

Tag keine ausreichend aufgeschlüsselten Patientendaten. Daher konnte der G-BA die Patientenpopulationen der Studien nicht mit dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation vergleichen. Somit war die Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich. Außerdem konnte lediglich „ein Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen attestiert werden, da die Kombinationsbehandlung mit Clobazam nicht vor Studienbeginn als Subgruppe festgelegt wurde. Die Charakteristika der Patienten mit Cannabidiol + Clobazam und der Patienten mit Placebo + Clobazam waren in den Studien also möglicherweise nicht ausgeglichen.



Kommentar

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist durch häufige Anfälle gekennzeichnet. In den Studien hatten die Patienten etwa 170 Anfälle im Zeitraum von 28 Tagen. Durch die adjuvante Behandlung mit Cannabidiol 10 mg/kg/Tag reduzierten sich die Anfälle um 36,4 % (vs. 18,5 % unter Clobazam allein) [1]. Das ist tatsächlich ein beträchtlicher Nutzen. Der G-BA war ebenfalls dieser Meinung, aber der Hersteller hatte keine passenden Daten für die 20 mg/kg/Tag vorgelegt. Die zusätzlichen Kosten von etwa 80 000 Euro/Jahr sind bei einer Dauermedikation beträchtlich. Das Nutzen-Nebenwirkungs-Profil erscheint jedoch positiv.

Quelle

G-BA. Beschluss „Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre) <https://www.g-ba.de/beschluesse/4246/> (Zugriff am 06.05.2020).

Literatur

1. Devinsky O, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888–97.