

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

GW Pharmaceuticals plc

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis | 9 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 12 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 13 |
| 4.2 Methodik..... | 25 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 25 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 28 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 29 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 29 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 29 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern..... | 31 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien..... | 32 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 32 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 35 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 35 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 35 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 40 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 41 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 42 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 43 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 45 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 45 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 45 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 45 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 47 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern..... | 50 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 51 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 51 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 63 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 63 |
| 4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT..... | 64 |
| 4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT..... | 65 |
| 4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT..... | 67 |
| 4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Status epilepticus – RCT..... | 82 |
| 4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT..... | 85 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.3.1.3.1.5 | Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE) – RCT..... | 89 |
| 4.3.1.3.1.6 | Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) – RCT..... | 95 |
| 4.3.1.3.1.7 | Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT..... | 101 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 108 |
| 4.3.1.3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 108 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 112 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 112 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche..... | 112 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 113 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen..... | 113 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 113 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 116 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 116 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 116 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 117 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 117 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 117 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 119 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 119 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen..... | 119 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen..... | 120 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen..... | 120 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 120 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..... | 121 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen..... | 121 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 121 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise..... | 121 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 122 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 128 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte..... | 129 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 129 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 129 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 129 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 129 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 131 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 131 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – Suche in Studienregistern | | 139 |

| | |
|--|------------|
| Anhang 4-B : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | 141 |
| Anhang 4-C : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | 144 |
| Anhang 4-D : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | 155 |
| Anhang 4-E : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... | 171 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen | 14 |
| Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene | 21 |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen | 28 |
| Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 46 |
| Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 47 |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 50 |
| Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 51 |
| Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 53 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - in-Label Population (Sicherheitspopulation)..... | 56 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation) | 58 |
| Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 64 |
| Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“ | 65 |
| Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Morbidität: Epileptische Anfälle“ | 68 |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Anfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit negativ binomial Modell“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population). | 69 |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit negativ binomial Modell“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation)..... | 70 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population). | 71 |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation)..... | 71 |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population). | 72 |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population). | 72 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation)..... | 73 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation)..... | 74 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population)..... | 75 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation). | 75 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population). | 76 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation). | 76 |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Morbidity: Status epilepticus“ | 82 |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Status epilepticus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 82 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Status Epilepticus“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population)..... | 83 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Status Epilepticus“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation). | 83 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Morbidity: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung“ | 85 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 86 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population)..... | 86 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation). | 87 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population). | 87 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation). | 88 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie“ | 89 |
| Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 90 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population). | 90 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation)..... | 92 |
| Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“..... | 95 |
| Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 95 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population). | 96 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation). | 98 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ | 102 |
| Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 102 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population). | 103 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der gesamten Studienpopulation). | 103 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population). | 104 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population). | 105 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population). | 106 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population). | 107 |
| Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 113 |
| Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 114 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 114 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 115 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 115 |
| Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 117 |
| Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 118 |
| Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 118 |
| Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 120 |
| Tabelle 4-66: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene | 124 |
| Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 129 |
| Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1424..... | 156 |
| Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1424 | 172 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 49 |
| Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population)..... | 78 |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population)..... | 79 |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation). | 80 |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation). | 81 |
| Abbildung 4-6: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1424. | 170 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALT | Alanine Aminotransferase |
| ANCOVA | Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse) |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AUC | Area under the Curve |
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Columbia-Beurteilungsskala zur Siuzidalität) |
| CBD | Cannabidiol |
| CGIC | Caregiver Global Impression of Change (Betreuer-Gesamteindruck der Veränderung) |
| CGICSD | Caregiver Global Impression of Change of Seizure Duration (Betreuer-Gesamteindruck der Veränderung der Anfallsdauer) |
| cm | Zentimeter |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CRF | Case Report Form (Prüfbogen) |
| CSR | Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht) |
| CWS | Cannabis Withdrawal Scale (Cannabis-Entzugsskala) |
| DILI | medikations-induzierte Leberschäden |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DS | Dravet-Syndrom |
| EDSS | Epworth Daytime Sleepiness Scale |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency |
| EMBASE | Excerpta Medical Database |
| EU | Eurpäische Union |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Registry |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HR | Hazard Ratio |
| IGF-1 | insulin-like growth factor-1 |

| | |
|---------|---|
| INR | International Normalized Ratio |
| IQR | Interquartile Range (Interquartilsabstand) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| IVRS | Interactive Voice Response System |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOCF | Last Observation Carried Forward |
| LS-MW | Kleinste-Quadrate-Mittelwert |
| LS-MWD | Kleines-Quadrate-Mittelwertdifferenz |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| MeSH | Medical Subject Headings |
| mg | Milligramm |
| MHRA | Medicines and Healthcare products Regulatory Agency |
| ml | Milliliter |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NA | Nicht berechenbar bzw. anzugeben |
| NRS | Numerical Rating Scale (Numerische Bewertungsskala) |
| OR | Odds Ratio |
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) |
| PCWS | Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (pädiatrische Cannabinoid-Enzugsskala) |
| PK | Pharmakokinetik |
| PP | Per Protocol |
| PT | Preferred Term (MedDRA) |
| QOLCE | Quality of Life in Childhood Epilepsy (Lebensqualität in kindlicher Epilepsie) |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RD | Risikodifferenz |
| RR | Relatives Risiko |
| S/CGIC | Subject/Caregiver Global Impression of Change (Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung) |

| | |
|-----------|--|
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| SE | Standard Error (Standardfehler) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SOC | System Organ Class (MedDRA) |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUDEP | sudden unexpected death in epilepsy |
| SUE | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| TBL | Total Bilirubin |
| TEAE | Treatment-emergent adverse events |
| THC | Δ^9 -Tetrahydrocannabinol |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| ULN | Upper Limit of Normal |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| VPA | Valproinsäure |
| WHO | World Health Organization |
| WHO ICTRP | WHO International Clinical Trials Registry Plattform |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Hinweise: Im Dossier wird durchgängig der Handelsname Epidyolex[®] verwendet: Die hoch gereinigte pharmazeutische Formulierung enthält als aktiven Inhaltsstoff >98 % Cannabidiol, 1,5 % andere Cannabinoide und weniger als 0,1 % Delta-9-Tetrahydrocannabinol.

Zudem wird im Dossier durchgängig als „in-Label Population“ der Vergleich von Epidyolex in Kombination mit Clobazam gegen die Kontrolle Placebo in Kombination mit Clobazam durchgeführt. Im Text und in den Tabellen wird zur Erhöhung der Leserlichkeit in der Regel auf den Zusatz "in Kombination mit Clobazam" verzichtet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Indikation Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom gehört zu den schwersten Formen der Epilepsie des Menschen mit einer Mortalität von fast 20 % bis zum 20. Lebensjahr. In der gesunden Bevölkerung stirbt in der gleichen Zeit lediglich etwa 1% der Bevölkerung. Ein Hauptfaktor ist der so genannte SUDEP (engl. sudden unexpected death in epilepsy), also der Tod in einem Krampfanfall.[1-4] Aus der Prävalenz bzw. Inzidenz des Dravet-Syndroms lässt sich in Deutschland eine Betroffenenzahl von 1.500-3.000 Patienten ableiten (siehe Modul 3A).

Cannabidiol (Epidyolex[®])

Epidyolex ist ein hoch aufgereinigtes Extrakt der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) und ist das erste und einzige regulatorisch zugelassene pharmazeutische Cannabidiol (CBD). Es ist eine klare Flüssigkeit mit einer Konzentration von 100mg/ml und einer Reinheit von 98 %.

Der antiepileptische Wirkmechanismus von Cannabidiol (CBD) ist nicht eindeutig geklärt. Präklinische Studien haben aber gezeigt, dass CBD eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanäle beeinflussen kann, dabei aber nicht die typischen Effekte auf Natriumkanäle aufweist wie bei einer Reihe von anderen antikonvulsiv wirkenden Medikamenten wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat oder Lamotrigin [5-9], die unter Umständen sogar Anfälle bei Patienten mit Dravet-Syndrom begünstigen können.[10]

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Epidyolex erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments

und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[11] Der Orphan Drug Status wurde am 15.10.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/14/1339 erteilt [12] und bei Zulassung bestätigt.[13]

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Epidyolex gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Datenquellen

Zur Ermittlung der Evidenz aus Studien zu Epidyolex in Kombination mit Clobazam für die Behandlung von Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom wurden bibliographische Literaturrecherchen in den relevanten Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medical Database (EMBASE) und Cochrane Library mittels vorab definierter Schlagwörter und Suchstrategien durchgeführt. Zudem wurden Studienregister systematisch mittels vorab definierter Schlagwörter durchsucht. Weitere Daten wurden firmeninternen Datenquellen entnommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

| Kriterium | Einschlussgrund | Ausschlussgrund |
|------------|--|--|
| Population | E1: Patienten mit Dravet-Syndrom (DS) | A1: Patienten ohne Dravet-Syndrom (DS) |
| Indikation | E2: Dravet-Syndrom (DS) | A2: Kein Dravet-Syndrom (DS) |
| Endpunkte | E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: • Mortalität (z. B. medianes | A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können |

| | | |
|--|---|--|
| | Gesamtüberleben (OS)) <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z. B. Reduktion der Anfallshäufigkeit) • Lebensqualität (z. B. S/CGIC) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) | |
| Intervention | E4: Epidyolex (Cannabidiol) | A4: Kein Epidyolex (Cannabidiol) |
| Dosierung/Applikation | E5: Dosierung nach Fachinformation | A5: Keine Dosierung nach Fachinformation |
| Publikationstyp | E6: Vollpublikationen | A6: Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z.B. Reviews). |
| Studiendesign | E7: RCT | A7: keine RCT |
| Sprache | E8: Deutsch oder Englisch | A8: andere Sprache als Deutsch oder Englisch |
| Dublette | E9: Publikation mit Zusatzinformation | A9: Publikation ohne Zusatzinformation |
| Studienstatus | E10: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen | A10: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen |
| Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie. | | |

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die aus der Literaturrecherche identifizierte randomisierte, kontrollierte Studie wird gemäß der ITEMS 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements beurteilt. Neben der Checkliste des CONSORT Statements werden auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEMS zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen. Das Ziel der Studie, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind beispielsweise die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der

Randomisierung (insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen), die Verblindung, die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden und der Umgang mit Studienaustritten und Protokollverletzern. Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotentials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen allgemeinen Methoden herangezogen.[14] Weiterhin wird die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex in Kombination mit Clobazam bei Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt), herangezogen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte "in-Label Population" wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte untersucht und zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Weitere Endpunkte wurden zwar in der Studie erhoben, werden aber im Dossier nicht dargestellt, weil sie nicht als patientenrelevant eingestuft werden.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definiert den patientenrelevanten Effekt als „Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität“ (§ 3 Abs. 1 VerfO).

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In den Studien traten keine UE mit Todesfolge auf, sodass keine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ möglich ist.

Patientenrelevanz: Das Überleben eines Patienten ist unbestritten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten.

Morbidität: Epileptische Anfälle

Operationalisierung: Die Häufigkeit und die Art von Anfällen im Verlauf der Behandlung wurden auf verschiedene Arten analysiert, um die unterschiedlichen Ausprägungen der Anfälle zu erfassen:

- Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Veränderung gegenüber Baseline (primärer Endpunkt der Studie GWEP1424)
- Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline
- Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (prozentuale Veränderung im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline)
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle (Zeit während der Behandlung, bis die Frequenz konvulsiver Anfälle wieder auf dem Baseline-Niveau war)

Patientenrelevanz: Das Dravet-Syndrom ist charakterisiert durch das häufige Auftreten epileptischer Anfälle. Die Anfälle treten typischerweise plötzlich und nicht vorhersehbar auf, oft mit Verlust des Bewusstseins für die Dauer des Anfalls. Die Häufigkeit und die Schwere der Anfälle kennzeichnet die Morbidität der Erkrankung; eine Verbesserung bezüglich der Häufigkeit und der Schwere der Anfälle ist daher ein herausragendes Therapieziel beim Dravet-Syndrom. Der G-BA hat im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26. Juni 2017 bestätigt, dass „Anfallshäufigkeit, Anfallstyp und Schweregrad“ ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in der vorliegenden Indikation ist.[15] Dabei korreliert die Häufigkeit

und Schwere der Anfälle direkt mit dem Mortalitäts- also SUDEP (engl. sudden unexpected death in epilepsy) Risiko.[1-4]

Morbidität: Status epilepticus

Operationalisierung: Veränderung der Zahl der Patienten mit konvulsiven und nicht-konvulsiven Status-epilepticus-Episoden im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum, jeweils im Vergleich zu Baseline.

Patientenrelevanz: Von „Status epilepticus“ spricht man, wenn bilateral eine tonisch-klonische Symptomatik länger als 5 Minuten anhält. Bei fokalen Anfällen mit und ohne Bewusstseinsstörung oder bei Absencen spricht man ab einer anhaltenden Anfallsdauer von 10 Minuten von einem Status epilepticus.[16] Ein solcher Status epilepticus stellt eine extreme Belastung dar und kann ein lebensbedrohliches Ereignis sein. Daher ist der Endpunkt „Status epilepticus“ – wie auch der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ – als patientenrelevanter Morbiditäts-Endpunkt beim Dravet-Syndrom einzustufen.

Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

Operationalisierung: Die Betreuungsperson schätzte die globale Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline auf einer 7-teiligen Skala ein (von 1 = „sehr stark verbessert“ bis 7 = „sehr stark verschlechtert“; 4 = „unverändert“). Dargestellt wird der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck.

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)

Operationalisierung: Der Fragebogen „Quality of Life in Childhood Epilepsy“ (QOLCE) wurde eigens entwickelt und validiert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren mit Epilepsie. Der Fragebogen besteht aus 77 Items in 5 Domänen (physische Funktion, emotionales Wohlbefinden, kognitive Funktion, soziale Funktion und Verhalten) mit insgesamt 16 Subskalen und wurde entwickelt auf Basis von Literaturrecherchen sowie Befragungen von betroffenen Kindern bzw. deren Eltern und medizinischem Personal.[17]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie dem Dravet-Syndrom, die durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark

eingeschränkt. Die Items des Fragebogens QOLCE bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie gut ab. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie. Im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26. Juni 2017 hat der G-BA im Grundsatz bestätigt, dass die Reliabilität und Validität des Fragebogens nachgewiesen sind.[15]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)

Operationalisierung: Die Vineland-II-Skala zum adaptiven Verhalten ist ein standardisiertes Instrument, das in der klinischen Forschung umfangreich zur Bewertung der Gesamtleistung der adaptiven Funktionalität eingesetzt wird, auch bei Kindern aller Alters- und Entwicklungsstufen. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten.[18]

Patientenrelevanz: Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die beim Dravet-Syndrom relevant sind. Damit bildet das Instrument wesentliche Aspekte der Lebensqualität ab. Die Vineland-II-Skala ist auch für pädiatrische Patienten mit Epilepsie etabliert und zeichnet sich aus durch eine gute Reliabilität (z. B. Test-Retest-, Interrater-Reliabilität), interne Konsistenz, Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität. Dies hat auch der G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26. Juni 2017 bestätigt.[15]

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung: Die Verträglichkeit wird im vorliegenden Nutzendossier anhand folgender Endpunkte dargestellt:

- Jegliche UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 17.0. Alle UE und SUE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt.

Patientenrelevanz: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.[14]

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie GWEP1424 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und ist damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat generiert, zur Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte wurden geeignete Maßnahmen angewandt und die Verblindung wurde über die gesamte Randomisierungsphase aufrechterhalten. Weiter wurden alle randomisierten Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt und entsprechend angewandt sowie Effektschätzer berechnet. Punktschätzer und deren Konfidenzintervalle wurden für alle Endpunkte dargestellt, unabhängig davon ob eine statistische Signifikanz der Ergebnisse vorlag. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

Im Rahmen der Studie GWEP1424 wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Patienten und behandelnde Ärzte waren über den gesamten Randomisierungszeitraum adäquat verblindet. Für die Gesamtrate an UE wurde dagegen wegen der darin enthaltenen Surrogate (wie z. B. Laborwertänderungen) nur beschreibend dargestellt und nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand 01.08.2019), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand 01.08.2019) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 01.08.2019) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

Im Folgenden wird die Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung aus Abschnitt 4.3.1 für alle patientenrelevanten Endpunkte unter Angabe des Ausmaßes des nachgewiesenen Zusatznutzens von Epidyolex dargestellt.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer (95 %-KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Epidyolex vs. Placebo / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt | Ableitung des Ausmaßes |
|---|--|--|
| Mortalität | | |
| UE mit fatalem Ausgang | 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis | Kein Zusatznutzen belegt |
| Morbidität | | |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle | <p>Behandlungszeitraum (2 Wochen)</p> <p>Reduktion um $\geq 50\%$ RR=1,51 (95 %-KI: 0,95; 2,42) 56 % vs. 37 % p=0,00599</p> <p>Reduktion um $\geq 75\%$ RR=3,78 (95 %-KI: 1,38; 10,40) 36 % vs. 10 % p=0,0042</p> <p>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Verhältnis prozentuale Reduktion= 37 % (95 %-KI: 12 %; 56 %) 61 % vs. 38 % p=0,0083</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen)</p> <p>Reduktion um $\geq 50\%$ RR=1,58 (95 %-KI: 0,95; 2,61) 53 % vs. 34 % p=0,0518</p> <p>Reduktion um $\geq 75\%$ RR=1,86 (95 %-KI: 0,85; 4,09) 33 % vs. 17 % p=0,0749</p> <p>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Verhältnis prozentuale Reduktion= 38 % (95 %-KI: 11 %; 57 %) 62 % vs. 39 %</p> | Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar |

| | | |
|--|---|--|
| | p=0,0106 | |
| Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle | <p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) HR=0,51 (95 %-KI: 0,30; 0,85) 68 Tage vs. 45 Tage p=0,0083</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) HR=0,50 (95 %-KI: 0,29; 0,86) 71 Tage vs. 43 Tage p=0,0104</p> | Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich |
| Status Epilepticus | <p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) Konvulsiv OR=0,45 (95 %-KI: 0,07; 2,84) 4 % vs. 4 % p=0,3102</p> <p>Nicht konvulsiv OR=1,79 (95 %-KI: 0,11; 29,44) 11 % vs. 10 % p=0,7811</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Konvulsiv OR=0,73 (95 %-KI: 0,10; 5,38) 4 % vs. 4 % p=0,5777</p> <p>Nicht konvulsiv OR=1,79 (95 %-KI: 0,11; 29,44) 11 % vs. 10 % p=0,7811</p> | Kein Zusatznutzen belegt |
| Globaler Betreuer-Eindruck | <p>Studienzeitraum (14 Wochen) SMD=-0,80 (95 %-KI: -1,24; -0,36) p=0,0004</p> | Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) | <p>Therapieende</p> <ul style="list-style-type: none"> - Physische Einschränkungen - Energie/Müdigkeit - Aufmerksamkeit/Konzentration - Gedächtnis - Sprache | Kein Zusatznutzen belegt |

| | | |
|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Andere kognitive Fähigkeiten - Depression - Angst - Kontrolle/Hilflosigkeit - Selbstwertgefühl - Soziale Interaktion - Soziale Aktivitäten - Stigma - Verhalten - Allgemeine Gesundheit - Lebensqualität - Gesamt-Lebensqualität | |
| Vineland-II Fragebogen | Erhaltungszeitraum (12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> - Kommunikation - Alltagsfähigkeiten - Soziale Fähigkeiten - Motorische Fähigkeiten - Adaptives Verhalten - Index für fehlangepasstes Verhalten | Kein Zusatznutzen belegt |
| Verträglichkeit | | |
| UE | Studienzeitraum (14 Wochen) RR=0,93 (95 %-KI: 0,84; 1,14) 91 % vs. 98 % | Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten |
| SUE | Studienzeitraum (14 Wochen) RR=1,21 (95 %-KI: 0,53; 2,76) 23 % vs. 17 % | Kein geringerer oder größerer Schaden belegt |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | Studienzeitraum (14 Wochen) RR=NA 0 % vs. 0 % | Kein geringerer oder größerer Schaden belegt |
| Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar bzw. anzugeben; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus. | | |

Mortalität

Für die Bewertung der Mortalität wurden die UE mit Todesfolge herangezogen. In keiner Behandlungsgruppe traten Todesfälle auf. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität

Die Morbidität wird in diesem Dossier anhand der konvulsiven Anfälle, des Status Epilepticus und des globalen Betreuer-Eindrucks bewertet. Letzterer ist insbesondere deshalb von erheblicher Relevanz, da für die betrachtete Patientenpopulation von Kindern mit schweren Behinderungen die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes darstellt. Eine Erhebung dieser Daten von den betroffenen Kindern ist in dieser Indikation nicht möglich.

In der Morbidität wird der zentrale Endpunkt, die Häufigkeit konvulsiver Anfälle, in zwei Operationalisierungen dargestellt. Zum einen zeigt sich in der Reduktion der Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 75 % ein signifikanter Vorteil zu Gunsten Epidyolex mit einem RR in der Behandlungsphase von 3,78 (95 %-KI [1,38; 10,40]). Damit ergibt sich mit den numerischen Vorteilen bei der Reduktion um mindestens 50 % ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Zudem ist die Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle dargestellt, bei der sich ein Vorteil zu Gunsten Epidyolex zeigt mit einem Hazard Ratio von 0,50 (95 %-KI [0,29; 0,86]). Hier ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für Epidyolex ableitbar. Für den Endpunkt der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ergibt sich damit in der Zusammenschau ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen auf Basis des beträchtlichen und des nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens in den beiden Operationalisierungen.

Für den Endpunkt Status Epilepticus zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist hier kein Zusatznutzen belegt.

Im globalen Betreuer-Eindruck des Gesundheitszustandes zeigt sich für den gesamten Studienzeitraum ein signifikanter und relevanter Vorteil zu Gunsten von Epidyolex mit einer SMD von -0,80 (95 %-KI [-1,24; -0,36]) und damit ein Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden explizit für die Epilepsie entwickelten und validierten Fragebögen QOLCE und Vineland-II erhoben. In keiner Domäne wurde ein Vorteil oder Nachteil von Epidyolex gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

In der Studie GWEP1424 war die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades unter Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant anders ($p = 0,2547$). Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 91 % mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 98 %. Das RR beträgt 0,93 (95 %-KI [0,84; 1,14]) im Vergleich zu Placebo.

In keinem Einzel-UE zeigte sich ein signifikantes relatives Risiko für den Vergleich von Epidyolex gegenüber Placebo. Die häufigsten UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Somnolenz (bei 34,0 % der Patienten gegenüber 20 % in der Placebogruppe;

p = 0,1152), Fieber (20 % gegenüber 22 %; p = 0,6662), verminderter Appetit (18 % gegenüber 15 %; p = 0,9032), Diarrhoe (16 % gegenüber 10 %; p = 0,3847), Status epilepticus (11 % gegenüber 12 %, p = 0,8040) und Ermüdung (9 % gegenüber 12 %; p = 0,5981). Andere UE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

SUE traten bei 23 % der Patienten mit Epidyolex und 17 % der Patienten mit Placebo auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p = 0,6574; RR=1,21 (95 %-KI: [0,53; 2,76])). Das häufigste SUE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 11 % der Patienten gegenüber 12 % in der Placebogruppe; p = 0,8040). Andere SUE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

Ein UE, das zum Therapieabbruch führte, trat weder bei den mit Epidyolex behandelten Patienten noch bei den Patienten mit Placebo auf.

Damit ist für die Verträglichkeitsendpunkte kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Kinder mit Dravet-Syndrom zeigen sich insgesamt ausschließlich signifikante Vorteile zu Gunsten von Epidyolex im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Epidyolex insbesondere auf Basis des beträchtlichen Zusatznutzens im Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle und unter Berücksichtigung der weiteren Endpunkte mit nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen insgesamt ein quantifizierbarer Zusatznutzen mit Ausmaß mindestens gering.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Indikation Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom gehört zu den schwersten Formen der Epilepsie des Menschen mit einer Mortalität von fast 20% bis zum 20. Lebensjahr. In der gesunden Bevölkerung stirbt in der gleichen Zeit lediglich etwa 1% der Bevölkerung. Ein Hauptfaktor ist der so genannte SUDEP (engl. sudden unexpected death in epilepsy), also der Tod in einem Krampfanfall.[1, 4] Aus der Prävalenz bzw. Inzidenz des Dravet-Syndroms lässt sich in Deutschland eine Betroffenenzahl von 1.500-3.000 Patienten ableiten.

Cannabidiol (Epidyolex)

Epidyolex ist ein hoch aufgereinigtes Extrakt der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) und ist das erste und einzige regulatorisch zugelassene pharmazeutische Cannabidiol (CBD). Es ist eine klare Flüssigkeit mit einer Konzentration von 100mg/ml und einer Reinheit von 98%.

Der antiepileptische Wirkmechanismus von Cannabidiol (CBD) ist nicht eindeutig geklärt. Präklinische Studien haben aber gezeigt, dass CBD eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanäle beeinflussen kann, dabei aber nicht die typischen Effekte auf Natriumkanäle aufweist wie bei einer Reihe von anderen antikonvulsiv wirkenden Medikamenten wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat oder Lamotrigin [5-9], die unter Umständen sogar Anfälle bei Patienten mit Dravet-Syndrom begünstigen können.[10]

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Epidyolex erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments

und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[11] Der Orphan Drug Status wurde am 15.10.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/14/1339 erteilt [12] und bei Zulassung bestätigt.[13]

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Patientenpopulationen

Epidyolex ist gemäß Fachinformation zugelassen in Kombination mit Clobazam zur Behandlung von Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom.[19]

Intervention

Die für die Nutzenbewertung relevante Therapie ist Epidyolex, ein hoch aufgereinigtes Extrakt der Canabispflanze (*Cannabis sativa* L.) und ist das erste und einzige regulatorisch zugelassene pharmazeutische Cannabidiol (CBD). Es ist eine klare Flüssigkeit mit einer Konzentration von 100mg/ml und einer Reinheit von 98%. Der Wirkmechanismus von Epidyolex ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Epidyolex gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Endpunkte und Studientypen

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen methodisch hochwertiger RCT betrachtet werden, wird der Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) gegenüber der Kontrollgruppe der relevanten Studie untersucht. Dazu wird die randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt), herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

| Kriterium | Einschlussgrund | Ausschlussgrund |
|-----------------------|--|--|
| Population | E1: Patienten mit Dravet-Syndrom (DS) | A1: Patienten ohne Dravet-Syndrom (DS) |
| Indikation | E2: Dravet-Syndrom (DS) | A2: Kein Dravet-Syndrom (DS) |
| Endpunkte | E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Reduktion der Anfallshäufigkeit) • Lebensqualität (z. B. S/CGIC) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) | A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können |
| Intervention | E4: Epidyolex (Cannabidiol) | A4: Kein Epidyolex (Cannabidiol) |
| Dosierung/Applikation | E5: Dosierung nach Fachinformation | A5: Keine Dosierung nach Fachinformation |

| | | |
|--|---|---|
| Publikationstyp | E6: Vollpublikationen | A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z.B. Reviews). |
| Studiendesign | E7: RCT | A7: keine RCT |
| Sprache | E8: Deutsch oder Englisch | A8: andere Sprache als Deutsch oder Englisch |
| Dublette | E9: Publikation mit Zusatz-information | A9: Publikation ohne Zusatzinformation |
| Studienstatus | E10: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen | A10: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen |
| Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie. | | |

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Epidyolex handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 01.08.2019. Gesucht wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche Ovid, sowie in der Cochrane-Library.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A detailliert beschrieben und dokumentiert. Für die Suche werden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Epidyolex in Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) verwendet. Es wurden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet.[20] Die Suchstrategie in den

Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche ist die Identifikation aller klinischen Studien mit Epidyolex, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die Suche in den Registern gilt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde am 01.08.2019 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für Epidyolex, wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Es folgte eine Selektion anhand des Volltextes. Diskrepanzen bei der Selektion wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien in einen Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Ergaben sich bei den Bewertungen der beiden Reviewer Unterschiede, so wurden diese Diskrepanzen durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für jede eingeschlossene Studie beurteilt und dabei wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben von G-BA und IQWiG systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung

stehenden Informationen aus den vollständigen Studienberichten und sofern vorhanden aus Publikationen. Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst (Anhang 4-F).

Für die Beurteilung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der oben im grauen Kasten aufgeführten Kriterien entweder als *hoch* oder *niedrig* eingestuft. Falls diese bereits als *hoch* eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ebenfalls als hoch klassifiziert. Ansonsten wurden die im grauen Kasten unter B aufgeführten endpunktübergreifenden Kriterien berücksichtigt.

Eine Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als *hoch* für einen Endpunkt führte nicht zum Ausschluss dieses Endpunkts aus der Nutzenbewertung, sondern beeinflusste generell nur die Sicherheit bzw. Fehlerhaftigkeit einer Aussage bzw. seiner daraus resultierenden Schlussfolgerungen. In diesem Fall wurden dann Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wird verstanden, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der Verzerrung in ihrer Grundaussage verändern.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Es wurden dazu die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wurden anhand der Vorgaben des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements beschrieben. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden jeweils dem Studienprotokoll entnommen und sind zusammen mit dem CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E zu finden.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt)

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte "in-Label Population" wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden in der Studie GWEP1424 erhoben und berichtet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Alter (Median, Minimum, Maximum; Anzahl und prozentualer Anteil nach Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre, 13 bis 18 Jahre))
- Geschlecht (Anzahl und prozentualer Anteil weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl und prozentualer Anteil weiß/kaukasisch, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, amerikanische(r) oder alaskische(r) Ureinwohner(in), andere)
- Land (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten in Australien, Israel, Niederlande, Polen, Spanien, USA)
- Körpergröße in cm (Median, Minimum, Maximum)
- Gewicht in kg (Median, Minimum, Maximum)
- Body-Mass-Index in kg/m^2 (Median, Minimum, Maximum)
- Anfalltypen während der Baseline-Periode (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten mit Anfällen folgender Typen: Tonisch, klonisch, tonisch-klonisch, atonisch,

myoklonisch, partiell (zählbar), partiell (andere), Absence, konvulsiver Status, nicht-konvulsiver Status)

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie GWEP1424 erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Weitere Endpunkte wurden zwar in der Studie erhoben, werden aber im Dossier nicht dargestellt, weil sie nicht als patientenrelevant eingestuft werden.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definiert den patientenrelevanten Effekt als „Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität“ (§ 3 Abs. 1).

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In den Studien traten keine UE mit Todesfolge auf, sodass keine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ möglich ist.

Patientenrelevanz: Das Überleben eines Patienten ist unbestritten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten.

Morbidität: Epileptische Anfälle

Operationalisierung: Die Häufigkeit und die Art von Anfällen im Verlauf der Behandlung wurden auf verschiedene Arten analysiert, um die unterschiedlichen Ausprägungen der Anfälle zu erfassen:

- Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Veränderung gegenüber Baseline (primärer Endpunkt der Studie GWEP1424)
- Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline
- Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (prozentuale Veränderung im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline)
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle (Zeit während der Behandlung, bis die Frequenz konvulsiver Anfälle wieder auf dem Baseline-Niveau war)

Patientenrelevanz: Das Dravet-Syndrom ist charakterisiert durch das häufige Auftreten epileptischer Anfälle. Die Anfälle treten typischerweise plötzlich und nicht vorhersehbar auf, oft mit Verlust des Bewusstseins für die Dauer des Anfalls. Die Häufigkeit und die Schwere der Anfälle kennzeichnet die Morbidität der Erkrankung; eine Verbesserung bezüglich der Häufigkeit und der Schwere der Anfälle ist daher ein herausragendes Therapieziel beim Dravet-Syndrom. Der G-BA hat im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26. Juni 2017 bestätigt, dass „Anfallshäufigkeit, Anfallstyp und Schweregrad“ ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in der vorliegenden Indikation ist.[15] Dabei korreliert die Häufigkeit und Schwere der Anfälle direkt mit dem Mortalitäts- also SUDEP (engl. sudden unexpected death in epilepsy) Risiko.[1, 4]

Morbidität: Status epilepticus

Operationalisierung: Veränderung der Zahl der Patienten mit konvulsiven und nicht-konvulsiven Status-epilepticus-Episoden im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum, jeweils im Vergleich zu Baseline.

Patientenrelevanz: Von „Status epilepticus“ spricht man, wenn bilateral eine tonisch-klonische Symptomatik länger als 5 Minuten anhält. Bei fokalen Anfällen mit und ohne Bewusstseinsstörung oder bei Absencen spricht man ab einer anhaltenden Anfallsdauer von 10 Minuten von einem Status epilepticus.[16] Ein solcher Status epilepticus stellt eine extreme Belastung dar und kann ein lebensbedrohliches Ereignis sein. Daher ist der Endpunkt „Status epilepticus“ – wie auch der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ – als patientenrelevanter Morbiditäts-Endpunkt beim Dravet-Syndrom einzustufen.

Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

Operationalisierung: Die Betreuungsperson schätzte die globale Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline auf einer 7-teiligen Skala ein (von 1 = „sehr stark verbessert“ bis 7 = „sehr stark verschlechtert“; 4 = „unverändert“). Dargestellt wird der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck.

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerFO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)

Operationalisierung: Der Fragebogen „Quality of Life in Childhood Epilepsy“ (QOLCE) wurde eigens entwickelt und validiert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren mit Epilepsie. Der Fragebogen besteht aus 77 Items in 5 Domänen (physische Funktion, emotionales Wohlbefinden, kognitive Funktion, soziale Funktion und Verhalten) mit insgesamt 16 Subskalen und wurde entwickelt auf Basis von Literaturrecherchen sowie Befragungen von betroffenen Kindern bzw. deren Eltern und medizinischem Personal.[17]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie dem Dravet-Syndrom, die durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items des Fragebogens QOLCE bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie gut ab. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie. Im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26. Juni 2017 hat der G-BA im Grundsatz bestätigt, dass die Reliabilität und Validität des Fragebogens nachgewiesen sind.[15]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)

Operationalisierung: Die Vineland-II-Skala zum adaptiven Verhalten ist ein standardisiertes Instrument, das in der klinischen Forschung umfangreich zur Bewertung der Gesamtleistung der adaptiven Funktionalität eingesetzt wird, auch bei Kindern aller Alters- und Entwicklungsstufen. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten.[18]

Patientenrelevanz: Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die beim Dravet-Syndrom relevant sind. Damit bildet das Instrument wesentliche Aspekte der Lebensqualität ab. Die Vineland-II-Skala ist auch für pädiatrische Patienten mit Epilepsie etabliert und zeichnet sich aus durch eine gute Reliabilität (z.B. Test-Retest-, Interrater-Reliabilität), interne Konsistenz, Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität. Dies hat auch der G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26. Juni 2017 bestätigt.[15]

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung: Die Verträglichkeit wird im vorliegenden Nutzendossier anhand folgender Endpunkte dargestellt:

- Jegliche UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 17.0. Alle UE und SUE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt.

Patientenrelevanz: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.[14]

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1424), so dass keine Meta-Analyse möglich ist.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Nutzendossier werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Nutzendossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt und dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|--------------|---|
| GWEP1332 Teil A (auch GWPCARE1 genannt) | ja | ja | Abgeschlossen 34 Patienten | 14 Wochen | <ol style="list-style-type: none"> 1. Epidyolex 5 mg/kg/Tag; 2. Epidyolex 10 mg/kg/Tag 3. Epidyolex 20 mg/kg/Tag; 4. Placebo |
| GWEP1332 Teil B (auch GWPCARE1 genannt) | ja | ja | Abgeschlossen 34 Patienten | 14 Wochen | <ol style="list-style-type: none"> 1. Epidyolex 20 mg/kg/Tag; 2. Placebo |
| GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt) | ja | ja | Abgeschlossen | 14 Wochen | <ol style="list-style-type: none"> 1. Epidyolex 10 mg/kg/Tag; 2. Epidyolex 20 mg/kg/Tag; 3. Placebo |
| GWEP1415 (auch GWPCARE5 genannt) | nein | ja | laufend | 3 Jahre | <ol style="list-style-type: none"> 1. Epidyolex bei Dravet-Syndrom (Extension der Studien GWEP1332 (Teile A und B) und GWEP1424, gepoolte Arme der genannten Studien); 2. Epidyolex bei Lennox-Gastaut-Syndrom (Extension der Studien GWEP1423 und GWEP1414, gepoolte Arme der genannten Studien) |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-4 geben den Stand zum 02.08.2019 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|--|
| GWEP1332 Teil A (auch GWPCARE1 genannt) | A7: Dosisfindungsstudie; patientenrelevante Endpunkte in Teil B der Studie |
| GWEP1332 Teil B (auch GWPCARE1 genannt) | A5: Keine Dosierung nach Fachinformation |
| GWEP1415 (auch GWPCARE5 genannt) | A7: Keine RCT, einarmig; A10: nicht abgeschlossen |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 01.08.2019 nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Epidyolex (bzw. auch „Epidiolex“ oder „Cannabidiol“ oder „GWP42003-P“) erzielte insgesamt 176 Treffer (siehe Abbildung unten). Nach Ausschluss der Duplikate (n=53) wurden die verbleibenden 123 Publikationen auf Grundlage des Titels und Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien

gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Für die verbleibenden 13 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 13 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (siehe auch Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche keine für die Indikation Dravet-Syndrom relevante Publikation.

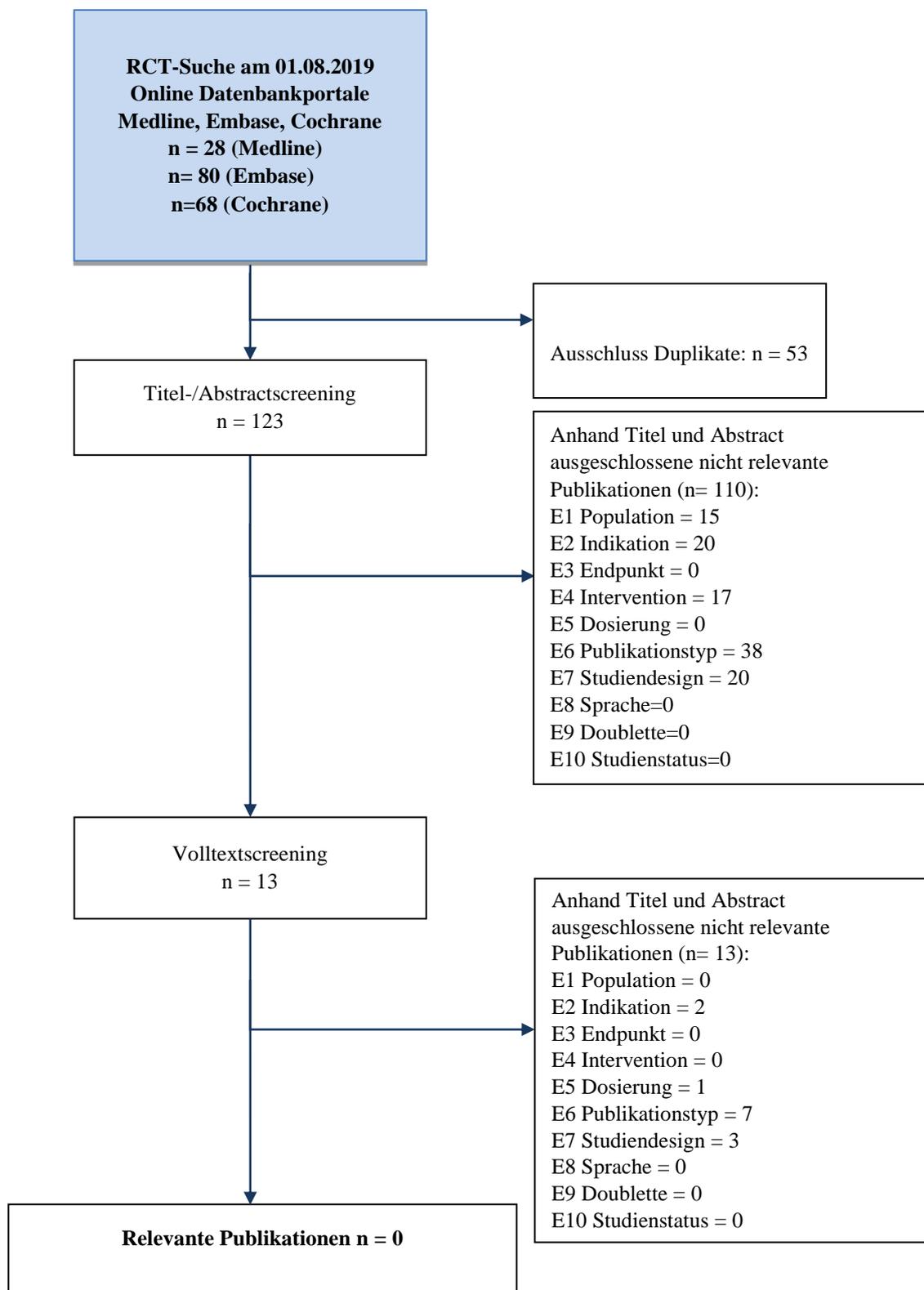


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|---|--|---|---|
| GWEP1424 (auch GWPCARE 2 genannt) | clinicaltrials.gov [21] EU Clinical Trials Register [22] WHO ICTRP [23] | ja | nein | abgeschlossen |

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 02.08.2019 wieder.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|---|----------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| GWEP 1424 | ja | ja | nein | Ja [24] | Ja [21-23] | nein |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> | | | | | | |

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-----------------------|--|--|--|--|---|---|
| GWEP1424 ^a | Doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3. | Kinder und Jugendliche (Alter 2 – 18 Jahre) mit Dravet-Syndrom. Keine vollständige Kontrolle der Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika, Einnahme von mind. 1 Antiepileptikum. Stabil eingestellte Medikation für Epilepsie für 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Periode), Beibehaltung während der Studie. ≥ 4 konvulsive Anfälle in den ersten 28 Tagen der Baseline-Periode. | <ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex (GWP420 03-P) 10 mg/kg/Tag (N = 66^a) • Epidyolex (GWP420 03-P) 20 mg/kg/Tag (N = 67) • Placebo (N = 65) | Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline-Periode Behandlung für 14 Wochen Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis | USA (23 Zentren), Spanien (7 Zentren), Polen (3 Zentren), Australien (2 Zentren), Israel (1 Zentrum) Niederlande (2 Zentren) April 2015 – April 2018 | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle • Dauer der Anfälle • Anwendung von Notfallmedikation • Epilepsiebedingte Hospitalisierungen • Status-epilepticus-Episoden • Unterbrechung des Schlafes • Schläfrigkeit am Tag • Lebensqualität |

- Menstruationszyklen (bei weiblichen Probanden)
- Wachstum und Entwicklung
- Untersuchung des Verhaltens
- Sicherheit

(a) Insgesamt wurden 67 Patienten in die Gruppe 10mg/kg/Tag randomisiert. Ein Patient in der Gruppe 10mg/kg/Tag wurde fälschlicherweise randomisiert und nicht behandelt. Dieser Patient wurde für alle Analysen zum Studienreport und zum Dossier ausgeschlossen.

Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1424 [24]

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Epidyolex | Placebo | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|---|---|---|
| GWEP1424 ^a | Epidyolex (GWP42003-P), 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag, zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/mL) für 14 Wochen. Titration über die ersten 10 Tage, danach Erhaltungszeitraum. | Placebo gleiches Anwendungsschema wie in der Epidyolex-Gruppe | Stabil eingestellte Antiepileptika für 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Periode), Fortsetzung der Anwendung dieser Antiepileptika über den Zeitraum der Studienmedikation. Nach Ende der Studienmedikation schrittweise Reduktion der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag) |
| Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1424 [24] | | | |

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte "in-Label Population" wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - in-Label Population (Sicherheitspopulation)

| | GWEP1424 | | |
|---|---|--|--|
| | Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag | Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag | Placebo |
| N | 44 | 41 | 41 |
| Alter in Jahren Median (Min. – Max.) | 8,2 (2,8 – 17,7) | 10,3 (2,6 – 18,5) | 8,9 (2,2 – 18,1) |
| Altersgruppe n (%) | 2 – 5 Jahre: 13 (29,6) 6 – 12 Jahre: 23 (52,3) 13 – 18 Jahre: 8 (18,2) | 2 – 5 Jahre: 10 (24,4) 6 – 12 Jahre: 22 (53,7) 13 – 18 Jahre: 9 (22,0) | 2 – 5 Jahre: 13 (31,7) 6 – 12 Jahre: 16 (39,0) 13 – 18 Jahre: 12 (29,3) |
| Geschlecht n (%) | Weiblich: 22 (50,0) Männlich: 22 (50,0) | Weiblich: 17 (41,5) Männlich: 24 (58,5) | Weiblich: 22 (53,7) Männlich: 19 (46,3) |
| Ethnische Zugehörigkeit n (%) | Weiß/kaukasisch: 36 (81,8) Schwarz/ afroamerikanisch: 1 (2,3) Asiatisch: 0 (0) Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in): 0 (0) Andere: 7 (15,9) | Weiß/kaukasisch: 38 (92,7) Schwarz/ afroamerikanisch: 0 (0) Asiatisch: 1 (2,4) Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in): 0 (0) Andere: 2 (4,9) | Weiß/kaukasisch: 34 (82,9) Schwarz/ afroamerikanisch: 2 (4,9) Asiatisch: 3 (7,3) Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in): 1 (2,4) Andere: 1 (2,4) |
| Land n (%) | Australien: 6 (13,6) Israel: 0 (0) Niederlande: 7 (15,9) Polen: 1 (2,3) Spanien: 9 (20,5) USA: 21 (47,7) | Australien: 3 (7,3) Israel: 0 (0) Niederlande: 4 (9,8) Polen: 7 (17,1) Spanien: 5 (12,2) USA: 22 (53,7) | Australien: 1 (2,4) Israel: 2 (4,9) Niederlande: 4 (9,8) Polen: 3 (7,3) Spanien: 8 (19,5) USA: 23 (56,1) |
| Körpergröße in cm Median (Min. – Max.) | 121,9 (93,5 – 171,0) | 133,0 (96,8 – 174,5) | 129,5 (90,0 – 173,5) |
| Gewicht in kg Median (Min. – Max.) | 26,3 (15,7 – 88,9) | 32,9 (14,0 – 133,8) | 27,2 (14,0 – 70,0) |
| Body-Mass-Index in kg/m² Median (Min. – Max.) | 17,0 (13,3 – 32,7) | 17,8 (13,9 – 43,9) | 17,7 (13,0 – 29,4) |

| | GWEP1424 | | |
|---|--|---|---|
| | Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag | Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag | Placebo |
| Anfallstypen während der Screening-Periode^a n (%) | Tonisch: 9 (20,5) Klonisch: 5 (11,4) Generalisiert tonisch-clonisch 34 (77,3) Sekundär generalisiert tonisch-clonisch 8 (18,2) Atonisch: 4 (9,1) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar 1 (2,3) Myoklonisch: 22 (50,0) Hemiclonisch 11 (25,0) Komplex partiell: 18 (40,9) Absence: 18 (40,9) Konvulsive Status (> 30 min): 3 (6,8) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 4 (9,1) Andere 0 (0) | Tonisch: 11 (26,8) Klonisch: 2 (4,9) Generalisiert tonisch-clonisch 30 (73,2) Sekundär generalisiert tonisch-clonisch 6 (14,6) Atonisch: 7 (17,1) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar 0 (0) Myoklonisch: 22 (53,7) Hemiclonisch 9 (22,0) Komplex partiell: 15 (36,6) Absence: 21 (51,2) Konvulsive Status (> 30 min): 9 (22,0) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 2 (4,9) Andere 2 (4,9) | Tonisch: 11 (26,8) Klonisch: 7 (17,1) Generalisiert tonisch-clonisch 35 (85,4) Sekundär generalisiert tonisch-clonisch 9 (22,0) Atonisch: 8 (19,5) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar 2 (4,9) Myoklonisch: 23 (56,1) Hemiclonisch 4 (9,8) Komplex partiell: 20 (48,8) Absence: 13 (31,7) Konvulsive Status (> 30 min): 8 (19,5) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 3 (7,3) Andere 3 (7,3) |
| a: Mehrfachnennungen möglich. Quelle: Analyse der in-Label Population GWEP1424 | | | |

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)

| | GWEP1424 | | |
|---|---|--|--|
| | Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag | Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag | Placebo |
| N | 64 | 69 | 65 |
| Alter in Jahren Median (Min. – Max.) | 8,2 (2,3 – 17,7) | 10,0 (2,2 – 18,9) | 9,1 (2,2 – 18,1) |
| Altersgruppe n (%) | 2 – 5 Jahre: 18 (28,1) 6 – 12 Jahre: 31 (48,4) 13 – 18 Jahre: 15 (23,4) | 2 – 5 Jahre: 21 (30,4) 6 – 12 Jahre: 31 (44,9) 13 – 18 Jahre: 17 (24,6) | 2 – 5 Jahre: 18 (27,7) 6 – 12 Jahre: 28 (43,1) 13 – 18 Jahre: 19 (29,2) |
| Geschlecht n (%) | Weiblich: 38 (59,4) Männlich: 26 (40,6) | Weiblich: 32 (46,4) Männlich: 37 (53,6) | Weiblich: 34 (52,3) Männlich: 31 (47,7) |
| Ethnische Zugehörigkeit n (%) | Weiß/kaukasisch: 55 (85,9) Schwarz/ afroamerikanisch: 1 (1,6) Asiatisch: 0 (0) Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in): 0 (0) Andere: 8 (12,5) | Weiß/kaukasisch: 66 (95,7) Schwarz/ afroamerikanisch: 0 (0) Asiatisch: 1 (1,4) Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in): 0 (0) Andere: 2 (2,9) | Weiß/kaukasisch: 55 (84,6) Schwarz/ afroamerikanisch: 4 (6,2) Asiatisch: 4 (6,2) Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in): 1 (1,5) Andere: 1 (1,5) |
| Land n (%) | Australien: 6 (9,4) Israel: 0 (0) Niederlande: 9 (14,1) Polen: 8 (12,5) Spanien: 12 (18,8) USA: 29 (45,3) | Australien: 4 (5,8) Israel: 1 (1,4) Niederlande: 7 (10,1) Polen: 11 (15,9) Spanien: 14 (20,3) USA: 32 (46,4) | Australien: 3 (4,6) Israel: 2 (3,1) Niederlande: 9 (13,9) Polen: 6 (9,2) Spanien: 13 (20,0) USA: 32 (49,2) |
| Körpergröße in cm Median (Min. – Max.) | 125,3 (90,0 – 171,0) | 131,0 (90,0 – 174,5) | 131,0 (90,0 – 173,5) |
| Gewicht in kg Median (Min. – Max.) | 26,8 (14,0 – 88,9) | 31,5 (11,8 – 133,8) | 28,6 (14,0 – 70,0) |
| Body-Mass-Index in kg/m² Median (Min. – Max.) | 16,7 (13,3 – 32,7) | 17,7 (13,9 – 43,9) | 17,9 (13,0 – 31,2) |

| | GWEP1424 | | |
|--|---|--|--|
| | Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag | Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag | Placebo |
| Anfallstypen während der Screening-Periode^a n (%) | Tonisch: 15 (23,1) Klonisch: 5 (7,7) Generalisiert tonisch-clonisch 47 (72,3) Sekundär generalisiert tonisch-clonisch 12 (18,5) Atonisch: 5 (7,7) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar 2 ^b (3,1) Myoklonisch: 28 ^b (43,1) Hemiclonisch 17 (26,2) Komplex partiell: 26 ^b (40,0) Absence: 27 (41,5) Konvulsive Status (> 30 min): 9 (13,9) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 4 (6,2) Andere 0 (0) | Tonisch: 19 (27,5) Klonisch: 7 (10,1) Generalisiert tonisch-clonisch 49 (71,1) Sekundär generalisiert tonisch-clonisch 15 (21,7) Atonisch: 12 (17,4) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar 0 (0) Myoklonisch: 36 (52,2) Hemiclonisch 12 (17,4) Komplex partiell: 29 (42,0) Absence: 33 (47,8) Konvulsive Status (> 30 min): 14 (20,3) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 5 (7,3) Andere 3 (4,4) | Tonisch: 21 (32,3) Klonisch: 13 (20,0) Generalisiert tonisch-clonisch 54 (83,1) Sekundär generalisiert tonisch-clonisch 10 (15,4) Atonisch: 12 (18,5) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar 4 (6,2) Myoklonisch: 37 (56,9) Hemiclonisch 8 (12,3) Komplex partiell: 26 (40,0) Absence: 23 (35,4) Konvulsive Status (> 30 min): 15 (23,1) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 3 (4,6) Andere 4 (6,2) |
| a: Mehrfachnennungen möglich. b: Im Vergleich zum CSR wurde jeweils ein Patient mehr mit dem Anfallstyp berichtet. Die Abweichungen im Vergleich zum CSR beruhen auf Datenbankkorrekturen nach Datenbankschluss. Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1424 [24] | | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Nutzenbewertung von Epidyolex wird die Studie GWEP1424 herangezogen. Im Folgenden wird diese Studie zusammenfassend beschrieben, im Hinblick auf Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevante Endpunkte, statistische Methoden, Patientencharakteristika und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte "in-Label Population" wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

GWEP1424:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 in Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie GWEP1424 wurde in insgesamt 38 Studienzentren in 6 Ländern durchgeführt (USA (23 Zentren), Spanien (7 Zentren), Polen (3 Zentren), Australien (2 Zentren), Israel (1 Zentrum) Niederlande (2 Zentren). In die Analysen eingeschlossen wurden insgesamt 198 Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren mit Dravet-Syndrom, die mindestens ein Antiepileptikum einnahmen und bei denen die Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Es wurden 285 Patienten gescreent und davon 199 Patienten in die Studie eingeschlossen; für diese Patienten wurden zunächst innerhalb einer vierwöchigen „Baseline-Periode“ Informationen zu Art und Häufigkeit der Anfälle sowie zu den eingesetzten Antiepileptika dokumentiert. Die Dosierung der Antiepileptika wurde stabil eingestellt und musste über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten werden. Im Anschluss an die „Baseline-Periode“ wurden 199 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex oder dem entsprechenden Placebo zugeteilt (Epidyolex [GWP42003-P] 10 mg/kg/Tag: 67 Patienten; Epidyolex 20 mg/kg/Tag: 67 Patienten; Placebo: 65 Patienten), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre; 6 – 12 Jahre; 13 – 18 Jahre). Ein Patient in der Gruppe 10mg/kg/Tag wurde fälschlicherweise randomisiert und für alle Analysen ausgeschlossen. Für die Nutzenbewertung wird nur die Gruppe mit der zulassungskonformen Epidyolex-Dosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen und mit der Placebogruppe verglichen.

Die Patienten wurden für 14 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Epidyolex (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) oder Placebo behandelt, jeweils zusätzlich zur eingestellten Therapie mit Antiepileptika. Die Studienmedikation wurde zweimal täglich oral verabreicht. Der Behandlungszeitraum umfasste zunächst 10 Tage zur Titration, gefolgt von einem Erhaltungszeitraum mit der Zieldosis. Im Anschluss an die Studienbehandlung wurde die Dosis schrittweise über 10 Tage hinweg reduziert (um 10 % pro Tag), oder die Patienten führten die Behandlung mit Epidyolex (GWP42003-P) im Rahmen einer offenen, einarmigen Fortsetzungsstudie mit separatem Protokoll (GWEP1415) fort.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle während der Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Periode. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die Zahl der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% während der Behandlung im Vergleich zur Baseline-Periode, die Veränderung der Häufigkeit der Anfälle je nach Anfallstyp, die Veränderung der Patientenzahl mit Status epilepticus gegenüber der Baseline-Periode, die Verwendung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte

Hospitalisierungen, Schlafstörungen, Lebensqualität, Verhalten (Vineland-II) und der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (Global Impression of Change/CGIC). Zudem wurde die Verträglichkeit der Behandlung bestimmt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität: Epileptische Anfälle
 - Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Verschlechterung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle
 - Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse

Statistische Methoden

Der Morbiditätsendpunkt „Epileptische Anfälle“ wurde auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population wie folgt analysiert: Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit mittels des Wilcoxon-Rangsummentests und Rang-ANCOVA (Rang-basierte Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate und mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe), die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Häufigkeit konvulsiver Anfälle mittels eines Log-Rank-Tests, der Anteil der Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle) und der Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test bewertet.

Die Morbiditätsendpunkte „Status-epilepticus“-Episoden (konvulsive und nicht-konvulsive) und der „globale Betreuer-Eindruck der Veränderung“ (CGIC) wurden mittels mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test ausgewertet (ITT-Population).

Die Auswertung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)“ und „Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“ erfolgte mittels der Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g (ITT-Population).

Die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte wurden mittels roher Inzidenzraten deskriptiv dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. (Datenbasis: Sicherheits-Analyseset, d. h. alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhielten).

Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Adjustierungen erfolgten nicht. Die statistischen Auswertungen waren *a priori* in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie GWEP1424 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit Dravet-Syndrom entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Epidyolex behandelt wird. Die Studienpopulation umfasste Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren, entsprechend der vornehmlichen Relevanz des Dravet-Syndroms in der Pädiatrie. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation.[19]

Die Studie wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien, Israel und den Niederlanden durchgeführt. Auch wenn keine Studienzentren aus Deutschland teilnahmen, sind wesentliche demographische Kriterien des deutschen Versorgungskontextes erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethischen Gruppe der Kaukasier an.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte "in-Label Population" wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet. Die gesamte Studienpopulation wird teilweise ergänzend dargestellt. Die Baseline-Charakteristika zeigen keine relevanten Unterschiede zwischen der gesamten Studienpopulation und der in-Label Population. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist somit auch für die in-Label Population gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|----------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| GWEP1424 | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GWEP1424:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 (Epidyolex [GWP42003-P] 10 mg/kg/Tag; Epidyolex 20 mg/kg/Tag; Placebo), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre), mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (Interactive Voice Response System, IVRS). Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie GWEP1424 wird daher als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität | Morbidität | Morbidität |
|--------------------------|---|------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Gesamtüberleben | Epileptische Anfälle | Status epilepticus | Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung |
| GWEP1424 | ja ^a | ja | ja | ja |
| Studie | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse | |
| | Lebensqualität in kindlicher Epilepsie | Vineland-II | Unerwünschte Ereignisse | |
| GWEP1424 | ja | ja | ja | |
| a: Als UE mit Todesfolge | | | | |

4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“

| Studie | Operationalisierung |
|----------|--|
| GWEP1424 | Das Gesamtüberleben wurde anhand der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge im gesamten Studienzeitraum bestimmt. Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenbasis: Sicherheits-Analyseset der in-Label Population |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| GWEP1424 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1424 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|----------|--|
| GWEP1424 | Es traten keine Todesfälle auf. |

In der Studie GWEP1424 traten keine Todesfälle auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1424), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Morbidity: Epileptische Anfälle“

| Studie | Operationalisierung |
|----------|--|
| GWEP1424 | <p>Das Auftreten von Anfällen wurde in der Studie jeweils über ein interaktives sprachbasiertes System (interactive voice response system, IVRS) berichtet.</p> <p><u>Häufigkeit konvulsiver Anfälle:</u></p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline für den gesamten Behandlungszeitraum bestimmt. Der gesamte Behandlungszeitraum umfasste den Titrations- und den Erhaltungszeitraum.</p> <p>Eine Gauß'sche Normalverteilung kann nicht angenommen werden. Deshalb basiert die Auswertung auf nicht-parametrischen Methoden. Dargestellt wird die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Die Auswertung erfolgt mittels Wilcoxon-Rangsummentest und Rang-ANCOVA (Rang-basierte Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate und mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe).</p> <p><u>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle:</u></p> <p>Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% wurden in einem binären Analyseansatz als Responder betrachtet. Für jede Behandlungsgruppe wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit der entsprechenden Antwort für den gesamten Behandlungszeitraum einschließlich Titrationszeitraum sowie für den Erhaltungszeitraum bestimmt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p><u>Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle:</u></p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline für den Behandlungszeitraum einschließlich Titrationszeitraum sowie für den Erhaltungszeitraum berechnet.</p> <p>Eine Gauß'sche Normalverteilung kann nicht angenommen werden. Deshalb basiert die Auswertung auf nicht-parametrischen Methoden. Dargestellt wird die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %-KI. Die Auswertung erfolgt mittels Wilcoxon-Rangsummentest und Rang-ANCOVA (Rang-basierte Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate und mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe).</p> <p><u>Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle:</u></p> <p>Die Zeit bis zur Baseline-Frequenz wurde definiert als Anzahl der im IVRS berichteten Tage seit Tag 1, die es dauerte, bis die kumulative Anzahl konvulsiver Anfälle größer oder genauso groß war wie die Anzahl der Anfälle in 28 Tagen der Baseline-Periode. Eine längere Zeit stellt ein besseres Ergebnis dar. Für jede Behandlungsgruppe wurde die Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle für den Behandlungszeitraum und für den Erhaltungszeitraum separat berechnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Log-Rank-Test, angegeben wird die Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI.</p> <p>Datenbasis jeweils: in-Label Population nach dem ITT Prinzip.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| GWEP1424 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1424 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Anfälle“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1 Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit negativ binomial Modell“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | Placebo | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo |
|------------------------|---------|------------------------------------|
|------------------------|---------|------------------------------------|

| N | Verhältnis Behandlung / Baseline [95%-KI] | Prozentuale Reduktion [95%-KI] | N | Verhältnis Behandlung / Baseline [95%-KI] | Prozentuale Reduktion [95%-KI] | Verhältnis neg. bin. Modell [95%-KI] p | Verhältnis proz. Red. [95%-KI] |
|--|--|--------------------------------------|----|--|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 0,39 [0,31; 0,50] | 61% [50%; 69%] | 41 | 0,62 [0,49; 0,80] | 38% [20%; 51%] | 0,63 [0,44; 0,88] 0,0083 | 37% [12%; 56%] |
| Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 0,38 [0,30; 0,49] | 62% [51%; 70%] | 41 | 0,61 [0,47; 0,79] | 39% [21%; 53%] | 0,62 [0,43; 0,89] 0,0106 | 38% [11%; 57%] |
| KI = Konfidenzintervall neg. bin. Modell = Negativ-binomial Modell mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset. | | | | | | | |

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit negativ binomial Modell“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|--|--------------------------------------|---------|--|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| N | Verhältnis Behandlung / Baseline [95%-KI] | Prozentuale Reduktion [95%-KI] | N | Verhältnis Behandlung / Baseline [95%-KI] | Prozentuale Reduktion [95%-KI] | Verhältnis neg. bin. Modell [95%-KI] p | Verhältnis proz. Red. [95%-KI] |
| Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 0,51 [0,42; 0,62] | 49% [38%; 58%] | 65 | 0,73 [0,60; 0,89] | 27% [11%; 40%] | 0,70 [0,53; 0,92] 0,0112 | 30% [8%; 47%] |
| Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 0,51 [0,41; 0,62] | 49% [38%; 59%] | 65 | 0,71 [0,59; 0,87] | 29% [13%; 41%] | 0,71 [0,53; 0,94] 0,0184 | 29% [6%; 47%] |
| KI = Konfidenzintervall neg. bin. Modell = Negativ-binomial Modell mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset. Primäranalyse siehe CSR. | | | | | | | |

Im Behandlungszeitraum zeigte sich eine prozentuale Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 61% in der Epidyolex-Gruppe und um 38% in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion lag bei 37% (95%-KI [12%; 56%]) und war signifikant zu Gunsten von Epidyolex (p = 0,0083).

Im Erhaltungszeitraum zeigte sich eine prozentuale Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 62% in der Epidyolex-Gruppe und um 39% in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion lag bei 38% (95%-KI [11%; 57%]) und war signifikant zu Gunsten von Epidyolex (p = 0,0106).

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | |
|---|-------------------------------|---|---------|-------------------------------|---|--|-------------------|-----------------|
| N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann | p (Wilcoxon-Test) | p (Rang-ANCOVA) |
| Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Behandlungszeitraum | | | | | | | | |
| 45 | 13,1 (6,0; 31,2) | -58,1 (-81,8; -14,7) | 41 | 17,7 (6,0; 45,2) | -33,3 (-64,7; -4,2) | -18,55 [-34,15; 0,72] | 0,0560 | 0,0520 |
| Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Erhaltungszeitraum | | | | | | | | |
| 45 | 13,1 (6,0; 31,2) | -59,4 (-83,3; -23,1) | 41 | 17,7 (6,0; 45,2) | -34,9 (-60,8; -4,8) | -17,80 [-34,66; 1,06] | 0,0618 | 0,0533 |
| IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe | | | | | | | | |

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | |
|---|-------------------------------|---|---------|-------------------------------|---|--|-------------------|-----------------|
| N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann | p (Wilcoxon-Test) | p (Rang-ANCOVA) |
| Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Behandlungszeitraum | | | | | | | | |
| 66 | 13,5 (6,0; 31,2) | -41,2 (-81,0; -3,0) | 65 | 16,6 (7,0; 51,1) | -24,5 (-51,9; 4,6) | -15,74 [-31,27; 3,68] | 0,1051 | 0,1252 |
| Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Erhaltungszeitraum | | | | | | | | |
| 66 | 13,5 (6,0; 31,2) | -37,8 (-81,3; -8,3) | 65 | 16,6 (7,0; 51,1) | -25,8 (-52,4; 1,2) | -13,77 [-31,11; 3,25] | 0,1017 | 0,1135 |
| IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe | | | | | | | | |

In der sekundären Analyse verringerte (verbesserte) sich im Behandlungszeitraum die Häufigkeit konvulsiver Anfälle bei mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten im Median um 58,1 % gegenüber Baseline, bei mit Placebo behandelten Patienten um 33,3 %. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt -18,55 (95 %-KI: [-34,15; 0,72])

zugunsten von Epidyolex im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant (p nach Rang-ANCOVA: 0,0520).

Im Erhaltungszeitraum war die prozentuale Verbesserung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle mit Epidyolex ebenfalls nicht statistisch signifikant stärker als mit Placebo (59,4 % mit Epidyolex gegenüber 34,9 % mit Placebo; Median-Differenz nach Hodges-Lehmann -17,80; 95 %-KI: [-34,66; 1,06]; p nach Rang-ANCOVA: 0,0533).

4.3.1.3.1.2 Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 25 (55,6) | 41 | 15 (36,6) | 2,40 [0,97; 5,93] | 1,51 [0,95; 2,42] | 0,20 [0,00; 0,41] | 0,0599 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 24 (53,3) | 41 | 14 (34,1) | 2,47 [1,00; 6,11] | 1,58 [0,95; 2,61] | 0,22 [0,01; 0,42] | 0,0518 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 16 (35,6) | 41 | 4 (9,8) | 5,50 [1,62; 18,63] | 3,78 [1,38; 10,40] | 0,26 [0,10; 0,43] | 0,0042 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 15 (33,3) | 41 | 7 (17,1) | 2,62 [0,91; 7,54] | 1,86 [0,85; 4,09] | 0,19 [0,03; 0,36] | 0,0749 |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests | | | | | | | |

Tabelle 4-24: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$ - Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 31 (68,9) | 41 | 24 (58,5) | 1,58 [0,64; 3,93] | 1,09 [0,78; 1,51] | 0,08 [-0,13; 0,28] | 0,3325 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$ - Erhaltungszeitraum | | | | | | | |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| 45 | 32 (71,1) | 41 | 24 (58,5) | 1,79 [0,72; 4,50] | 1,14 [0,81; 1,59] | 0,10 [-0,10; 0,31] | 0,2179 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 2 (4,4) | 41 | 1 (2,4) | 2,03 [0,17; 23,80] | 1,98 [0,18; 21,43] | 0,02 [-0,06; 0,10] ^a | 0,5747 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100% - Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 45 | 2 (4,4) | 41 | 1 (2,4) | 2,03 [0,17; 23,80] | 1,98 [0,18; 21,43] | 0,02 [-0,06; 0,10] ^a | 0,5747 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests | | | | | | | |

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 29 (43,9) | 65 | 17 (26,1) | 2,28 [1,07; 4,86] | 1,57 [0,97; 2,56] | 0,19 [0,03; 0,34] | 0,0332 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 28 (42,4) | 65 | 17 (26,1) | 2,15 [1,01; 4,57] | 1,50 [0,91; 2,47] | 0,19 [0,03; 0,34] | 0,0482 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 20 (30,3) | 65 | 4 (6,2) | 6,68 [2,13; 20,96] | 4,91 [1,77; 13,59] | 0,24 [0,12; 0,37] | 0,0004 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 19 (28,8) | 65 | 8 (12,3) | 2,94 [1,16; 7,45] | 2,16 [1,02; 4,59] | 0,19 [0,07; 0,31] | 0,0212 |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests | | | | | | | |

Tabelle 4-26: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 25 % - Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 37 (56,1) | 65 | 32 (49,2) | 1,29 [0,64; 2,59] | 1,05 [0,76; 1,46] | 0,05 [-0,11; 0,22] | 0,4834 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 25 % - Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 39 (59,1) | 65 | 33 (50,8) | 1,37 [0,68; 2,79] | 1,07 [0,79; 1,45] | 0,07 [-0,10; 0,23] | 0,3846 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 2 (3,0) | 65 | 1 (1,5) | 2,05 [0,18; 23,31] | 2,01 [0,19; 21,74] | 0,01 [-0,04; 0,07] ^a | 0,5600 |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Erhaltungszeitraum | | | | | | | |
| 66 | 2 (3,0) | 65 | 1 (1,5) | 2,05 [0,18; 23,31] | 2,01 [0,19; 21,74] | 0,01 [-0,04; 0,07] ^a | 0,5600 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests | | | | | | | |

Im Behandlungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 % gegenüber Baseline in der mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Gruppe mit 55,6 % größer als in der mit Placebo behandelten Gruppe (36,6 %). Die Odds-Ratio (OR) beträgt 2,40 (95 %-KI: [0,97; 5,93]), das relative Risiko (RR) 1,51 (95 %-KI: [0,95; 2,42], $p=0,0599$) zugunsten von Epidyolex. In der Gesamtpopulation zeigt sich mit einem weniger hohen RR ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu Gunsten von Epidyolex ($p = 0,0332$), so dass davon auszugehen ist, dass die Signifikanz nur aufgrund der nicht ausreichenden Power in der in-Label Population verfehlt wurde.

Im Erhaltungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 % gegenüber Baseline ebenfalls mit Epidyolex (53,3 %) größer als mit Placebo (34,1 %), mit einer OR von 2,47 (95 %-KI: [1,00; 6,11]) und einem RR von 1,58 (95 %-KI: [0,95; 2,61], $p=0,0518$). In der Gesamtpopulation zeigt sich mit einem weniger hohen RR ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu Gunsten von Epidyolex ($p = 0,0482$), so dass davon auszugehen ist, dass die Signifikanz nur aufgrund der nicht ausreichenden Power in der in-Label Population verfehlt wurde.

Auch für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 % gegenüber Baseline ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo, sowohl im Behandlungszeitraum, mit einer OR von 5,50 (95 %-KI: [1,62; 7,54]) und einem RR von 3,78 (95 %-KI: [1,38; 10,40], $p = 0,0042$) und einem numerischen

Vorteil im Erhaltungszeitraum mit einer OR von 2,62 (95 %-KI: [0,91; 7,54]) und einem RR von 1,86 (95 %-KI: [0,85; 4,09], $p = 0,0749$).

In den ergänzenden Analysen bezüglich einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$ sowie um 100 % zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex.

4.3.1.3.1.2.3 Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | |
|--|-------------------------------|---|---------|-------------------------------|---|--|-------------------|-----------------|
| N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann | p (Wilcoxon-Test) | p (Rang-ANCOVA) |
| Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum | | | | | | | | |
| 34 | 9,7 (6,0; 82,0) | -78,8 (-95,2; -34,1) | 32 | 23,0 (1,9; 143,4) | -59,3 (-67,4; -11,3) | -21,72 [-37,42; 0,47] | 0,0823 | 0,0798 |
| Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum | | | | | | | | |
| 34 | 9,7 (6,0; 82,0) | -85,8 (-100,0; -34,9) | 32 | 23,0 (1,9; 143,4) | -60,0 (-80,5; -24,0) | -19,78 [-36,20; 0,00] | 0,0448 | 0,0427 |
| IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall | | | | | | | | |
| Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe | | | | | | | | |

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | |
|---|-------------------------------|---|---------|-------------------------------|---|--|-------------------|-----------------|
| N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann | p (Wilcoxon-Test) | p (Rang-ANCOVA) |
| Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum | | | | | | | | |
| 50 | 17,8 (6,0; 137,0) | -66,2 (-95,1; -26,2) | 51 | 27,0 (3,0; 145,3) | -42,4 (-67,5; 10,7) | -21,37 [-39,10; 0,00] | 0,0358 | 0,0367 |
| Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum | | | | | | | | |
| 50 | 17,8 (6,0; 137,0) | -73,0 (-98,9; -33,3) | 51 | 27,0 (3,0; 145,3) | -44,8 (-77,8; 14,9) | -22,73 [-40,77; -1,48] | 0,0163 | 0,0159 |
| IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) | | | | | | | | |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | |
|--|-------------------------------|---|---------|-------------------------------|---|--|-------------------|-----------------|
| N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | Median (IQR) zu Studienbeginn | Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann | p (Wilcoxon-Test) | p (Rang-ANCOVA) |
| KI = Konfidenzintervall | | | | | | | | |
| Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe | | | | | | | | |

Im Behandlungszeitraum verringerte (verbesserte) sich die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle bei den mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten im Median um 78,8 % gegenüber Baseline, bei den mit Placebo behandelten Patienten um 59,3 %. Es ergibt sich eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von $-21,72$ (95 %-KI $[-37,42; 0,47]$) zwischen Epidyolex und Placebo. Im Erhaltungszeitraum kam es ebenfalls mit Epidyolex zu einer stärkeren prozentualen Verbesserung der Häufigkeit convulsiver Anfälle gegenüber Baseline als mit Placebo mit einer Median-Differenz von $-19,78$ (95 %-KI: $[-36,20; 0,00]$). Die Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo sind für den Behandlungszeitraum numerisch und im Erhaltungszeitraum signifikant zum Vorteil von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA = 0,0798 im Behandlungszeitraum; $p = 0,0427$ im Erhaltungszeitraum).

4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|----------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------------|--------|
| Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95%-KI] Tage | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95%-KI] Tage | Hazard Ratio [95%-KI] | p (lr) |
| Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum | | | | | |
| 28/45 (62,22) | 68 [51; NA] | 35/41 (85,37) | 45 [33; 54] | 0,51 [0,30; 0,85] | 0,0083 |
| Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum | | | | | |
| 27/45 (60,00) | 71 [46; NA] | 32/41 (78,05) | 43 [36; 57] | 0,50 [0,29; 0,86] | 0,0104 |
| KI = Konfidenzintervall p (lr) = p-Wert des log-rank-Tests NA = nicht berechenbar | | | | | |

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | Placebo | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo |
|------------------------|---------|------------------------------------|
|------------------------|---------|------------------------------------|

| Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95%-KI] Tage | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median [95%-KI] Tage | Hazard Ratio [95%-KI] | p (lr) |
|---|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------|
| Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum | | | | | |
| 45/66 (68,18) | 52,5 [35; 69] | 58/65 (89,23) | 35 [33; 44] | 0,55 [0,36; 0,82] | 0,0029 |
| Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum | | | | | |
| 44/66 (66,67) | 49 [41; 71] | 54/65 (83,08) | 38 [33; 43] | 0,55 [0,36; 0,82] | 0,0035 |
| KI = Konfidenzintervall p (lr) = p-Wert des log-rank-Tests | | | | | |

Im Behandlungszeitraum dauerte es bei mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten im Median länger als bei Patienten mit Placebo, bis sich die Frequenz konvulsiver Anfälle vor Behandlungsbeginn (Baseline) wieder einstellte: 68 Tage (95 %-KI: [51; NA]) mit Epidyolex, 45 Tage (95 %-KI: [33; 54]) mit Placebo. Der Unterschied zugunsten von Epidyolex ist statistisch signifikant ($p = 0,0083$), die Hazard-Ratio (HR) beträgt 0,51 (95 %-KI: [0,30; 0,85]) zugunsten von Epidyolex. Im Erhaltungszeitraum verging mit Epidyolex ebenfalls mehr Zeit (71 Tage, 95 %-KI: [46; NA]) als mit Placebo (43 Tage, 95 %-KI: [36; 57]), bis die Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle wieder erreicht wurde. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0104$), die HR beträgt 0,50 (95 %-KI: [0,29; 0,86]) zugunsten von Epidyolex.

Die Kaplan–Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle“ sind für den Behandlungszeitraum in Abbildung 4-4 und für den Erhaltungszeitraum in Abbildung 4-5 der in-Label Population dargestellt. Sie bestätigen die genannten Ergebnisse.

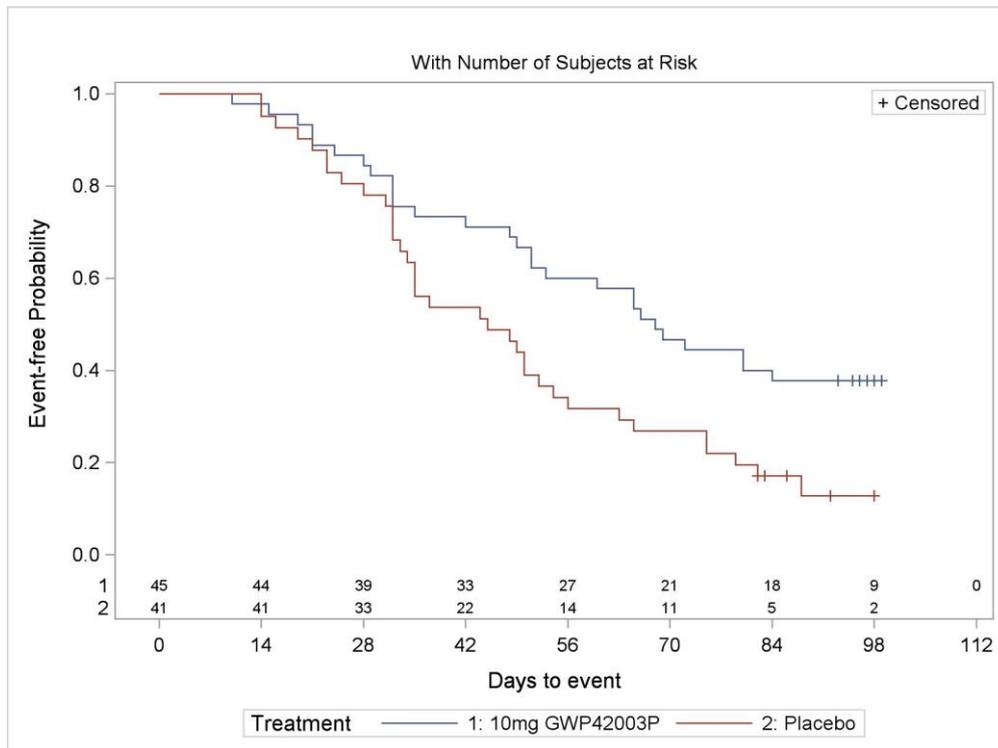


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

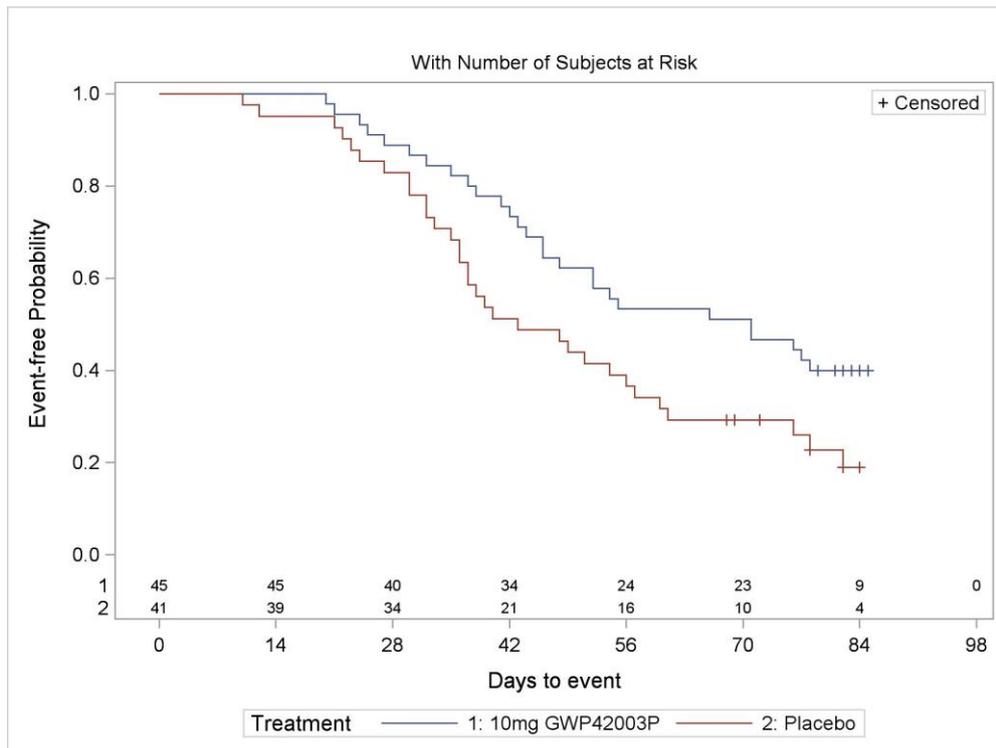


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

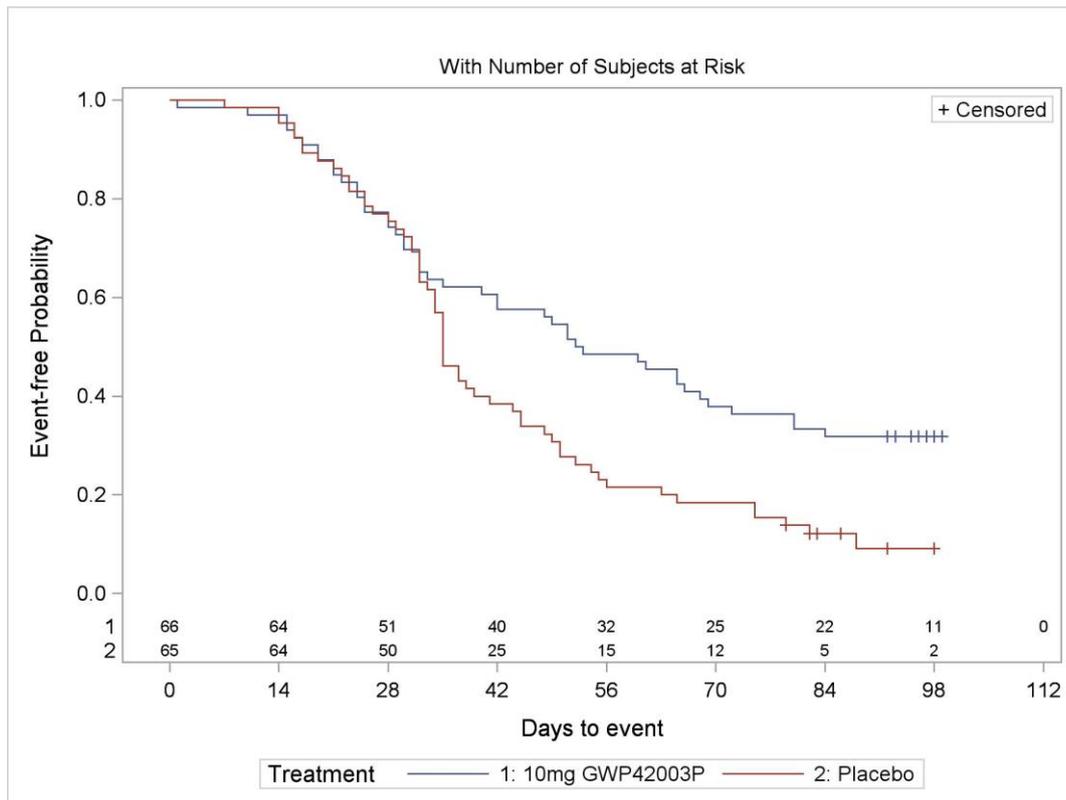


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

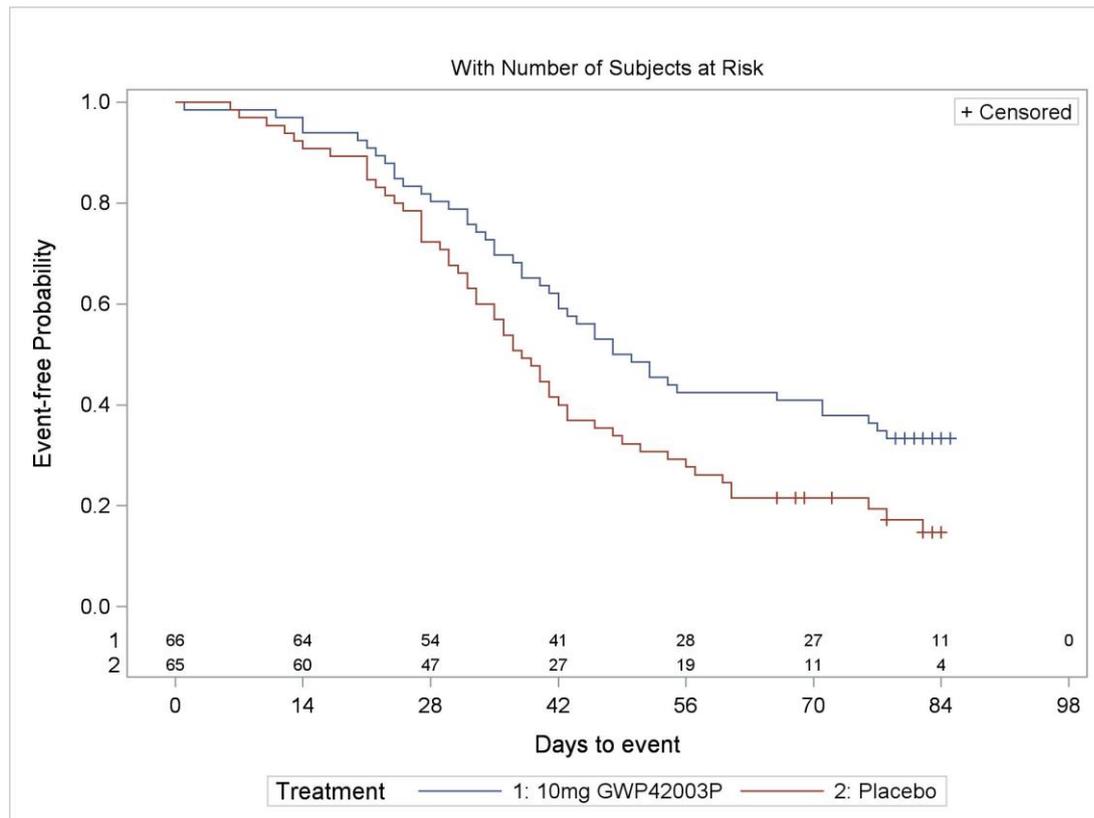


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1424), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Status epilepticus – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Morbidität: Status epilepticus“

| Studie | Operationalisierung |
|----------|---|
| GWEP1424 | <p>Konvulsive und nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden (Anfälle, die länger als 30 Minuten dauern) wurden in der Studie über ein interaktives sprachbasiertes System (interactive voice response system, IVRS) berichtet.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit konvulsiven oder nicht-konvulsiven Status-epilepticus-Episoden im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum jeweils gegenüber Baseline bestimmt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Datenbasis: in-Label Population gemäß ITT Prinzip.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Status epilepticus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| GWEP1424 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1424 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Status epilepticus“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Status Epilepticus“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|---|------------------------------|---------|---|------------------------------|------------------------------------|--------------|-------------------------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum | | | | | | | | | |
| 45 | 2 (4,4) | 2 (4,4) | 41 | 2 (4,9) | 4 (9,8) | 0,45 [0,07; 2,84] | NA | -0,04 [-0,27; 0,19] ^a | 0,3102 |
| Konvulsiver Status Epilepticus - Erhaltungszeitraum | | | | | | | | | |
| 45 | 2 (4,4) | 2 (4,4) | 41 | 2 (4,9) | 3 (7,3) | 0,73 [0,10; 5,38] | NA | -0,02 [-0,27; 0,24] ^a | 0,5777 |
| Nicht-konvulsiver Status Epilepticus - Behandlungszeitraum | | | | | | | | | |
| 45 | 5 (11,1) | 3 (6,7) | 41 | 4 (9,8) | 2 (4,9) | 1,79 [0,11; 29,44] | NA | 0,01 [-0,32; 0,34] ^a | 0,7811 |
| Nicht-konvulsiver Status Epilepticus - Erhaltungszeitraum | | | | | | | | | |
| 45 | 5 (11,1) | 3 (6,7) | 41 | 4 (9,8) | 2 (4,9) | 1,79 [0,11; 29,44] | NA | 0,01 [-0,32; 0,34] ^a | 0,7811 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests NA = nicht berechenbar | | | | | | | | | |

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Status Epilepticus“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|---|---|------------------------------|---------|---|------------------------------|------------------------------------|--------------|-------------------------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum | | | | | | | | | |
| 66 | 4 (6,1) | 3 (4,5) | 65 | 4 (6,2) | 8 (12,3) | 0,33 [0,08; 1,32] | NA | -0,07 [-0,24; 0,10] ^a | 0,0948 |
| Konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum | | | | | | | | | |
| 66 | 4 (6,1) | 2 (3,0) | 65 | 4 (6,2) | 6 (9,2) | 0,28 [0,05; 1,51] | NA | -0,05 [-0,24; 0,14] ^a | 0,1133 |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|---|------------------------------|---------|---|------------------------------|------------------------------------|--------------|------------------------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Nicht-convulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum | | | | | | | | | |
| 66 | 7 (10,6) | 3 (4,5) | 65 | 5 (7,7) | 2 (3,1) | 1,57 [0,12; 20,43] | NA | 0,01 [-0,25; 0,27] ^a | 0,6817 |
| Nicht-convulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum | | | | | | | | | |
| 66 | 7 (10,6) | 3 (4,5) | 65 | 5 (7,7) | 2 (3,1) | 1,57 [0,12; 20,43] | NA | 0,01 [-0,25; 0,27] ^a | 0,6817 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests NA = nicht berechenbar | | | | | | | | | |

Im gesamten Behandlungszeitraum trat bei zwei mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten (4,4 %) ein convulsiver Status epilepticus auf, hingegen bei vier mit Placebo behandelten Patienten (9,8 %). Im Erhaltungszeitraum erlitten zwei Patienten mit Epidyolex (4,4 %) und drei Patienten mit Placebo (7,3 %) einen convulsiven Status epilepticus. In der Baseline-Periode hatte sich sowohl bei zwei Patienten der Epidyolex-Gruppe (4,4 %) als auch bei zwei Patienten der Placebogruppe (4,9 %) ein convulsiver Status epilepticus ereignet. Für die Veränderung im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline beträgt die OR 0,45 (95 %-KI: [0,07; 2,84]) zugunsten von Epidyolex, für die Veränderung im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline 0,73 (95 %-KI: [0,10; 5,38]).

Nicht-convulsive Status-epilepticus-Episoden traten im gesamten Behandlungszeitraum sowie im Erhaltungszeitraum bei drei Patienten der Epidyolex- (6,7 %) und zwei Patienten der Placebogruppe (4,9 %) auf. In der Baseline-Periode hatten fünf Patienten der Epidyolex- (11,1 %) und vier Patienten der Placebogruppe (9,8 %) einen nicht-convulsiven Status epilepticus erlitten. Die OR beträgt 1,79 (95 %-KI: [0,11; 29,44]) für beide Zeiträume.

Für die Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungs- bzw. Erhaltungszeitraum lassen sich keine RR berechnen. Keines der Ergebnisse der Analyse convulsiver oder nicht-convulsiver Status-epilepticus-Episoden ist statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1424), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung“

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|---|
| GWEP1424 | <p>Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (Caregiver Global Impression of Change, CGIC) gegenüber Baseline wurde anhand einer 7-teiligen Skala bestimmt, wobei niedrige Werte eine Verbesserung des Gesundheitszustandes bedeuten (1 = „sehr stark verbessert“, 7 = „sehr stark verschlechtert“; 4 = „keine Veränderung“). Der Wert wurde am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums erhoben. Fehlende Werte am Ende des Studienzeitraums wurden durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt (last observation carried forward/LOCF)</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) des globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Zudem wurden für jede Behandlungsgruppe die Zahl und der Anteil der Patienten ermittelt, deren Gesamtzustand sich gegenüber Baseline leicht, stark oder sehr stark verbessert hat. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-KI.</p> <p>Datenbasis: in-Label Population gemäß ITT Prinzip</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| GWEP1424 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1424 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für die betrachtete Patientenpopulation von Kindern mit schweren Behinderungen stellt die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar. Eine Erhebung dieser Daten von den betroffenen Kindern ist in dieser Indikation nicht möglich.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|---|---------|---|-------------------------------------|---------------------------|
| N | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende | | | | | |
| 42 | 2,64 (0,17) | 41 | 3,46 (0,16) | -0,82 [-1,28; -0,36] 0,0007 | -0,77 [-1,22; -0,32] |
| Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF) | | | | | |
| 45 | 2,60 (0,16) | 41 | 3,46 (0,17) | -0,85 [-1,31; -0,40] 0,0004 | -0,80 [-1,24; -0,36] |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|---|---------|---|---|------------------------------|
| N | LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt | N | LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g LOCF = Last Observation Carried Forward | | | | | |

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|---|---------|---|---|------------------------------|
| N | LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt | N | LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende | | | | | |
| 63 | 2,81 (0,14) | 64 | 3,52 (0,14) | -0,71 [-1,09; -0,33] 0,0004 | -0,65 [-1,00; -0,29] |
| Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF) | | | | | |
| 66 | 2,78 (0,14) | 65 | 3,53 (0,14) | -0,74 [-1,12; -0,36] 0,0002 | -0,68 [-1,03; -0,32] |
| LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g LOCF = Last Observation Carried Forward | | | | | |

Sowohl am Therapieende als auch am Ende des Studienzeitraums war der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung gegenüber Baseline bei den mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten statistisch signifikant besser als bei den mit Placebo behandelten Patienten ($p = 0,0007$ bzw. $p = 0,0004$). Die SMD nach Hedges' g beträgt $-0,77$ (95 %-KI: $[-1,22; -0,32]$) bzw. $-0,80$ (95 %-KI: $[-1,24; -0,36]$) zugunsten von Epidyolex am Therapieende bzw. am Ende des Studienzeitraums.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|------------------------|------------------------------------|---------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende | | | | | | | |
| 41 | 30 (73,2) | 41 | 17 (41,5) | 0,00 [0,00; NA] | 1,76 [1,17; 2,65] ^a | 0,32 [0,11; 0,52] ^a | 0,0081 |
| Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF) | | | | | | | |
| 44 | 32 (72,7) | 41 | 17 (41,5) | 0,00 [0,00; NA] | 1,75 [1,17; 2,63] ^a | 0,31 [0,11; 0,51] ^a | 0,0071 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests LOCF = Last Observation Carried Forward NA = nicht berechenbar | | | | | | | |

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p (CMH) |
| Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende | | | | | | | |
| 61 | 41 (67,2) | 64 | 27 (42,2) | NA | 1,59 [1,14; 2,23] ^a | 0,25 [0,08; 0,42] ^a | 0,0088 |
| Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF) | | | | | | | |
| 64 | 43 (67,2) | 65 | 27 (41,5) | NA | 1,62 [1,16; 2,26] ^a | 0,26 [0,09; 0,42] ^a | 0,0063 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests LOCF = Last Observation Carried Forward NA = nicht berechenbar | | | | | | | |

Am Therapieende war der globale Betreuerereindruck der Veränderung im Vergleich zur Baseline bei 73,2 % der mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten und bei 41,5 % der mit Placebo behandelten Patienten verbessert. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0081$) zugunsten von Epidyolex, das RR beträgt 1,76 (95 %-KI: [1,17; 2,65]).

Am Ende des Studienzeitraums wurde bei 72,7 % der mit Epidyolex behandelten Patienten und bei 41,5 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Verbesserung des globalen Betreuerereindrucks der Veränderung festgestellt. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0071$) zugunsten von Epidyolex mit einem RR von 1,75 (95 %-KI: [1,17; 2,63]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1424), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie“

| Studie | Operationalisierung |
|----------|---|
| GWEP1424 | Der Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire, QOLCE) besteht aus sechzehn Subskalen (physische Einschränkungen, Energie/Müdigkeit, Aufmerksamkeit/Konzentration, Gedächtnis, Sprache, andere kognitive Fähigkeiten, Depression, Angst, Kontrolle/Hilflosigkeit, Selbstwertgefühl, soziale Interaktionen, soziale Aktivitäten, Stigma, Verhalten, allgemeine Gesundheit, Lebensqualität) und einem Gesamtscore. Höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand. Für jede Behandlungsgruppe wurde die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) des QOLCE-Scores (Subskalen und gesamt) am Therapieende gegenüber Baseline berechnet. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Datenbasis: in-Label Population gemäß ITT Prinzip |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| GWEP1424 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|--|--------------------------|--|---------|--------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungzeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungzeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende | | | | | | | |
| 41 | 19,10 (12,60) | -0,66 (1,77) | 38 | 21,30 (14,90) | -2,03 (1,77) | 1,38 [-3,55; 6,30] 0,5791 | 0,12 [-0,32; 0,57] |
| QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende | | | | | | | |
| 42 | 55,70 (18,60) | 1,49 (3,46) | 39 | 57,40 (18,10) | 1,66 (3,47) | -0,17 [-9,74; 9,40] 0,9716 | -0,01 [-0,44; 0,43] |
| QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende | | | | | | | |
| 36 | 26,80 (20,60) | 6,39 (3,12) | 31 | 29,20 (20,70) | 2,76 (3,29) | 3,63 [-5,23; 12,50] 0,4156 | 0,20 [-0,28; 0,68] |
| QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende | | | | | | | |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|--|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| 19 | 56,60 (22,70) | -3,10 (4,46) | 20 | 48,00 (25,30) | -2,02 (4,39) | -1,08 [-13,25; 11,09] 0,8582 | -0,06 [-0,68; 0,57] |
| QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende | | | | | | | |
| 31 | 28,40 (19,70) | 9,48 (3,81) | 22 | 35,60 (24,00) | 3,84 (4,46) | 5,64 [-5,91; 17,18] 0,3312 | 0,27 [-0,28; 0,82] |
| QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende | | | | | | | |
| 29 | 22,80 (18,00) | 10,47 (3,62) | 24 | 26,00 (18,70) | -0,44 (4,08) | 10,91 [0,32; 21,50] 0,0438 | 0,56 [0,01; 1,11] |
| QOLCE Subskala: Depression - Therapieende | | | | | | | |
| 26 | 76,60 (16,40) | 5,48 (2,96) | 28 | 82,70 (11,80) | -3,05 (2,83) | 8,53 [0,49; 16,57] 0,0379 | 0,57 [0,03; 1,12] |
| QOLCE Subskala: Angst - Therapieende | | | | | | | |
| 25 | 80,10 (13,40) | 0,14 (1,83) | 20 | 81,20 (13,50) | -2,54 (2,09) | 2,68 [-2,77; 8,13] 0,3261 | 0,29 [-0,30; 0,88] |
| QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende | | | | | | | |
| 24 | 67,80 (18,80) | 2,88 (3,34) | 20 | 66,50 (19,90) | 2,75 (3,78) | 0,13 [-9,86; 10,12] 0,9788 | 0,01 [-0,59; 0,60] |
| QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende | | | | | | | |
| 24 | 69,50 (17,80) | 5,70 (3,45) | 18 | 79,10 (15,50) | 0,08 (4,10) | 5,61 [-4,97; 16,20] 0,2896 | 0,33 [-0,29; 0,94] |
| QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende | | | | | | | |
| 32 | 46,20 (29,30) | 3,99 (6,15) | 27 | 30,90 (27,50) | 8,50 (6,59) | -4,52 [-22,43; 13,40] 0,6155 | -0,13 [-0,64; 0,38] |
| QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende | | | | | | | |
| 36 | 19,10 (21,60) | 15,45 (4,56) | 36 | 16,10 (16,10) | 8,22 (4,46) | 7,23 [-5,37; 19,82] 0,2563 | 0,27 [-0,20; 0,73] |
| QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende | | | | | | | |
| 30 | 48,30 (36,50) | 14,91 (7,49) | 30 | 42,50 (31,60) | 4,91 (7,32) | 10,00 [-10,78; 30,79] 0,3391 | 0,25 [-0,26; 0,75] |
| QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende | | | | | | | |
| 37 | 50,30 (11,20) | 4,32 (1,86) | 32 | 53,00 (15,70) | 0,12 (1,95) | 4,20 [-1,09; 9,48] 0,1174 | 0,38 [-0,10; 0,86] |
| QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende | | | | | | | |
| 42 | 35,70 (28,20) | 13,17 (4,75) | 41 | 26,20 (24,30) | 10,83 (4,62) | 2,34 [-10,69; 15,37] | 0,08 [-0,35; 0,51] |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| | | | | | | 0,7216 | |
| QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende | | | | | | | |
| 42 | 53,00 (27,70) | 6,81 (4,36) | 41 | 42,10 (28,70) | 3,74 (4,25) | 3,06 [-8,90; 15,03] 0,6120 | 0,11 [-0,32; 0,54] |
| QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende | | | | | | | |
| 38 | 45,10 (13,60) | 7,43 (1,94) | 29 | 43,90 (11,20) | 3,52 (2,14) | 3,91 [-1,76; 9,58] 0,1731 | 0,34 [-0,15; 0,82] |
| QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie) MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | | | | |

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|--|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende | | | | | | | |
| 57 | 18,40 (12,20) | 0,57 (1,54) | 57 | 21,90 (15,20) | -0,77 (1,52) | 1,34 [-2,87; 5,54] 0,5298 | 0,12 [-0,25; 0,48] |
| QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende | | | | | | | |
| 63 | 54,60 (18,30) | 0,56 (2,53) | 62 | 56,50 (19,00) | 1,54 (2,54) | -0,98 [-7,95; 5,99] 0,7807 | -0,05 [-0,40; 0,30] |
| QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende | | | | | | | |
| 55 | 27,80 (21,00) | 6,14 (2,48) | 51 | 26,30 (20,50) | 4,15 (2,55) | 1,98 [-4,96; 8,92] 0,5722 | 0,11 [-0,27; 0,49] |
| QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende | | | | | | | |
| 30 | 52,00 (27,20) | 0,93 (3,96) | 31 | 43,40 (25,80) | 1,88 (3,79) | -0,95 [-11,59; 9,69] 0,8590 | -0,05 [-0,55; 0,46] |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|--|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende | | | | | | | |
| 44 | 28,00 (19,60) | 7,62 (2,80) | 35 | 32,30 (24,30) | 3,95 (3,06) | 3,67 [-4,48; 11,81] 0,3726 | 0,20 [-0,24; 0,65] |
| QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende | | | | | | | |
| 40 | 25,20 (19,90) | 7,46 (3,15) | 40 | 23,20 (20,20) | 2,63 (3,20) | 4,83 [-3,86; 13,53] 0,2717 | 0,25 [-0,19; 0,69] |
| QOLCE Subskala: Depression - Therapieende | | | | | | | |
| 42 | 74,90 (15,60) | 3,56 (2,07) | 45 | 82,80 (10,50) | -2,85 (2,00) | 6,41 [0,80; 12,03] 0,0257 | 0,48 [0,06; 0,91] |
| QOLCE Subskala: Angst - Therapieende | | | | | | | |
| 32 | 76,00 (15,10) | 1,03 (2,02) | 34 | 79,30 (13,90) | -1,57 (1,93) | 2,60 [-2,90; 8,10] 0,3482 | 0,23 [-0,25; 0,71] |
| QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende | | | | | | | |
| 32 | 65,20 (18,90) | 1,38 (2,70) | 33 | 67,40 (17,10) | 0,80 (2,64) | 0,59 [-6,85; 8,03] 0,8747 | 0,04 [-0,45; 0,53] |
| QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende | | | | | | | |
| 29 | 69,30 (18,70) | 3,38 (3,16) | 32 | 79,10 (15,50) | -0,16 (3,01) | 3,54 [-4,85; 11,93] 0,4019 | 0,21 [-0,29; 0,72] |
| QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende | | | | | | | |
| 50 | 40,00 (30,00) | 5,33 (4,55) | 45 | 30,10 (26,10) | 5,62 (4,82) | -0,28 [-13,34; 12,77] 0,9657 | -0,01 [-0,41; 0,39] |
| QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende | | | | | | | |
| 56 | 17,50 (20,60) | 13,47 (3,43) | 56 | 15,60 (16,50) | 4,72 (3,42) | 8,75 [-0,75; 18,26] 0,0706 | 0,34 [-0,03; 0,72] |
| QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende | | | | | | | |
| 49 | 51,00 (35,70) | 10,42 (5,36) | 50 | 43,00 (30,70) | 3,38 (5,31) | 7,04 [-7,81; 21,88] 0,3490 | 0,19 [-0,21; 0,58] |
| QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende | | | | | | | |
| 55 | 50,60 (12,80) | 3,11 (1,38) | 53 | 52,20 (13,60) | -0,60 (1,40) | 3,71 [-0,13; 7,55] 0,0583 | 0,37 [-0,01; 0,75] |
| QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende | | | | | | | |
| 63 | 30,60 (28,90) | 10,63 (3,66) | 64 | 27,70 (24,80) | 7,69 (3,59) | 2,94 [-7,06; 12,95] 0,5615 | 0,10 [-0,25; 0,45] |
| QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende | | | | | | | |
| 63 | 44,00 | 9,13 | 64 | 44,10 | 1,48 | 7,64 | 0,29 |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95 %-KI] |
| | (27,90) | (3,39) | | (27,00) | (3,33) | [-1,63; 16,91] 0,1052 | [-0,06; 0,64] |
| QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende | | | | | | | |
| 57 | 42,90 (13,80) | 6,78 (1,39) | 49 | 43,20 (11,10) | 2,75 (1,49) | 4,03 [0,03; 8,02] 0,0481 | 0,39 [0,00; 0,77] |
| QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie) MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | | | | |

Für die Veränderung der Gesamt-Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) ergibt sich am Therapieende gegenüber Baseline kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da auch in Domänen mit statistischer Signifikanz in keinem Fall die 95% Konfidenzintervalle für die SMD nach Hedges' g außerhalb der Grenzen für die Relevanz (-0,2 bis 0,2) liegen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1424), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“

| Studie | Operationalisierung |
|----------|--|
| GWEP1424 | <p>Die Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition (Vineland-II) wurden in den vier Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, Soziale Fähigkeiten und motorische Fähigkeiten erhoben, daraus wurden der zusammengesetzte Gesamtscore für adaptives Verhalten sowie Indizes für fehlgeleitetes Verhalten ermittelt. Höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand. Die Werte wurden im Rahmen von 5 Visiten erhoben, zuletzt in der letzten Visite zu Ende des Erhaltungszeitraums. Fehlende Werte wurden gemäß durch Fortschreibung des letzten Wertes imputiert (last observation carried forward/LOCF).</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) all dieser Vineland II-Scores über den Erhaltungszeitraum gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) berechnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Datenbasis: in-Label Population gemäß ITT Prinzip.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| GWEP1424 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die

Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|------------------------------------|--------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95%-KI] |
| Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 32 | 8,00 (3,30) | 0,17 (0,27) | 33 | 7,30 (4,40) | 0,85 (0,25) | -0,68 [-1,40; 0,05] 0,0660 | -0,46 [-0,95; 0,03] |
| Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 24 | 7,10 (3,70) | 0,48 (0,27) | 32 | 6,70 (3,80) | 0,04 (0,22) | 0,44 [-0,24; 1,13] 0,2007 | 0,35 [-0,19; 0,88] |
| Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 36 | 7,20 (2,80) | -0,18 (0,12) | 29 | 7,20 (2,80) | -0,14 (0,12) | -0,03 [-0,37; 0,31] 0,8488 | -0,05 [-0,54; 0,44] |
| Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 23 | 58,30 (17,60) | 0,55 (1,05) | 30 | 55,20 (19,40) | 0,99 (0,87) | -0,43 [-3,15; 2,29] 0,7503 | -0,09 [-0,63; 0,46] |
| Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 30 | 6,80 (3,20) | -0,04 (0,23) | 32 | 7,30 (5,40) | 0,17 (0,21) | -0,21 [-0,82; 0,40] 0,5002 | -0,17 [-0,67; 0,33] |
| Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 31 | 8,20 (4,00) | -0,23 (0,27) | 32 | 7,80 (3,90) | 0,15 (0,25) | -0,38 [-1,11; 0,35] 0,3015 | -0,26 [-0,76; 0,24] |
| Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 29 | 6,90 (3,90) | -0,03 (0,22) | 31 | 6,60 (3,90) | -0,05 (0,20) | 0,02 [-0,56; 0,61] 0,9374 | 0,02 [-0,49; 0,53] |
| Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 26 | 57,90 (18,40) | -0,83 (1,03) | 31 | 56,00 (21,30) | 0,26 (0,91) | -1,09 [-3,83; 1,66] | -0,21 [-0,73; 0,31] |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|------------------------------------|--------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95%-KI] |
| | | | | | | 0,4305 | |
| Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 23 | 8,00 (4,10) | 0,12 (0,31) | 27 | 7,70 (3,80) | 0,10 (0,28) | 0,02 [-0,83; 0,87] 0,9652 | 0,01 [-0,54; 0,57] |
| Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 27 | 6,10 (3,50) | 0,35 (0,28) | 27 | 6,40 (3,90) | -0,18 (0,27) | 0,53 [-0,26; 1,31] 0,1837 | 0,36 [-0,18; 0,90] |
| Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 34 | 9,10 (3,20) | 0,44 (0,41) | 36 | 9,10 (3,30) | -0,16 (0,39) | 0,60 [-0,52; 1,73] 0,2876 | 0,25 [-0,22; 0,72] |
| Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 22 | 62,60 (18,20) | 1,96 (1,65) | 27 | 61,40 (17,90) | 0,17 (1,43) | 1,78 [-2,61; 6,18] 0,4177 | 0,23 [-0,33; 0,80] |
| Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 23 | 9,50 (2,10) | 0,18 (0,28) | 33 | 9,30 (3,10) | -0,17 (0,22) | 0,36 [-0,35; 1,06] 0,3150 | 0,27 [-0,26; 0,81] |
| Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 25 | 8,40 (1,70) | -0,03 (0,27) | 32 | 8,50 (3,40) | -0,15 (0,22) | 0,12 [-0,56; 0,81] 0,7156 | 0,10 [-0,43; 0,62] |
| Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 22 | 64,50 (10,10) | -0,04 (1,46) | 31 | 65,00 (18,00) | -1,05 (1,15) | 1,01 [-2,68; 4,70] 0,5855 | 0,15 [-0,40; 0,70] |
| Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 20 | 57,60 (17,20) | -0,29 (0,95) | 27 | 56,10 (19,30) | 0,16 (0,79) | -0,45 [-2,95; 2,05] 0,7178 | -0,11 [-0,68; 0,47] |
| Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Score Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 41 | 19,20 (2,00) | -0,05 (0,31) | 33 | 19,80 (1,90) | -0,74 (0,33) | 0,69 [-0,19; 1,57] 0,1230 | 0,36 [-0,10; 0,82] |
| Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Score Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 38 | 17,80 (2,20) | -0,02 (0,36) | 30 | 17,90 (2,30) | -0,44 (0,39) | 0,41 [-0,62; 1,45] 0,4299 | 0,19 [-0,29; 0,67] |
| Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 33 | 19,50 (1,70) | -0,04 (0,35) | 26 | 19,50 (1,90) | -0,73 (0,36) | 0,68 [-0,31; 1,67] 0,1743 | 0,36 [-0,16; 0,87] |
| Vineland-II = Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition | | | | | | | |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|------------------------------------|--------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95%-KI] |
| LOCF = Last Observation Carried Forward MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | | | | |

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|------------------------------------|--------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95%-KI] |
| Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 48 | 8,20 (3,30) | 0,21 (0,28) | 50 | 7,20 (4,10) | 1,00 (0,27) | -0,79 [-1,55; -0,03] 0,0430 | -0,41 [-0,81; -0,01] |
| Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 37 | 6,90 (3,80) | 0,36 (0,20) | 47 | 6,50 (3,90) | 0,11 (0,17) | 0,26 [-0,26; 0,77] 0,3239 | 0,22 [-0,22; 0,65] |
| Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 50 | 7,00 (2,60) | -0,18 (0,10) | 50 | 6,80 (2,50) | -0,10 (0,10) | -0,07 [-0,35; 0,21] 0,6103 | -0,10 [-0,49; 0,29] |
| Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 36 | 57,90 (17,40) | -0,09 (0,91) | 43 | 54,90 (18,20) | 1,51 (0,82) | -1,60 [-4,01; 0,81] 0,1906 | -0,30 [-0,74; 0,15] |
| Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 44 | 6,50 (3,30) | 0,07 (0,21) | 45 | 7,00 (5,00) | 0,17 (0,20) | -0,10 [-0,67; 0,47] 0,7327 | -0,07 [-0,49; 0,34] |
| Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 44 | 8,40 (4,20) | -0,04 (0,23) | 46 | 7,60 (3,70) | 0,31 (0,21) | -0,35 [-0,97; 0,27] 0,2606 | -0,24 [-0,65; 0,18] |
| Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 42 | 6,80 | -0,15 | 45 | 6,30 | -0,04 | -0,11 | -0,09 |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|---|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|------------------------------------|--------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95%-KI] |
| | (4,10) | (0,19) | | (3,70) | (0,18) | [-0,61; 0,40] 0,6757 | [-0,51; 0,33] |
| Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 39 | 57,30 (19,30) | -0,18 (0,86) | 42 | 55,80 (19,80) | 0,49 (0,81) | -0,67 [-3,01; 1,67] 0,5722 | -0,12 [-0,56; 0,31] |
| Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 36 | 7,80 (3,90) | 0,09 (0,23) | 37 | 8,20 (4,10) | -0,06 (0,23) | 0,15 [-0,49; 0,79] 0,6458 | 0,11 [-0,35; 0,57] |
| Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 39 | 6,20 (3,40) | 0,17 (0,23) | 40 | 6,30 (3,60) | -0,20 (0,22) | 0,37 [-0,27; 1,01] 0,2559 | 0,26 [-0,19; 0,70] |
| Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 49 | 8,80 (3,20) | 0,27 (0,30) | 54 | 8,60 (3,00) | 0,11 (0,28) | 0,16 [-0,64; 0,96] 0,6916 | 0,08 [-0,31; 0,46] |
| Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 34 | 61,50 (17,60) | 1,12 (1,14) | 37 | 61,00 (16,40) | -0,09 (1,08) | 1,21 [-1,92; 4,34] 0,4447 | 0,18 [-0,29; 0,65] |
| Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 36 | 9,20 (2,20) | 0,21 (0,21) | 49 | 9,60 (3,10) | 0,03 (0,18) | 0,18 [-0,37; 0,73] 0,5168 | 0,14 [-0,29; 0,57] |
| Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 38 | 8,70 (2,10) | 0,06 (0,21) | 47 | 8,30 (2,90) | 0,05 (0,18) | 0,01 [-0,53; 0,56] 0,9585 | 0,01 [-0,42; 0,44] |
| Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 34 | 64,30 (10,90) | 0,36 (1,04) | 45 | 64,80 (16,50) | 0,09 (0,88) | 0,27 [-2,41; 2,96] 0,8391 | 0,05 [-0,40; 0,49] |
| Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 32 | 56,70 (17,50) | -0,14 (0,76) | 37 | 55,50 (17,60) | 0,20 (0,70) | -0,34 [-2,40; 1,71] 0,7394 | -0,08 [-0,55; 0,39] |
| Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 58 | 19,10 (2,10) | -0,16 (0,24) | 57 | 19,60 (1,80) | -0,52 (0,24) | 0,36 [-0,30; 1,02] 0,2849 | 0,20 [-0,17; 0,57] |
| Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 54 | 17,60 (2,30) | 0,01 (0,29) | 53 | 17,90 (2,10) | -0,14 (0,29) | 0,15 [-0,64; 0,94] 0,7130 | 0,07 [-0,31; 0,45] |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | | Placebo | | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | |
|--|--------------------------|---|---------|--------------------------|---|------------------------------------|--------------------------|
| N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | N | MW (SD) zu Studienbeginn | LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt | Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert | Unterschied SMD [95%-KI] |
| Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF) | | | | | | | |
| 47 | 19,40 (1,70) | -0,22 (0,27) | 47 | 19,60 (1,80) | -0,40 (0,26) | 0,18 [-0,55; 0,91] 0,6291 | 0,10 [-0,31; 0,50] |
| Vineland-II = Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition LOCF = Last Observation Carried Forward MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | | | | |

Die Veränderung des **zusammengesetzten Standardscores für das adaptive Verhalten** im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten.

Auch beim **Index für fehlangepasstes Verhalten** bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Epidyolex behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten bezüglich der Veränderung des LS-MW des v-Scale-Scores der Komponenten „Internalisierung“ und „Externalisierung“ sowie bezüglich der Veränderung des LS-MW des v-Scale-Scores.

In der Domäne **Kommunikation** bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Epidyolex behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten bezüglich der Veränderung des v-Scale-Scores der Komponente „aufnehmend“, „ausdrückend“ und „schriftlich“. Der Standardscore der Kommunikationsdomäne ist ebenfalls zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,1906$).

In der Domäne **Alltagsfertigkeiten** bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Epidyolex behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten, weder bezüglich der Veränderungen (LS-MWD) des Gesamtscores noch bezüglich der Komponenten „persönlich“, „häuslich“ und „Gemeinschaft“.

Selbiges gilt für die Domäne **Soziale Fähigkeiten** und deren Komponenten „zwischenmenschliche Beziehungen“, „Spiel und Freizeit“ und „Bewältigungsfähigkeiten“, sowie für die Domäne **Motorische Fähigkeiten** und deren Komponenten „grobmotorisch“ und „feinmotorisch“.

Zusammengefasst zeigten sich also in Bezug auf die Veränderung der einzelnen oder kombinierten Scores in den Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Epidyolex und den mit Placebo behandelten Patienten. In keiner Komponente des Vineland-II ergaben sich Unterschiede, bei denen das Konfidenzintervall zur SMD vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20 gemäß IQWiG-Methodenpaper liegt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1424), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

| Studie | Operationalisierung |
|----------|--|
| GWEP1424 | <p>Die unerwünschten Ereignisse (UE) werden für die gesamte Studienlaufzeit wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Die Kodierung der UE erfolgte in der Studie unter Verwendung des MedDRA, Version 17.0. Alle UE und SUE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und 30 Tage darüber hinaus betrachtet.</p> <p>Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, SUE oder UE, das zum Therapieabbruch führte, im Dossier dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Datenbasis: Sicherheits-Analyseset der in-Label Population</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| GWEP1424 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1424 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p(CMH) |
| Jegliche UE | | | | | | | |
| 44 | 40 (90,9) | 41 | 40 (97,6) | 0,28 [0,03; 2,70] | 0,93 [0,84; 1,04] ^a | -0,07 [-0,16; 0,03] ^a | 0,2547 |
| Schwerwiegende UE | | | | | | | |
| 44 | 10 (22,7) | 41 | 7 (17,1) | 1,30 [0,41; 4,07] | 1,21 [0,53; 2,76] | 0,06 [-0,11; 0,23] ^a | 0,6574 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | | | | |
| 44 | 0 (0,0) | 41 | 0 (0,0) | NA | NA | NA | NA |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests | | | | | | | |

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der gesamten Studienpopulation).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p(CMH) |
| Jegliche UE | | | | | | | |
| 64 | 56 (87,5) | 65 | 58 (89,2) | 0,87 [0,29; 2,56] | 0,97 [0,85; 1,10] | -0,03 [-0,14; 0,08] | 0,7964 |
| Schwerwiegende UE | | | | | | | |
| 64 | 13 (20,3) | 65 | 10 (15,4) | 1,34 [0,53; 3,38] | 1,26 [0,60; 2,62] | 0,03 [-0,09; 0,15] | 0,5422 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | | | | |
| 64 | 0 (0,0) | 65 | 0 (0,0) | NA | NA | NA | NA |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests | | | | | | | |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|------------------------|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p(CMH) |
| NA = nicht berechenbar | | | | | | | |

In der Studie GWEP1424 war die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades unter Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant anders ($p = 0,2547$). Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 90,9 % mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 97,6 %. Das RR beträgt 0,93 (95 %-KI: [0,84; 1,04]) im Vergleich zu Placebo.

In den folgenden zwei Tabellen sind die Einzel-UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10% in mindestens einer Behandlungsgruppe nach SOC und PT dargestellt. Die häufigsten UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Somnolenz (bei 34,1 % der Patienten gegenüber 19,5 % in der Placebogruppe; $p = 0,1152$), Fieber (20,4 % gegenüber 21,9 %; $p = 0,6662$), verminderter Appetit (18,2 % gegenüber 14,6 %; $p = 0,9032$), Diarrhoe (15,9 % gegenüber 9,8 %; $p = 0,3847$), Status epilepticus (11,4 % gegenüber 12,2 %, $p = 0,8040$) und Ermüdung (9,1 % gegenüber 12,2 %, $p = 0,5981$). Pneumonie wurde in 5 Patienten (11,4 %) in der Epidyolex-Gruppe berichtet und in keinem Patienten in der Placebo-Gruppe (0,0 %). Das RR lag bei 10,27 (95%-KI [0,59; 180,05], $p = 0,0390$). Da das 95%-KI die Eins überdeckt, zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Andere UE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p(CMH) |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | |
| 44 | 8 (18,2) | 41 | 10 (24,4) | 0,70 [0,24; 2,03] | 0,76 [0,33; 1,76] | -0,06 [-0,23; 0,11] | 0,5196 |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | |
| 44 | 13 (29,6) | 41 | 14 (34,1) | 0,72 [0,28; 1,84] | 0,86 [0,46; 1,58] | -0,12 [-0,34; 0,10] | 0,4973 |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| 44 | 21 (47,7) | 41 | 14 (34,1) | 1,77 [0,72; 4,36] | 1,39 [0,83; 2,32] | 0,13 [-0,08; 0,34] | 0,2196 |
| SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | |
| 44 | 7 (15,9) | 41 | 4 (9,8) | 1,89 [0,50; 7,16] | 1,68 [0,53; 5,33] | 0,06 [-0,08; 0,20] ^a | 0,3538 |
| SOC Untersuchungen | | | | | | | |
| 44 | 7 (15,9) | 41 | 5 (12,2) | 1,36 [0,39; 4,76] | 1,31 [0,45; 3,80] | 0,06 [-0,17; 0,28] | 0,6364 |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p(CMH) |
| 44 | 8 (18,2) | 41 | 7 (17,1) | 0,90 [0,28; 2,86] | 0,98 [0,40; 2,39] | 0,01 [-0,15; 0,17] ^a | 0,8629 |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | |
| 44 | 24 (54,5) | 41 | 23 (56,1) | 0,91 [0,38; 2,17] | 0,97 [0,66; 1,43] | -0,02 [-0,24; 0,19] | 0,8367 |
| SOC Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | |
| 44 | 7 (15,9) | 41 | 5 (12,2) | 1,26 [0,36; 4,43] | 1,20 [0,41; 3,47] | 0,04 [-0,11; 0,18] ^a | 0,7251 |
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | |
| 44 | 4 (9,1) | 41 | 8 (19,5) | 0,41 [0,11; 1,52] | 0,46 [0,15; 1,45] | -0,11 [-0,26; 0,03] | 0,1832 |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | |
| 44 | 8 (18,2) | 41 | 2 (4,9) | 4,32 [0,85; 21,98] | 3,74 [0,83; 16,85] | 0,13 [0,00; 0,26] ^a | 0,0652 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests SOC = MedDRA System Organ Class | | | | | | | |

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analysen der in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|------------------------------|------------------------------|---------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p(CMH) |
| PT Appetit vermindert | | | | | | | |
| 44 | 8 (18,2) | 41 | 6 (14,6) | 1,08 [0,33; 3,57] | 1,12 [0,44; 2,87] | 0,04 [-0,12; 0,19] ^a | 0,9032 |
| PT Diarrhoe | | | | | | | |
| 44 | 7 (15,9) | 41 | 4 (9,8) | 1,81 [0,48; 6,85] | 1,70 [0,53; 5,45] | 0,07 [-0,08; 0,21] | 0,3847 |
| PT Ermüdung | | | | | | | |
| 44 | 4 (9,1) | 41 | 5 (12,2) | 0,68 [0,17; 2,79] | 0,72 [0,21; 2,50] | -0,05 [-0,21; 0,11] | 0,5981 |
| PT Pneumonie | | | | | | | |
| 44 | 5 (11,4) | 41 | 0 (0,0) | 11,56 [0,62; 215,93] ^a | 10,27 [0,59; 180,05] ^a | 0,11 [0,02; 0,21] ^a | 0,0390 |
| PT Fieber | | | | | | | |
| 44 | 9 (20,4) | 41 | 9 (21,9) | 0,79 [0,27; 2,31] | 0,85 [0,38; 1,89] | -0,01 [-0,19; 0,16] ^a | 0,6662 |
| PT Somnolenz | | | | | | | |
| 44 | 15 (34,1) | 41 | 8 (19,5) | 2,29 | 1,75 | 0,17 | 0,1152 |

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p(CMH) |
| | | | | [0,82; 6,36] | [0,83; 3,66] | [-0,01; 0,35] | |
| PT Status epilepticus | | | | | | | |
| 44 | 5 (11,4) | 41 | 5 (12,2) | 0,84 [0,21; 3,31] | 0,93 [0,30; 2,90] | -0,01 [-0,15; 0,13] ^a | 0,8040 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests PT = MedDRA Preferred Term | | | | | | | |

SUE traten bei 22,7 % der Patienten mit Epidyolex und 17,1 % der Patienten mit Placebo auf. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo bezüglich SUE ($p = 0,6574$, $RR=1,21$ (95 %-KI: [0,53; 2,76])).

Das häufigste SUE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 11,4 % der Patienten gegenüber 12,2 % in der Placebogruppe; $p = 0,8040$) und Pneumonie (bei 6,8 % der Patienten gegenüber 0,0 % in der Placebogruppe; $p = 0,1199$). Andere SUE ereigneten sich bei weniger als 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|--|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p(CMH) |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| 44 | 4 (9,1) | 41 | 0 (0,0) | 9,22 [0,48; 176,84] ^a | 8,40 [0,47; 151,34] ^a | 0,09 [0,01; 0,18] ^a | 0,0619 |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | |
| 44 | 7 (15,9) | 41 | 6 (14,6) | 1,02 [0,29; 3,59] | 1,09 [0,42; 2,83] | 0,01 [-0,14; 0,17] ^a | 0,9742 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests SOC = MedDRA System Organ Class | | | | | | | |

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).

| Epidyolex (GWP42003-P) | | Placebo | | Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo | | | |
|---|------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p(CMH) |
| PT Pneumonie | | | | | | | |
| 44 | 3 (6,8) | 41 | 0 (0,0) | 7,00 [0,35; 139,79] ^a | 6,53 [0,35; 122,75] ^a | 0,07 [-0,01; 0,14] ^a | 0,1199 |
| PT Status epilepticus | | | | | | | |
| 44 | 5 (11,4) | 41 | 5 (12,2) | 0,84 [0,21; 3,31] | 0,93 [0,30; 2,90] | -0,01 [-0,15; 0,13] ^a | 0,8040 |
| a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren | | | | | | | |
| KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests PT = MedDRA Preferred Term | | | | | | | |

Ein UE, das zum Therapieabbruch führte, trat weder bei den mit Epidyolex behandelten Patienten noch bei den Patienten mit Placebo auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1424), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im vorliegenden Nutzendossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden werden für jeden Endpunkt die Ergebnisse der Studie GWEP1424 zum jeweiligen Endpunkt zusammenfassend beschrieben. Folgende patientenrelevanten Endpunkte wurden für Epidyolex (10 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo ausgewertet und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)

- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte "in-Label Population" wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Die Einzelergebnisse sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als UE mit Todesfolge berichtet. Es traten keine Todesfälle auf. Eine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ ist somit nicht möglich.

Morbidität: Epileptische Anfälle

- Die *Häufigkeit konvulsiver Anfälle* verringerte (verbesserte) sich mit Epidyolex (GWP42003-P) stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.
 - Im Behandlungszeitraum zeigte sich eine prozentuale Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 61% in der Epidyolex-Gruppe und um 38% in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion lag bei 37% (95%-KI [12%; 56%]) und war signifikant zu Gunsten von Epidyolex ($p = 0,0083$).
 - Im Erhaltungszeitraum zeigte sich eine prozentuale Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 62% in der Epidyolex-Gruppe und um 39% in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion lag bei 38% (95%-KI [11%; 57%]) und war signifikant zu Gunsten von Epidyolex ($p = 0,0106$).
- Die *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 50 %* gegenüber Baseline war mit Epidyolex statistisch signifikant besser als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

- Im Behandlungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 % gegenüber Baseline in der mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Gruppe mit 55,6 % größer als in der mit Placebo behandelten Gruppe (36,6 %). Die Odds-Ratio (OR) beträgt 2,40 (95 %-KI: [0,97; 5,93]), das relative Risiko (RR) 1,51 (95 %-KI: [0,95; 2,42], $p=0,0599$) zugunsten von Epidyolex. In der Gesamtpopulation zeigt sich mit einem weniger hohen RR ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu Gunsten von Epidyolex ($p = 0,0332$), so dass davon auszugehen ist, dass die Signifikanz nur aufgrund der nicht ausreichenden Power in der in-Label Population verfehlt wurde.
- Im Erhaltungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 % gegenüber Baseline ebenfalls mit Epidyolex (53,3 %) größer als mit Placebo (34,1 %), mit einer OR von 2,47 (95 %-KI: [1,00; 6,11]) und einem RR von 1,58 (95 %-KI: [0,95; 2,61], $p=0,0518$). In der Gesamtpopulation zeigt sich mit einem weniger hohen RR ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu Gunsten von Epidyolex ($p = 0,0482$), so dass davon auszugehen ist, dass die Signifikanz nur aufgrund der nicht ausreichenden Power in der in-Label Population verfehlt wurde.
- Auch für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 % gegenüber Baseline ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo, sowohl im Behandlungszeitraum, mit einer OR von 5,50 (95 %-KI: [1,62; 7,54]) und einem RR von 3,78 (95 %-KI: [1,38; 10,40], $p = 0,0042$) und einem numerischen Vorteil im Erhaltungszeitraum mit einer OR von 2,62 (95 %-KI: [0,91; 7,54]) und einem RR von 1,86 (95 %-KI: [0,85; 4,09], $p = 0,0749$).
- Die *Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle* verringerte sich gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) statistisch signifikant stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Es ergibt sich eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von $-21,72$ (95 %-KI: $[-37,42; 0,47]$) im Behandlungszeitraum und eine Median-Differenz von $-19,78$ (95 %-KI: $[-36,20; 0,00]$) im Erhaltungszeitraum, jeweils zugunsten von Epidyolex.
- Die *Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle* war mit Epidyolex (GWP42003-P) statistisch signifikant länger als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Im Behandlungszeitraum dauerte es bei mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten im Median länger als bei Patienten mit Placebo, bis sich die Frequenz konvulsiver Anfälle vor Behandlungsbeginn (Baseline) wieder einstellte: 68 Tage (95 %-KI: [51; NA]) mit Epidyolex, 45 Tage (95 %-KI: [33; 54]) mit Placebo. Der Unterschied zugunsten von Epidyolex ist statistisch signifikant ($p = 0,0083$), die Hazard-Ratio (HR) beträgt 0,51 (95 %-KI: [0,30; 0,85]) zugunsten von Epidyolex. Im Erhaltungszeitraum verging mit Epidyolex ebenfalls mehr Zeit (71 Tage, 95 %-KI: [46; NA]) als mit Placebo (43 Tage, 95 %-KI: [36; 57]), bis die Baseline-Frequenz konvulsiver

Anfälle wieder erreicht wurde. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0104$), die HR beträgt 0,50 (95 %-KI: [0,29; 0,86] zugunsten von Epidyolex.

Morbidität: Status epilepticus

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex und Placebo bezüglich der Veränderung in der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Status-epilepticus-Episoden gegenüber Baseline, weder bei Betrachtung des gesamten Behandlungszeitraums noch im Erhaltungszeitraum.

Morbidität: Globaler Eindruck der Veränderung

- Der *globale Betreuer-Eindruck der Veränderung* am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums gegenüber Baseline war bei den mit Epidyolex behandelten Patienten jeweils signifikant besser als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Es ergibt sich eine standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g (SMD) von $-0,77$ (95 %-KI: $[-1,22; -0,32]$) bzw. $-0,80$ (95 %-KI: $[-1,24; -0,36]$) zugunsten von Epidyolex am Therapieende bzw. am Ende des Studienzeitraums.
- Der Anteil der Patienten mit einer *Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung* gegenüber Baseline war mit Epidyolex signifikant höher als mit Placebo, sowohl am Therapieende als auch am Ende des Studienzeitraums. Das RR beträgt 1,76 (95 %-KI: [1,17; 2,65]) am Therapieende und 1,75 (95 %-KI: [1,17; 2,63]) am Ende des Studienzeitraums, jeweils zugunsten von Epidyolex.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)

Für die *Veränderung der Gesamt-Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)* im Studienzeitraum (am Therapieende gegenüber Baseline) zeigt kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In keiner Komponente des QOLCE ergeben sich Unterschiede, bei denen das Konfidenzintervall zur SMD vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20 gemäß IQWiG-Methodenpaper liegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)

In Bezug auf die Veränderung der einzelnen oder kombinierten Scores in den Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten zeigen sich im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Epidyolex und den mit Placebo behandelten Patienten. In keiner Komponente des Vineland-II ergeben sich

Unterschiede, bei denen das Konfidenzintervall zur SMD vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20 gemäß IQWiG-Methodenpaper liegt.

Unerwünschte Ereignisse

- Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Epidyolex und Placebo in Bezug auf den Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein *unerwünschtes Ereignis (jeglichen Schweregrades)* auftrat. Das RR beträgt 0,93 (95 %-KI: [0,84; 1,04]) zugunsten von Epidyolex. In keinem einzigen UE nach Preferred Term (PT) und Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.
- Für die *schwerwiegenden UE* zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mit einem RR von 1,21 (95 %-KI: [0,53; 2,76]). Auch in den einzelnen SUE nach PT und SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo.
- Es ereignete sich kein *UE, das zum Behandlungsabbruch führte*, weder mit Epidyolex noch mit Placebo.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> | • | | • | |
| | <Studie 3> | • | | • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Trifft nicht zu.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Trifft nicht zu.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Epidyolex ist seit dem 19.09.2019 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die Studie GWEP1424 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und ist damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat generiert, zur Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte wurden geeignete Maßnahmen angewandt und die Verblindung

wurde über die gesamte Randomisierungsphase aufrechterhalten. Weiter wurden alle randomisierten Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt und entsprechend angewandt sowie Effektschätzer berechnet. Punktschätzer und deren Konfidenzintervalle wurden für alle Endpunkte dargestellt, unabhängig davon ob eine statistische Signifikanz der Ergebnisse vorlag. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

Im Rahmen der Studie GWEP1424 wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Patienten und behandelnde Ärzte waren über den gesamten Randomisierungszeitraum adäquat verblindet. Für die Gesamtrate an UE wurde dagegen wegen der darin enthaltenen Surrogate (wie z. B. Laborwertänderungen) nur beschreibend dargestellt und nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand 01.08.2019), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand 01.08.2019) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 01.08.2019) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Folgenden wird die Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung aus Abschnitt 4.3.1 für alle patientenrelevanten Endpunkte unter Angabe Ausmaßes des nachgewiesenen Zusatznutzens von Epidyolex dargestellt.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte "in-Label Population" wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Tabelle 4-66: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer (95 %-KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Epidyolex vs. Placebo / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt | Ableitung des Ausmaßes |
|---|--|--|
| Mortalität | | |
| UE mit fatalem Ausgang | 0 vs. 0 Patienten mit Ereignis | Kein Zusatznutzen belegt |
| Morbidität | | |
| Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle | <p>Behandlungszeitraum (2 Wochen)</p> <p>Reduktion um ≥ 50 % RR=1,51 (95 %-KI: 0,95; 2,42) 56 % vs. 37 % p=0,00599</p> <p>Reduktion um ≥ 75 % RR=3,78 (95 %-KI: 1,38; 10,40) 36 % vs. 10 % p=0,0042</p> <p>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Verhältnis prozentuale Reduktion= 37 % (95 %-KI: 12 %; 56 %) 61 % vs. 38 % p=0,0083</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen)</p> <p>Reduktion um ≥ 50 % RR=1,58 (95 %-KI: 0,95; 2,61) 53 % vs. 34 % p=0,0518</p> <p>Reduktion um ≥ 75 % RR=1,86 (95 %-KI: 0,85; 4,09) 33 % vs. 17 % p=0,0749</p> <p>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Verhältnis prozentuale Reduktion= 38 % (95 %-KI: 11 %; 57 %) 62 % vs. 39 %</p> | Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar |

| | | |
|--|---|--|
| | p=0,0106 | |
| Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle | <p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) HR=0,51 (95 %-KI: 0,30; 0,85) 68 Tage vs. 45 Tage p=0,0083</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) HR=0,50 (95 %-KI: 0,29; 0,86) 71 Tage vs. 43 Tage p=0,0104</p> | Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich |
| Status Epilepticus | <p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) Konvulsiv OR=0,45 (95 %-KI: 0,07; 2,84) 4 % vs. 4 % p=0,3102</p> <p>Nicht konvulsiv OR=1,79 (95 %-KI: 0,11; 29,44) 11 % vs. 10 % p=0,7811</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Konvulsiv OR=0,73 (95 %-KI: 0,10; 5,38) 4 % vs. 4 % p=0,5777</p> <p>Nicht konvulsiv OR=1,79 (95 %-KI: 0,11; 29,44) 11 % vs. 10 % p=0,7811</p> | Kein Zusatznutzen belegt |
| Globaler Betreuer-Eindruck | <p>Studienzeitraum (14 Wochen) SMD=-0,80 (95 %-KI: -1,24; -0,36) p=0,0004</p> | Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) | <p>Therapieende</p> <ul style="list-style-type: none"> - Physische Einschränkungen - Energie/Müdigkeit - Aufmerksamkeit/Konzentration - Gedächtnis - Sprache | Kein Zusatznutzen belegt |

| | | |
|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Andere kognitive Fähigkeiten - Depression - Angst - Kontrolle/Hilflosigkeit - Selbstwertgefühl - Soziale Interaktion - Soziale Aktivitäten - Stigma - Verhalten - Allgemeine Gesundheit - Lebensqualität - Gesamt-Lebensqualität | |
| Vineland-II Fragebogen | Erhaltungszeitraum (12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> - Kommunikation - Alltagsfähigkeiten - Soziale Fähigkeiten - Motorische Fähigkeiten - Adaptives Verhalten - Index für fehlangepasstes Verhalten | Kein Zusatznutzen belegt |
| Verträglichkeit | | |
| UE | Studienzeitraum (14 Wochen) RR=0,93 (95 %-KI: 0,84; 1,14) 91 % vs. 98 % | Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten |
| SUE | Studienzeitraum (14 Wochen) RR=1,21 (95 %-KI: 0,53; 2,76) 23 % vs. 17 % | Kein geringerer oder größerer Schaden belegt |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | Studienzeitraum (14 Wochen) RR=NA 0 % vs. 0 % | Kein geringerer oder größerer Schaden belegt |
| Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar bzw. anzugeben; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus. | | |

Mortalität

Für die Bewertung der Mortalität wurden die UE mit Todesfolge herangezogen. In keiner Behandlungsgruppe traten Todesfälle auf. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität

Die Morbidität wird in diesem Dossier anhand der konvulsiven Anfälle, des Status Epilepticus und des globalen Betreuer-Eindrucks bewertet. Letzterer ist insbesondere deshalb von erheblicher Relevanz, da für die betrachtete Patientenpopulation von Kindern mit schweren Behinderungen die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes darstellt. Eine Erhebung dieser Daten von den betroffenen Kindern ist in dieser Indikation nicht möglich.

In der Morbidität wird der zentrale Endpunkt, die Häufigkeit konvulsiver Anfälle, in zwei Operationalisierungen dargestellt. Zum einen zeigt sich in der Reduktion der Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 75 % ein signifikanter Vorteil zu Gunsten Epidyolex mit einem RR in der Behandlungsphase von 3,78 (95%-KI [1,38; 10,40]). Damit ergibt sich mit den numerischen Vorteilen bei der Reduktion um mindestens 50 % ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Zudem ist die Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle dargestellt, bei der sich ein Vorteil zu Gunsten Epidyolex zeigt mit einem Hazard Ratio von 0,50 (95 %-KI [0,29; 0,86]). Hier ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für Epidyolex ableitbar. Für den Endpunkt der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ergibt sich damit in der Zusammenschau ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen auf Basis des beträchtlichen und des nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens in den beiden Operationalisierungen.

Für den Endpunkt Status Epilepticus zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist hier kein Zusatznutzen belegt.

Im globalen Betreuer-Eindruck des Gesundheitszustandes zeigt sich für den gesamten Studienzeitraum ein signifikanter und relevanter Vorteil zu Gunsten von Epidyolex mit einer SMD von -0,80 (95 %-KI [-1,24; -0,36]) und damit ein Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden explizit für die Epilepsie entwickelten und validierten Fragebögen QOLCE und Vineland-II erhoben. In keiner Domäne wurde ein Vorteil oder Nachteil von Epidyolex gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

In der Studie GWEP1424 war die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades unter Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant anders ($p = 0,2547$). Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 91 % mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 98 %. Das RR beträgt 0,93 (95 %-KI [0,84; 1,14]) im Vergleich zu Placebo.

In keinem Einzel-UE zeigte sich ein signifikantes relatives Risiko für den Vergleich von Epidyolex gegenüber Placebo. Die häufigsten UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Somnolenz (bei 34,0 % der Patienten gegenüber 20 % in der Placebogruppe;

p = 0,1152), Fieber (20 % gegenüber 22 %; p = 0,6662), verminderter Appetit (18 % gegenüber 15 %; p = 0,9032), Diarrhoe (16 % gegenüber 10 %; p = 0,3847), Status epilepticus (11 % gegenüber 12 %, p = 0,8040) und Ermüdung (9 % gegenüber 12 %, p = 0,5981). Andere UE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

SUE traten bei 23 % der Patienten mit Epidyolex und 17 % der Patienten mit Placebo auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p = 0,6574; RR=1,21 (95 %-KI [0,53; 2,76]). Das häufigste SUE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 11 % der Patienten gegenüber 12 % in der Placebogruppe; p = 0,8040). Andere SUE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

Ein UE, das zum Therapieabbruch führte, trat weder bei den mit Epidyolex behandelten Patienten noch bei den Patienten mit Placebo auf.

Damit ist für die Verträglichkeitsendpunkte kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Kinder mit Dravet-Syndrom zeigen sich insgesamt ausschließlich signifikante Vorteile zu Gunsten von Epidyolex im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Epidyolex insbesondere auf Basis des beträchtlichen Zusatznutzens im Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle und unter Berücksichtigung der weiteren Endpunkte mit nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen insgesamt ein quantifizierbarer Zusatznutzen mit Ausmaß mindestens gering.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|
| Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom | Gering |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Trifft nicht zu.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Trifft nicht zu.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Trifft nicht zu.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Trifft nicht zu.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studie | Titel | Datenquelle |
|------------------------|---|-------------------|
| GWEP1424 (GWPCare2) | GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Epidyolex (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome Clinicaltrial.gov ID: NCT02224703 | [21, 22, 23 , 24] |

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ruthirago D, Julayanont P, Karukote A, Shehabeldin M, Nugent K. Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci.* 2018 Nov;128(11):1052-60.
2. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy & behavior : E&B.* 2016 Nov;64(Pt A):69-74.
3. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res.* 2005 Jun;65(1-2):101-15.
4. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2017 Jan;58(1):17-26.
5. BIAL. Zebinix (Eslicarbazepin) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 5.2018. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012031>.

6. Desitin. Fachinformation Lamotrigin Desitin® 100 mg Tabletten [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010760>.
7. Heumann. Carbamazepin 200/400 Heumann [online]. 3.2014. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006667>.
8. ratiopharm. Fachinformation Oxcarbazepin [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011414>.
9. TEVA. Fachinformation Phenytoin [online]. 1.2016. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002869>.
10. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. Can J Neurol Sci. 2016 Jun;43 Suppl 3:S13-8.
11. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften[online]. 2000 updated 22.1.2000. [Aufgerufen am 08.08.2019]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:32000R0141>.
12. European Medicines Agency (EMA). Orphan decision EU/3/14/1339 Epidyolex for Dravet Syndrome [online]. 2014. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339>.
13. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report EMA/428872/2019 [online]. 2019. [Aufgerufen am 09.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-064. 2017.
16. Trinka E, Leitinger M. Neue Definition und Klassifikation des Status epilepticus – Was ändert sich für die Praxis? Zeitschrift für Epileptologie. 2018 November 01;31(4):233-6.
17. 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 Jun;41(6):765-74.Epub 2000/06/07.

18. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland adaptive behavior scales: Second edition (Vineland II), survey interview form/caregiver rating form. Livonia: Pearson Assessments; 2005.
19. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation Epidyolex [online]. 9.2019. [Aufgerufen am 04.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022728>.
20. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Oct;94(4):451-5.Epub 2006/11/04.
21. Clinical trials. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome [online]. 2014. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224703>.
22. EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. [online]. 2014. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002939-34/ES>.
23. WHO ICTRP. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. [online]. 2014. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224703>.
24. GW Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (1424). 2018/2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|------------------------|---|---------|
| Datenbankname | Medline | |
| Suchoberfläche | Pubmed | |
| Datum der Suche | 01.08.2019 | |
| Zeitsegment | Kein Zeitfilter | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [20] | |
| #1 | epilepsy, myoclonic[MeSH Terms] | 4522 |
| #2 | dravet syndrom*[Title/Abstract] | 816 |
| #3 | myoclon*[Title/Abstract] | 13187 |
| #4 | ((epilep*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]) OR encephalopath*[Title/Abstract] | 227014 |
| #5 | #3and#4 | 7630 |
| #6 | #1 or #2 or #5 | 9535 |
| #7 | lennox gastaut syndrome[MeSH Terms] | 295 |
| #8 | spasms, infantile[MeSH Terms] | 3430 |
| #9 | lennox syndrome*[Title/Abstract] | 80 |
| #10 | lennox gastaut syndrome*[Title/Abstract] | 1238 |
| #11 | (LGS[Title/Abstract]) OR SMEI[Title/Abstract] | 1386 |
| #12 | infantile spasm*[Title/Abstract] | 2307 |
| #13 | childhood onset epileps*[Title/Abstract] | 217 |
| #14 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 6568 |
| #15 | #6 OR #14 | 15183 |
| #16 | ((random*) OR double blind*) OR Placebo* | 1370244 |
| #17 | #15 AND #16 | 569 |
| #18 | Cannabid* OR Epidiolex OR GWP42003-P OR Cannabidiol OR Epidyolex | 2550 |

| | | |
|-----|-------------|----|
| #19 | #18 AND #17 | 28 |
|-----|-------------|----|

Anmerkung: Aufgrund der Breite der Suchen für die Population/Indikation „Epilepsie“ wurde dieselbe Suchstrategie in Anwendungsgebiet A und B eingesetzt.

| | | |
|------------------------|--|--------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.08.2019 | |
| Zeitsegment | Kein Zeitfilter | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [20] | |
| #1 | myoclonic epilepsy.kw. | 898 |
| #2 | dravet syndrom*.ab. or dravet syndrom*.ti. | 1375 |
| #3 | myoclon*.ab. or myoclon*.ti. | 18538 |
| #4 | (epilep* or seizure* or encephalopath*).ab. or epilep*.ti. or seizure*.ti. or encephalopath*.ti. | 311984 |
| #5 | #3and#4 | 11514 |
| #6 | #1 or #2 or #5 | 12583 |
| #7 | lennox gastaut syndrome.kw | 398 |
| #8 | infantile spasms.kw. | 803 |
| #9 | lennox syndrome*.ti. or lennox syndrome*.ab. | 137 |
| #10 | lennox gastaut syndrome*.ti. or lennox gastaut syndrome*.ab. | 2028 |
| #11 | LGS.ti. or LGS.ab. or SMEI.ab. or SMEI.ti. | 1910 |
| #12 | infantile spasm*.ti. or infantile spasm*.ab. | 3359 |
| #13 | childhood onset epileps*.ti. or childhood onset epileps*.ab. | 328 |
| #14 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 7051 |
| #15 | #6 OR #14 | 18553 |

| | | |
|-----|--|---------|
| #16 | (random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af. | 1872442 |
| #17 | #15 AND #15 | 998 |
| #18 | Cannabid* OR Epidiolex OR GWP42003-P OR Cannabidiol OR Epidyolex | 4668 |
| #19 | #18 AND #17 | 80 |

| | | |
|-----------------|--|-------|
| Datenbankname | Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | The Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 01.08.2019 | |
| Zeitsegment | Kein Zeitfilter | |
| Suchfilter | Cochrane Filter für „Trials“ | |
| #1 | MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees | 57 |
| #2 | MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees | 25 |
| #3 | MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees | 63 |
| #4 | epilep* OR seizure* OR encephalopath* | 16166 |
| #5 | dravet syndrom* | 94 |
| #6 | Lennox Gastaut Syndrom* | 273 |
| #7 | SMEI OR LGS | 169 |
| #8 | childhood onset epilep* | 160 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 16236 |
| #10 | Cannabid* OR Epidiolex OR Cannabidiol OR Epidyolex OR GWP42003-P | 482 |
| #11 | #9 AND #10 | 105 |
| #12 | Filter #11 for “Trials” | 68 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 08.12.2010 |
| Suchstrategie | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| Treffer | 23 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 01.08.2019 |
| Suchstrategie | (Epilepsy AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P)) |
| Treffer | 41 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 01.08.2019 |
| Suchstrategie | (Epilepsy AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P)) |
| Treffer | 46 |

| | |
|------------------------|-----------------------------|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
|------------------------|-----------------------------|

| | |
|------------------------|---|
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 01.08.2019 |
| Suchstrategie | (Epilepsy AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P)) |
| Treffer | 11 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html |
| Datum der Suche | 01.08.2019 |
| Suchstrategie | “Cannabidiol” ODER “Epidiolex” [in „Titel“] ODER „GWP42003-P“ ODER „Cannabidiol“[in “Aktive Substanz”] UND „Epilepsie“ [Textfelder] ODER Epilepsie [Therapeutic Area] |
| Treffer | 0 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studie | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 1 | Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Maintenance of long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) treatment in dravet syndrome (DS): Results of the open-label extension (OLE) trial (GWPCARE 5). <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> . 2017 December;59 | A6 |
| 2 | Joshi C, Thiele E, Marsh E, French J. Treatment with Cannabidiol (CBD) Significantly Reduces Drop and Total Seizure Frequency in Lennox-Gastaut Syndrome (LGS): results of a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial (GWPCARE4). <i>Annals of neurology</i> . 2017;82(S21):S293 | A6 |
| 3 | Patel A, Devinsky O, Cross JH, Villanueva V, Wirrell E, VanLandingham K, et al. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a dose-ranging, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). <i>Neurology</i> . 2017 August;89 (8) | A6 |
| 4 | Wirrell E, Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross J, Sommerville K. Cannabidiol (CBD) treatment effect and adverse events (AES) by time in patients with lennox-gastaut syndrome (LGS): Pooled results from 2 trials. <i>Annals of Neurology</i> . 2018 October;84 | A6 |
| 5 | Zuberi S, Patel AD, Wilfong A, Joshi C, Gil-Nagel A, Roberts C, et al. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop-seizure frequency in lennox-gastaut syndrome (LGS): Pooled efficacy and safety results from two randomized controlled trials. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> . 2017 December;59 | A6 |
| 6 | Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. <i>New England journal of medicine</i> . 2018;378(20):1888- 97. | A2 |
| 7 | Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Lyons PD, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>The Lancet</i> . 2018 17 - 23 March;391(10125):1085-96. | A2 |
| 8 | Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2017 25 May;376(21):2011-20 | A5 |
| 9 | Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, Checketts D, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. <i>Epilepsia</i> . 2019 Mar;60(3):419-28. | A7 |
| 10 | Scheffer IE, Halford J, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh Malawsky Y, Wong M, Checketts D, Vanlandingham K. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with Dravet syndrome (DS) in an open-label extension (OLE) trial. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> . 2019 January;61 (Supplement 1):63 | A7 |
| 11 | Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. <i>Epilepsia</i> . 2019 February;60(2):294-302. | A7 |
| 12 | Thiele E, Marsh E, Halford J, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Gunning B, | A6 |

| | | |
|----|---|----|
| | Checketts D, Roberts C. Long-term safety and efficacy of cannabidiol (CBD) in patients with lennox-gastaut syndrome (LGS): Results of the open-label extension (OLE) trial (GWPCARE5). <i>Annals of Neurology</i> . 2018 October;84 (Supplement 22):S336. | |
| 13 | Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. <i>Neurology</i> . 2018 Apr 3;90(14):e1204-e11. | A5 |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgr und |
|--------------------|-------------|--|---------------------|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| 1 | NCT02286986 | Cannabidiol (CBD) to 27 Patients (Aged 2 Years - 19 Years) With Drug Resistant Epilepsy ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02286986 | A10 |
| 2 | NCT02324673 | Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-resistant Seizure Disorders ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02324673 | A7 |
| 3 | NCT02091375 | Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1) [online]. 2014 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091375 | A5 |
| 4 | NCT02318602 | Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Treatment for Treatment-resistant Seizure Disorder ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318602 | A7 |
| 5 | NCT02224690 | A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as Adjunctive Treatment for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults (GWPCARE4) [online]. 2014 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224690 . | A2 |
| 6 | NCT02224560 | Efficacy and Safety of GWP42003-P for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults (GWPCARE3) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224560 . | A2 |
| 7 | NCT02318563 | Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Therapy for Treatment of Participants With Inadequately Controlled Dravet Syndrome ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: | A10 |

| | | | |
|----|-------------|--|--------|
| | | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318563 | |
| 8 | NCT02229032 | Genetic Analysis Between Charlotte's Web Responders Versus Non- Responders in a Dravet Population ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02229032 | A7 |
| 9 | NCT02318537 | Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Therapy for Treatment of Participants With Inadequately Controlled Lennox-Gastaut Syndrome ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318537 | A10 |
| 10 | NCT02224573 | GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224573 | A7 |
| 11 | NCT02091206 | A Dose-ranging Pharmacokinetics and Safety Study of GWP42003-P in Children With Dravet Syndrome (GWPCARE1) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091206 | A7 |
| 12 | NCT02461706 | Treatment of Drug Resistant Epilepsy (Cannabidiol) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02461706 | A10 |
| 13 | NCT02556008 | Cannabidiol for Pediatric Epilepsy (Compassionate Use) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556008 | A10 |
| 14 | NCT02447198 | Cannabidiol (CBD) and Pediatric Epilepsy ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02447198 | A7 |
| 15 | NCT02397863 | Epidiolex and Drug Resistant Epilepsy in Children (CBD) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02397863 | A7,A10 |
| 16 | NCT02607891 | A Study to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and Cannabidiol in Patients With Epilepsy ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607891 | A10 |
| 17 | NCT02607904 | An Open-label Extension Trial to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and Cannabidiol in Patients With Epilepsy ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607904 | A7 |
| 18 | NCT02564952 | An Open-label Extension Study to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Clobazam and Cannabidiol | A7 |

| | | | |
|----|-------------|---|-----|
| | | ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564952 | |
| 19 | NCT02565108 | A Randomized Controlled Trial to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Clobazam and Cannabidiol ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565108 | A7 |
| 20 | NCT02332655 | Cannabidiol Expanded Access Study in Medically Refractory Sturge-Weber Syndrome ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332655 | A10 |
| 21 | NCT02551731 | Cannabidiol Oral Solution for Treatment of Refractory Infantile Spasms ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551731 | A10 |
| 22 | NCT02660255 | Safety and Tolerability of Cannabidiol in Subjects With Drug Resistant Epilepsy (CBD) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02660255 | A7 |
| 23 | NCT02783092 | A Double-Blind Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Cannabidiol as an add-on Therapy for Treatment in Refractory Epilepsy ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783092 | A10 |
| 24 | NCT02987114 | A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Oral Administration of PTL101 (Cannabidiol) as an Adjunctive Treatment for Pediatric Intractable Epilepsy ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987114 | A7 |
| 25 | NCT02695537 | Safety, and Tolerability of Epidiolex In Patients ((Ages 1 - 19 Years) With Intractable Epilepsy ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02695537 | A10 |
| 26 | NCT02983695 | Cannabinoid Therapy for Pediatric Epileps ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02983695 | A10 |
| 27 | NCT02910297 | The Pharmacokinetics of Cannabidiol (CBD) and Its Effects in Children With Severe Epilepsy ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02910297 | A10 |
| 28 | NCT02700412 | University of Alabama at Birmingham (UAB) Adult CBD Program ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: | A10 |

| | | | |
|----|-------------|---|-----|
| | | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02700412 | |
| 29 | NCT02815540 | The Effects of Cannabidiol (CBD) on Electrical and Autonomic Cardiac Function in Children With Severe Epilepsy (CBD1) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02815540 | A10 |
| 30 | NCT02953548 | Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms (GWPCARE7) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953548 | A10 |
| 31 | NCT02954887 | Phase 3 Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms: Open-label Extension Phase (GWPCARE7) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02954887 | A10 |
| 32 | NCT03014440 | Study of Cannabidiol for Drug-Resistant Epilepsies ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03014440 | A10 |
| 33 | NCT03196934 | Expanded Use of Cannabidiol Oral Solution ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03196934 | A10 |
| 34 | NCT03024827 | Cannabidiol in Children With Refractory Epileptic Encephalopathy (CARE-E) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03024827 | A10 |
| 35 | NCT03355300 | Long-Term Safety of Pharmaceutical Grade Synthetic Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-Resistant Childhood Absence Seizures ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03355300 | A10 |
| 36 | NCT03336242 | Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-Resistant Childhood Absence Seizures ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336242 | A10 |
| 37 | NCT03676049 | Cannabidiol for Drug Resistant Pediatric Epilepsy (Expanded Access Use) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03676049 | A10 |
| 38 | NCT03467113 | A Study to Assess the Safety and Tolerability of ZX008 in Children and Young Adults With DS or LGS Currently Taking CBD ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467113 | A7 |

| | | | |
|------------------|---------------------|---|-----|
| 39 | NCT03421496 | A Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cannabidiol Oral Solution With Vigabatrin as Initial Therapy in Participants With Infantile Spasms ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421496 | A10 |
| 40 | NCT03808935 | Cannabis Extract in Refractory Epilepsy Study (CERES) [online]. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03808935 . | |
| WHO ICTRP | | | |
| 41 | NCT03355300 | Long-Term Safety of Pharmaceutical Grade Synthetic Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-Resistant Childhood Absence Seizures [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03355300 | A10 |
| 42 | ACTRN12618000183280 | Study of ZYN002 (cannabidiol gel) in 40 Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000183280 | A7 |
| 43 | ACTRN12618000516280 | Clinical study of Cannabidiol in children and adolescents with Developmental and Epileptic Encephalopathy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000516280 | A7 |
| 44 | ACTRN12618001424291 | A Phase 1, Randomised, Placebo-controlled, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cannabidiol in Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001424291 | A7 |
| 45 | NCT03676049 | Cannabidiol for Drug Resistant Pediatric Epilepsy (Expanded Access Use) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03676049 | A10 |
| 46 | ACTRN12618001706268 | A Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of EP1, an Enriched Cannabidiol Oil, in Children and Adolescents with Medication Resistant, Refractory Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001706268 | A10 |
| 47 | NCT03014440 | A Phase 1/2, Safety, Tolerability, and Dose-Finding Study of Cannabidiol for Drug-Resistant Epilepsies [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03014440 | A10 |
| 48 | NCT03196934 | A Multicenter, Open-label, Flexible Dose Study to Assess the Long-term Safety of Pharmaceutical Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Treatment for Pediatric Subjects With a Treatment-resistant Seizure Disorder Who Complete INS011- | A10 |

| | | | |
|----|---------------------|--|-----|
| | | 14-029 or Part A of INS011-15-054 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196934 | |
| 49 | NCT03336242 | A Phase 2, Open-label, Dose-finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Pharmaceutical Grade Synthetic Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Patients With Treatment-Resistant Childhood Absence Seizures [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336242 | A7 |
| 50 | NCT02700412 | University of Alabama at Birmingham (UAB) Adult CBD Program [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700412 | A10 |
| 51 | ACTRN12616000510448 | A Phase 2A, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Center, Multiple-Dose Study to Assess the Safety and Efficacy of ZYN002 Administered as a Transdermal Gel to Patients with Partial Onset Seizures (STAR 1) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000510448 | A7 |
| 52 | NCT02783092 | A Double-blind, Randomized Placebo-controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Cannabidiol as an add-on Therapy for Treatment in Refractory Epileptic Crisis in Children and Adolescents [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02783092 | A10 |
| 53 | NCT02815540 | The Effects of Cannabidiol (CBD) on Electrical and Autonomic Cardiac Function in Children With Severe Epilepsy CBD1 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815540 | A7 |
| 54 | NCT02910297 | The Pharmacokinetics of Cannabidiol (CBD) and Its Effects in Children With Severe Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910297 | A10 |
| 55 | ACTRN12616001455459 | Open Label Extension Study to ZYN2-CL-03 to Assess the Long Term Safety and Efficacy of ZYN002 Administered as a Transdermal Gel to Patients with Partial Onset Seizures (STAR 2) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001455459 | A7 |
| 56 | NCT02983695 | Cannabinoid Therapy in Medically Refractory Pediatric Epilepsy - Phase 1: Dosing and Tolerability Study of a Cannabidiol-Rich Whole Plant Extract of Cannabis. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983695 | A10 |
| 57 | NCT02987114 | A Phase II, Open-label, Single-center Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Oral Administration of | A7 |

| | | | |
|----|-------------|--|-----|
| | | PTL101 (Cannabidiol) as an Adjunctive Treatment for Pediatric Intractable Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987114 | |
| 58 | NCT02397863 | An Open Label, Multi-Center Study to Investigate the Safety of Cannabinoid (GWP42003-P) in Children With Medication Resistant Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397863 | A7 |
| 59 | NCT02447198 | Cannabidiol (CBD) and Pediatric Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447198 | A10 |
| 60 | NCT02461706 | Physician Expanded Access to Investigational New Drug Cannabidiol for the Treatment of Drug Resistant Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461706 | A10 |
| 61 | NCT02556008 | Cannabidiol for the Treatment of Pediatric Epilepsy (Expanded Access/Compassionate Use Protocol) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556008 | A10 |
| 62 | NCT02565108 | A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Clobazam and Cannabidiol (GWP42003-P) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565108 | A7 |
| 63 | NCT02607891 | A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Pharmacokinetic Trial in 2 Parallel Groups to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and GWP42003-P in Patients With Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607891 | A7 |
| 64 | NCT02660255 | Safety and Tolerability of Cannabidiol in Subjects With Drug Resistant Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660255 | A7 |
| 65 | NCT02286986 | Cannabidiol (CBD) to 27 Patients (Aged 2 Years - 19 Years) With Drug Resistant Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286986 | A10 |
| 66 | NCT02324673 | A Phase 1/2 Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Multiple Doses of Pharmaceutical Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-Resistant Seizure Disorders [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: | A7 |

| | | | |
|----|---------------------|---|----|
| | | http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324673 | |
| 67 | NCT02318602 | A Multicenter, Open-label, Flexible Dose Study to Assess the Long-term Safety of Pharmaceutical Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Treatment for Pediatric and Adult Subjects With a Treatment-resistant Seizure Disorder Who Complete INS011-14-029 or Part A of INS011-15-054 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318602 | A7 |
| 68 | NCT02224573 | An Open Label Extension Study to Investigate the Safety of Cannabidiol (GWP42003-P; CBD) in Children and Young Adults With Inadequately Controlled Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224573 | A7 |
| 69 | NCT02091206 | A Double Blind, Placebo Controlled Two-part Study to Investigate the Dose-ranging Safety and Pharmacokinetics, Followed by the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091206 | A7 |
| 70 | EUCTR2011-003208-19 | GWP42003 symptomatic treatment of ulcerative colitis. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003208-19-GB | A2 |
| 71 | NCT01562314 | GWP42003 symptomatic treatment of ulcerative colitis. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562314 | A2 |
| 72 | EUCTR2011-000180-28 | GWMD09126 - GWP42003:GWP42004 antipsychotic(s) weight gain treatment [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000180-28-GB | A2 |
| 73 | EUCTR2013-000212-22 | GWP42003 as adjunctive therapy to first line antipsychotics in schizophrenia and related psychotic disorders [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000212-22-GB | A2 |
| 74 | NCT01491490 | Treatment on Iatrogenic Weight Gain and Dyslipidaemia Associated With Olanzapine GWMD09126 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491490 | A2 |
| 75 | NCT02544750 | An Open-label Extension Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544750 | A7 |
| 76 | NCT02954887 | Phase 3 Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms: Open-label Extension Phase (GWPCARE7) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954887 | A7 |

| | | | |
|-----------------------------|---------------------|---|-----|
| | | 87 | |
| 77 | NCT02953548 | Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms (GWPCARE7) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953548 | A2 |
| 78 | NCT02695537 | Safety, and Tolerability of Epidiolex In Patients (Ages 1 - 19 Years) With Intractable Epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695537 | A2 |
| 79 | DRKS00013177 | [Observation of CBD therapy inpatients with intractable epilepsy Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013177 | A1 |
| 80 | NCT03808935 | A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Cannabidiol Plus Tetrahydrocannabinol (CBD+THC) Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Seizures [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808935 | A4 |
| 81 | NCT03848832 | Efficacy and Safety of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P, CBD-OS) in Patients With Rett Syndrome (ARCH) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03848832 | A2 |
| 82 | EUCTR2014-000995-24 | A double-blind, placebo-controlled two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000995-24-GB | A7 |
| 83 | NCT02091375 | Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1) [online]. 2014 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091375 | A5 |
| 84 | NCT02224560 | Efficacy and Safety of GWP42003-P for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults (GWPCARE3 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224560 | A2 |
| 85 | NCT02224690 | A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as Adjunctive Treatment for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults (GWPCARE4) [online]. 2014 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224690 | A2 |
| EU Clinical Trials Register | | | |
| 86 | 2015-004904-50/PL | A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of Cannabidiol (GWP42003- | A10 |

| | | | |
|----|-------------------|--|-----|
| | | P) in infants with Infantile Spasms following an initial open label pilot study. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004904-50/PL | |
| 87 | 2015-002939-18/ | A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled pharmacokinetic trial in two parallel groups to investigate possible drug- drug interactions between stiripentol or valproate and GWP42003-P in patients with epilepsy [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002939-18/ES | A7 |
| 88 | 2015-002154-12/ES | 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 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002154-12/ES | A10 |
| 89 | 2014-002942-33/ES | A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate possible drug-drug interactions between clobazam and cannabidiol (GWP42003-P) [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002942-33/ES | A7 |
| 90 | 2014-001834-27/GB | An open label extension study to investigate the safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) in children and adults with inadequately controlled Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001834-27/GB | A7 |
| 91 | 2014-002321-35/HU | A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With an Open-Label Extension Phase of Perampanel as Adjunctive Treatment in Subjects at Least 2 years of Age With Inadequately Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002321-35/HU | A2 |
| 92 | 2018-004378-92/ES | Effect of cannabinoids (THC / CBD) on hyperalgesia in patients with deep endometriosis [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004378-92/ES | A2 |
| 93 | 2014-002940-42/GB | A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in children and adults [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002940-42/GB | A2 |
| 94 | 2014-002941-23/NL | A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox- Gastaut syndrome in children and adults | A2 |

| | | | |
|----|-------------------|---|--|
| | | [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002941-23/NL . | |
| 95 | 2014-000995-24/GB | A double-blind, placebo-controlled two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000995-24/GB | |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1424

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 in Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo, gemessen als Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Verlauf der Behandlung gegenüber der Baseline-Periode.</p> <p>Weitere Studienziele waren die Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle, die Dauer der Anfälle, die Nutzung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Status-epilepticus-Episoden, Schlafstörungen/Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität, Wachstum und Entwicklung, und die Bewertung des Verhaltens und der kognitiven Fähigkeiten.</p> <p>Außerdem wurden die Pharmakokinetik von Epidyolex (GPW42003-P) und seinen Hauptmetaboliten, das Vorhandensein von Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC) und seinen Hauptmetaboliten im Plasma, das Vorhandensein von THC, Epidyolex (GPW42003-P) und deren Hauptmetaboliten im Urin, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika sowie die Sicherheit untersucht.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 in Kindern und Jugendlichen (2 – 18 Jahre) mit Dravet-Syndrom.</p> <p>Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen von Epidyolex (GWP42003-P, 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) vs. Placebo. Zuteilungsverhältnis 1:1:1. Behandlungsdauer: 14 Wochen.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Amendment 1 vom 23.10.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung des sekundären Endpunkts der Änderung der Dauer der Anfallssubtypen, bewertet vom CGICSD - Klärung des Ausschlusskriteriums zu früheren und begleitender Behandlung mit Cannabinoiden - Ergänzung der Sammlung von Daten zu Epilepsie-spezifischen Gentests und früheren AEDs in der Erhebung der medizinischen Historie. - Verwendung der Studienmedikation sollte im Papier-Tagebuch erfasst werden, um das IVRS zu entlasten - Klärung, dass die Baselineperiode mindestens 28 Tage vor Beginn der Therapie mit Studienmedikation dauern sollte - Klärung, dass die Nachbeobachtungszeit für die Sicherheit mindestens 28 Tage nach Ende der Studienbehandlung erfolgen sollte - Klärung der Anfallssubtypen und der Definition "zählbare |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>partielle Anfälle"</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung dass die Instrumente zur Bestimmung der Kognition nur in Zentren eingesetzt werden sollten, die Expertise in diesem Bereich hatten - Klärung, dass Schwangerschaftstests vor Randomisierung mittels Urin ermittelt werden sollten, nicht mittels Serum - Ergänzung des PCWS für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren <p>Amendment 2 vom 20.11.2014 (auf Verlangen der Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung, dass randomisierte Patienten, die die Kriterien für DILI erfüllten, aus der Studie ausgeschlossen werden mußten <p>Amendment 3 vom 20.03.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der Stratifizierung der Patienten nach Alter - Ergänzung der Erhebung von Daten zum Wachstum und der Entwicklung der Patienten - Ergänzende Messung der Effekt der Menstruation - Amendments zu den statistischen Methoden zur Analyse der primären und sekundären Endpunkte - Ergänzung der Blutentnahme für pharmakokinetische Analysen von CBD - Ergänzung der Messung von Serum Triglyzeriden - Klärung, dass Visit 8 (End of Treatment visit) auch als withdrawal visit benannt wird. - Ergänzung von EKG und Labormessungen - Anhebung der Patientenzahl pro Gruppe von 40 auf 50 (Änderung der Annahme für die mittlere Reduktion konvulsiver Anfälle in der Placebo-Gruppe von 10% auf 18%). - Klärung der Kriterien für die Verwendung von Kontrazeptiva - Ergänzung des Ausschlußkriteriums für Patienten, die Felbamat für weniger als 1 Jahr. - Klärung der Verwendung von ECS zur Bestimmung der Anfallssubtypen und der Diagnose vom Dravet Syndrom - Ergänzung, dass Patienten nach Absetzen der Studienmedikation nach einem UE schon vor Abklingen des UE die Studienmedikation wieder einnehmen können, wenn das UE tolerierbar ist. - Ergänzung der sekundären Endpunkte zur Angleichung der Studie mit der Open-Label-Extension Studie - Klärung, dass auch, wenn Patienten die Zieldosis schon vor Ende des 2-Wochenzeitraums erreicht haben, der 2-Wochenzeitraum als Titrationsphase beibehalten wird. <p>Amendment 4 vom 29.05.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Änderungen wurden nicht umgesetzt, da die Forderungen der FDA für dieses Amendment nochmal geändert wurden. Die neuen Forderungen wurden in Amendment 5 beschrieben und umgesetzt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------------------|---|
| | | <p>Amendment 5 vom 29.06.2015 (Gemäß Anforderungen der FDA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der statistischen Analyse, so dass für den primären und die sekundären Endpunkte die gesamte Behandlungsdauer (Titration plus Erhaltung) berücksichtigt wurde - Anpassung des Mindestalters für das Tanner Staging - Klärung, dass im Follow-up für Patienten mit Verdacht auf DILI Laborparameter gemonitort werden sollten - Reklassifizierung die Effekte der Menstruation als Sicherheitseffekt - Ergänzung von Responder- und Sensitivitätsanalysen für die mittlere Anzahl Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche - Klärung, dass für den Einschluss in die Studie nur die ersten 28 Tage der Baselineperiode bzgl. konvulsiver Anfälle gelten sollen - Entfall des Sozioökonomischen Skalentests, da er nicht über Länder hinweg standardisiert werden konnte - Klärung der durchzuführenden Leberfunktionstests in der Nachbeobachtung, die nicht die Kriterien für DILI einhielten - Klärung der Einschlusskriterien für eingeschränkte Leberfunktion analog den Kriterien für DILI - Klärung, dass Blutproben für die PK nur von Patienten mit einem Gewicht von mindestens 20 Kilo genommen werden sollten. - Klärung der Altersgrenzen zur Verwendung des C-SSRS <p>Amendment 6 vom 23.02.2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anhebung des geplanten Stichprobenumfangs von 50 auf 62 Patienten - Änderung der statistischen Analyse für die Anfallsdaten von parametrischen zu nicht-parametrischen Methoden - Ergänzende Messungen zu THC und wichtigen Metaboliten - Klärung, dass Interaktionen von Medikamenten mit der Studienmedikation mit GW diskutiert werden mussten. - Änderung der Medikamentengabe für Patienten mit Schluckbeschwerden <p>Amendment 7 vom 06.09.2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der primären Analysen und einiger Sensitivitätsanalyse vom Wilcoxon-Ranksummentest zu einer Analyse mit einem negativ-Binominalen Regressionsmodell - Löschen des Begriffs "percentage change" vom primären Endpunkt und für prozentuale Änderungen der sekundären Endpunkte - Klärung des Verhältnisses der Patienten in den vier Gruppen Epidyolex 10 mg/kg/Tag, Epidyolex@ 20 mg/kg/Tag, Placebo 10 mg/kg/Tag, Placebo 20 mg/kg/Tag in 2:2:1:1. Die Placebogruppen sollten für die Analyse gepoolt werden. Der Stichprobenumfang änderte sich nicht. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der | <u>Einschlusskriterien</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|-----------------------|--|
| | Probanden / Patienten | <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie abzugeben. 2. Patienten und deren Betreuungsperson waren dazu bereit und in der Lage (nach Ansicht des Prüfarztes), alle Studienanforderungen zu erfüllen. 3. Patient war männlich oder weiblich und zwischen 2 und 10 Jahre alt (einschließlich). 4. Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Dravet-Syndroms, welches durch derzeit verfügbare Antiepileptika nicht gänzlich kontrolliert werden konnte. 5. Patient erlitt mindestens 4 konvulsive Anfälle (d.h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) während der ersten 28 Tage des Baselinezeitraums. 6. Patient nahm ein Antiepileptikum oder mehrere in einer Dosis ein, die über mindestens 4 Wochen unverändert geblieben war. 7. Alle Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Patient und Betreuungsperson waren dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. Ketogene Diät und Vagusnervstimulation wurden nicht als Antiepileptika betrachtet. 8. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit zu gestatten, dass der behandelnde Arzt und der Facharzt über die Teilnahme an der Studie in Kenntnis gesetzt werden. 9. Patienten hatten ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen des Baselinezeitraums geführt; Patienten, die nicht kooperationsbereit waren, wurden für als die Fortsetzung nicht geeignet eingestuft. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch signifikante instabile Erkrankungen. 2. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch signifikante Krankheiten in den 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung. 3. Patient hatte, nach Ansicht des Prüfarztes, klinisch signifikante abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung. 4. Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, welches bei Screening oder Randomisierung aufgezeichnet wurde. 5. Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des Prüfarzt, verhindert hätte, dass das EKG ausgewertet werden kann. 6. Patient war in der Vergangenheit innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig von Alkohol oder einer Substanz abhängig oder konsumierte täglich 5 oder |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>mehr alkoholhaltige Getränke.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Patient hatte aktuell oder in der Vergangenheit innerhalb der 3 Monate vor dem Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Drogenkonsum, Medizinal-Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex)). 8. Patient war nicht dazu bereit, während der Studie auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Drogenkonsum, Medizinal-Cannabis oder Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex) zu verzichten. 9. Patient hatte in der Vergangenheit mehrmals Symptome (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht), die mit einem Blutdruckabfall wegen Änderung der Körperhaltung im Bezug standen. 10. Patient hatte in dem Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Studienvisite Alkohol zu sich genommen und/oder war nicht dazu bereit, während der Studie auf das Trinken von Alkohol zu verzichten. 11. Patient hatte eine bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Cannabinoiden oder einen der Trägerstoffe des klinischen Prüfpräparats, z. B. Sesamöl. 12. Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten waren im gebärfähigen Alter; außer wenn sie dazu bereit waren sicherzustellen, dass sie oder der Partner hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden während der Dauer der Studie und 3 Monate darüber hinaus anwenden. Hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden waren definiert als solche, welche, allein oder in Kombination, in einer geringen Versagenshäufigkeit (d.h. weniger als 1 % pro Jahr) resultieren, wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen/hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasktomierte Partner oder sexuelle Enthaltbarkeit. 13. Patientin war schwanger (positiver Schwangerschaftstest), stillte oder plante während der Studie und 3 Monate danach schwanger zu werden. 14. Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen. 15. Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen. 16. Jegliche bedeutsame Krankheit oder Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes, entweder den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdet, das Ergebnis der Studie beeinflusst oder die Fähigkeit des Patienten, an der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Studie teilzunehmen, beeinflusst haben könnte.</p> <p>17. Patient hatte zum Screening (Visite 1) oder zur Randomisierung (Visite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion ([ALT oder AST > 5 × ULN] oder [ALT oder AST > 3 × ULN] und [TBL > 2 × ULN oder INR > 1,5] oder [ALT oder AST > 3 × ULN verbunden mit Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im oberen rechten Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %)]). ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; INR: International Normalised Ratio; TBL: Gesamtbilirubin; ULN: Obergrenze für die Normalwerte) <i>Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Patienten, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen.</i></p> <p>18. Einer physischen Untersuchung zufolge hatte der Patient Anomalien, die, nach Ansicht des Prüfarztes, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden.</p> <p>19. Patient war nicht bereit, während der Studie auf das Blutspenden zu verzichten.</p> <p>20. Es war geplant, dass der Patient während der Studie außerhalb seines Wohnsitzlandes reist.</p> <p>21. Patient war zuvor bereits in die Studie randomisiert worden.</p> <p>22. Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 laut C-SSRS zum Screening.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde mit 198 Patienten an Studienzentren in Australien, Israel, den Niederlanden, Polen, Spanien und den Vereinigten Staaten durchgeführt. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Geeignete Patienten wurden randomisiert und erhielten 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) oder das entsprechende Volumen Placebo.</p> <p>Die randomisierten Patienten wurden gewogen und das täglich einzunehmende Volumen des klinischen Prüfpräparats für den Titrationszeitraum und für den weiteren Verlauf der Studie wurden berechnet und dem Patienten/der Betreuungsperson ausgehändigt.</p> <p>Die Dosistitration erfolgte schrittweise über 2 Wochen. Anschließend wurde die Dosis für 12 Wochen aufrechterhalten (Erhaltungszeitraum). Daraus ergibt sich ein Behandlungszeitraum von 14 Wochen.</p> <p>Alle Dosierungen des klinischen Prüfpräparats wurden zweimal täglich (morgens und abends) oral durch den Patienten selbst oder die Betreuungsperson unabhängig von Mahlzeiten verabreicht. Das klinische Prüfpräparat konnte, je nach Anweisung des Prüfarztes, mit anderen gleichzeitig eingesetzten Medikamenten eingenommen werden.</p> <p>Nach dem Ende der Behandlung setzten alle Patienten, die nicht direkt an der offenen Extensionsstudie teilnahmen, das klinische Prüfpräparat schrittweise (jeden Tag um 10 %) in einem 10-tägigen Ausschleichzeitraum ab und wurden weitere 4 Wochen nachbeobachtet. Der Ausschleichzeitraum konnte unterbrochen werden, wenn der Patient innerhalb von 7 Tagen die Teilnahme an der offenen Extensionsstudie wünschte.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (Veränderung der Gesamthäufigkeit konvulsiver Anfälle im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo)</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der konvulsiven Anfälle gegenüber Baseline um > 25 %, ohne Veränderung (-25 bis +25 %), mit Verbesserung um 25 bis 50 %, mit Verbesserung um 50 bis 75 %, mit Verbesserung um mehr als 75 %. • Anzahl der Responder (Patienten mit Reduktion der konvulsiven Anfälle gegenüber Baseline ≥ 25 %, ≥ 50 % oder ≥ 75 %); insgesamt und 4-wöchentlich. • Anzahl der Patienten ohne konvulsive Anfälle • Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle • Veränderung der Gesamthäufigkeit der Anfälle. • Veränderung der Anfallssubtypen. • Veränderung der Anzahl der Status-epilepticus-Episoden gegenüber Baseline |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Dauer der Anfallssubtypen bestimmt mittels Betreuer-Gesamteindruck der Veränderung der Anfallsdauer (Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration, CGICSD) gegenüber Baseline. • Veränderung der Nutzung von Notfallmedikation gegenüber Baseline. • Veränderung der Anzahl der epilepsiebedingten Hospitalisierungen gegenüber Baseline. • Veränderung der Schlafstörungen gegenüber Baseline gemessen mittels numerischer Bewertungsskala von 0 bis 10 (0–10 NRS Score). • Veränderung der Tagschläfrigkeit gegenüber Baseline gemessen mittels Epworth Daytime Sleepiness Scale (EDSS). • Veränderung der Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy, QOLCE). • Veränderungen gegenüber Baseline in der Vineland-Skala zum adaptiven Verhalten 2. Edition (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, Vineland-II). • Veränderung der kognitiven Fähigkeiten gegenüber Baseline gemessen mittels cognitive assessment battery. • Veränderungen von Wachstum und Entwicklung gegenüber Baseline, bestimmt anhand von Größe, Gewicht, Insulin-like-Growth-Factor-1 (IGF-1) und Tanner Staging (für Patienten von 10 bis einschließlich 17 Jahren oder bei Einsetzen von Menstruation oder anderer Zeichen frühzeitiger Pubertät) • Veränderung des Betreuer-Gesamteindrucks der Veränderung (Caregiver Global Impression of Change, CGIC). <p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentrationen von Epidyolex (GPW42003-P) und seinen Hauptmetaboliten (Konzentration pro Zeitintervall [Ct] und Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve von Zeitpunkt Null bis zur letzten messbaren Konzentration [AUC_{0-t}]) • Plasmakonzentration von eventuell gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika vor und nach Behandlung mit Epidyolex (GPW42003-P). • Plasmakonzentration von THC und seinen Hauptmetaboliten • Urinkonzentration von THC, Epidyolex (GPW42003-P) und deren Hauptmetaboliten • Sicherheit (unerwünschte Ereignisse (UEs), Vitalparameter, physische Untersuchung, 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), klinische Laborparameter, Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), Cannabis Withdrawal Scale (CWS) oder Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (PCWS), Mißbrauchshaftung, Wirkung auf Menstruationszyklus (bei weiblichen Patienten). |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Erhebung: Behandlungszeitraum (Titration + Erhaltungszeitraum): 14 Wochen Nachbeobachtung der Sicherheit bis 4 Wochen nach Behandlungsende</p> <p><u>Visite 1 (Screening):</u> Demographie, medizinische Vorgeschichte, Vitalparameter, posturaler Blutdruck, physische Untersuchung, EKG, C-SSRS, Untersuchungsbedingte UEs, ggf. Blutprobe zur Bestimmung des SCN1A-Mutationsstatus, Blut- und Urinproben für Laboranalysen, Urinprobe für THC, Schwangerschaftstest, Befragung zu gleichzeitig eingenommenen Medikamenten oder Veränderung der Medikation</p> <p><u>Visite 2, 3, 4, 6 und 8 (Behandlungszeitraum):</u> Vitalparameter, Physische Untersuchung, EKG, EDSS, Schlafstörungen 0 – 10 NRS Score, CGIC, C-SSRS, Vineland-II, Blutproben für Konzentrationsbestimmung der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika, Proben für Laboranalysen (Blut, Urin)</p> <p><u>Visite 2 (Randomisierung) zusätzlich:</u> posturaler Blutdruck, normaler Menstruationszyklus, Tanner Staging (10 – 17 Jahre, ggf. eher), CWS/PCWS, Proben für Messung von THC, IGF-1, Schwangerschaftstest</p> <p><u>Visite 2 und 8 zusätzlich (Beginn und Ende des Behandlungszeitraums):</u> Cognitive assessment battery in geeigneten Zentren, QOLCE, Blutproben für Pharmakokinetik von Epidyolex (GPW42003-P)</p> <p><u>Visite 8 (Ende der Behandlung) zusätzlich:</u> CGICSD, Betreuerindruck der Verträglichkeit des klinischen Prüfpräparats, Blutproben für Pharmakokinetik von THC, Urinprobe für Bestimmung von Epidyolex (GPW42003-P) und THC, Probe für IGF-1 und Schwangerschaftstest, Wirkung auf Menstruation (weibliche Patienten), Tanner Staging (10 – 17 Jahre, ggf. eher)</p> <p><u>Visite 5 und 7 (innerhalb Behandlungszeitraum):</u> Zusätzliche Befragung per Telefon zur Sicherheit (UEs, epilepsiebedingte Hospitalisierung, gleichzeitig eingenommene Medikamente oder Veränderung der Medikation)</p> <p><u>Visite 9 (Ende des Ausschleichens):</u> Vitalparameter, Physische Untersuchung, C-SSRS, CWS/PCWS, EKG, Proben für Laboranalysen (Blut, Urin)</p> <p><u>Visite 10 (Sicherheits-Follow-up):</u> Befragung zu UEs, epilepsiebedingte Hospitalisierung, gleichzeitig eingenommene Medikamente oder Veränderung der Medikation</p> <p>Die Betreuungsperson sollte zur Randomisierung die durchschnittliche Dauer der Anfälle des Patienten sowie eine kurze Beschreibung des Allgemeinzustandes des Patienten zu Start der Behandlung als Gedächtnisstütze für die folgenden Visiten (CGIC</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>und CGICSD) festhalten.</p> <p>Anzahl und Typ der konvulsiven (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch) und nicht-konvulsiven Anfälle (myoklonisch, partiell oder Absence) wurden vom Patienten/der Betreuungsperson an jedem Tag ab dem Screening bis zum Abschluss der Behandlung mit dem IVRS dokumentiert.</p> <p>Der Patient oder die Betreuungsperson sollte die Informationen zur Einnahme des klinischen Prüfpräparats, UEs, begleitenden Antiepileptika und Nutzung von Notfallmedikation ab dem Screening jeden Tag bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Abbruch in einem Papier-Tagebuch dokumentieren.</p> <p>Die Zahl der stationären Krankenhauseinweisungen die, nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren (SUE), alle unerwünschten Ereignisse (einschließlich SUE), die vom Prüfarzt festgestellt oder vom Patienten/von der Betreuungsperson berichtet wurden, und Veränderungen in der begleitenden Medikation wurden zu den Visiten im Prüfbogen (CRF) dokumentiert.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Amendment 7 vom 06.09.2018:</p> <p>- Änderung der primären Analysen und einiger Sensitivitätsanalyse vom Wilcoxon-Ranksummentest zu einer Analyse mit einem negativ-Binominalen Regressionsmodell</p> <p>Ein sinnvoller Modellierungsansatz ist dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest überlegen und erlaubt Effektschätzer, die einfach zu interpretieren sind. Zudem ist eine stratifizierte Analyse möglich. Die Analyse früherer Studien in den Indikationen Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom weisen darauf hin, dass Anfallszählungen in einem generalisierten linearen Modell mit negativ-binomialer Verteilung eine optimale Anpassung des Modells an die Daten erlaubt. Zudem kann mit dem Modell die exakte Anfallszahl in der Behandlungsperiode geschätzt werden zusammen mit der Anzahl Tage mit Daten und als offset im Modell, ohne die Anfallszahl vor der Analyse in eine Häufigkeit transformieren zu müssen.</p> |
| 7 | Fallzahl | In der Studie war geplant, 186 Patienten zu randomisieren. |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Für einen Wilcoxon-Mann-Whitney Test für die Vergleich zweier Verteilungen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% waren 62 Patienten pro Gruppe notwendig für eine Power von 80%. Die Berechnung basiert auf einer Gamma-Verteilung für die Epidyolex-Gruppen mit Skalenparameter von 65,614 und Formparameter von 1,0886 und einer Gammaverteilung für die Placebo-Gruppe mit Skalenparameter von 40,887 und Formparameter von 2,3059. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Zwischenanalysen waren nicht geplant.</p> <p>Bei vorzeitigem Abbruch sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die Beobachtungen bis zum Abbruch möglichst vollständig zu erfassen. Nach Möglichkeit sollte die schrittweise Dosisreduktion (um 10 % pro Tag) durchgeführt werden.</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der | Die Randomisierung erfolgte mit dem IVRS (interactive voice |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | zufälligen Zuteilung | response system). |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Patienten wurden mittels IVRS zu 10 oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex (GPW42003-P) oder dem entsprechenden Volumen Placebo im Verhältnis 2:2:1:1 stratifiziert nach Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) zugeteilt. Für die Wirksamkeitsanalyse wurden die Placebogruppen gepoolt. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung erfolgte mittels interaktiver sprachbasierter Systeme, IVRS (interactive voice response system). Mit dem IVRS wurde jedem Patienten bei der ersten Visite eine eindeutige Nummer zugeordnet. Das IVRS identifizierte bei jeder Visite die an den Patienten abzugebende Packungsnummer anhand der in der Randomisierungsliste zugeordneten Behandlung. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientenummer erfolgte nach eine Randomisierungsliste, die von einem unabhängigen Statistiker erstellt worden war. Die Zuteilung der Patienten erfolgte über IVRS. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Sowohl die Probanden/Patienten als auch die Personen, die die Behandlung/Intervention durchführten, und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Die Identität des dem jeweiligen Patienten zugeordneten klinischen Prüfpräparats war im IVRS hinterlegt. Die Verblindung wurde nur aufgehoben, wenn das Wissen über die Behandlung notwendig war, um Entscheidungen zur medizinischen Betreuung des Patienten zu treffen. Entblindung aus jeglichem Grund wurde als Protokollabweichung gewertet. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Das klinische Prüfpräparat Epidyolex (GPW42003-P) wurde als orale Lösung in den Konzentrationen 0 mg/mL (Placebo) oder 100 mg/mL in braunen 100-mL-Glasflaschen zur Verfügung gestellt. Die Zusammensetzung der Lösungen war abgesehen vom Wirkstoff Cannabidiol (GWP42003-P) identisch (Sesamöl mit 79 mg/mL Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma). |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Da es drei Behandlungen gibt, wurden mehrere Signifikanztests durchgeführt. Die Hauptvergleiche von größtem Interesse erfolgten zwischen jeder der beiden Dosierungen und Placebo, insbesondere zwischen 20 mg/kg/Tag und Placebo. Mit einer Step-down-Procedure wurde auf Typ-I-Fehler kontrolliert. Der Vergleich von 20 mg/kg/Tag Epidyolex und Placebo wurde zuerst getestet und nur wenn der Unterschied statistisch signifikant war |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>(Signifikanzniveau 5 %), wurde der Vergleich von 10 mg/kg/Tag mit Placebo durchgeführt.</p> <p>Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Adjustierungen erfolgten nicht. Die Auswertungen waren <i>a priori</i> in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert.</p> <p>Die Analysen wurden auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt („Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“) zu Tag 28 sowie den sekundären Endpunkt „Zahl der Patienten mit Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline“ wurden auch Analysen anhand des Per-Protocol (PP)-Analysesets vorgenommen.</p> <p>Der Morbiditätspunkt „Epileptische Anfälle“ wurde wie folgt analysiert: Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit mittels des Wilcoxon-Rangsummentests und Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor, die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Häufigkeit konvulsiver Anfälle mittels eines Log-Rank-Tests, der Anteil der Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle) mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test bewertet, stratifiziert nach Altersgruppen.</p> <p>Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Schlafstörungen (auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 und gemäß Epworth-Schlaftrigkeitsskala) sowie Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) und Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor ausgewertet. Vineland-II wurde außerdem mittels ordinaler logistischer Regression mit den Faktoren Behandlung und Altersgruppe analysiert. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) wurde mittels des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsparameter und für Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% gegenüber der Baseline unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • CLB zu Baseline (ja, nein) • VPA zu Baseline (ja, nein) • STP zu Baseline (ja, nein) • CLB und SPT zu Baseline (ja/ja, ja/nein, nein/ja, nein/nein) • Levetiracetam zu Baseline (ja, nein) • Topiramamat zu Baseline (ja, nein) • Baseline mittlere Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage (nach Terzentilen) • Anzahl begleitender AEDs (<3, ≥ 3) • Anzahl früherer AEDs (<4, ≥ 4) • Anzahl früherer und begleitender AEDs (<8, ≥ 8) <p>Alle statistischen Signifikanzen wurden auf dem Niveau 0,05 ohne formale Anpassung auf Multiplizität getestet.</p> |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe Flow-Chart. |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>Placebo</p> <p>a) n = 65 b) n = 65 (mindestens eine Dosis), n = 56 (vollständige Behandlung) c) n = 65</p> <p>Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 67 b) n = 64 (mindestens eine Dosis), n = 59 (vollständige Behandlung) c) n = 66</p> <p>Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 67 b) n = 67 (mindestens eine Dosis), n = 56 (vollständige Behandlung) c) n = 67</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit | Bitte ergänzen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|---|
| | Angabe von Gründen | |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Beginn der Studie: 13.04.2015 Enddatum: 09.04.2018 Datum des Studienreports: 12.12.2018 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant beendet. |
| <p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT = Alanin-Aminotransferase</p> <p>AST = Aspartat-Aminotransferase</p> <p>CGIC = Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (Global caregiver impression of change)</p> <p>CGICSD = Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer (Global caregiver impression of change of seizure duration)</p> <p>EKG = Elektrokardiogramm</p> <p>EPSS = Epworth-Schläfrigkeitsskala</p> <p>INR = International Normalised Ratio</p> <p>IVRS = Interactive voice response system</p> <p>QOLCE = Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy)</p> <p>SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>TBL = Gesamtbilirubin</p> <p>UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>ULN = Obergrenze für die Normwerte (upper limit of normal)</p> | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

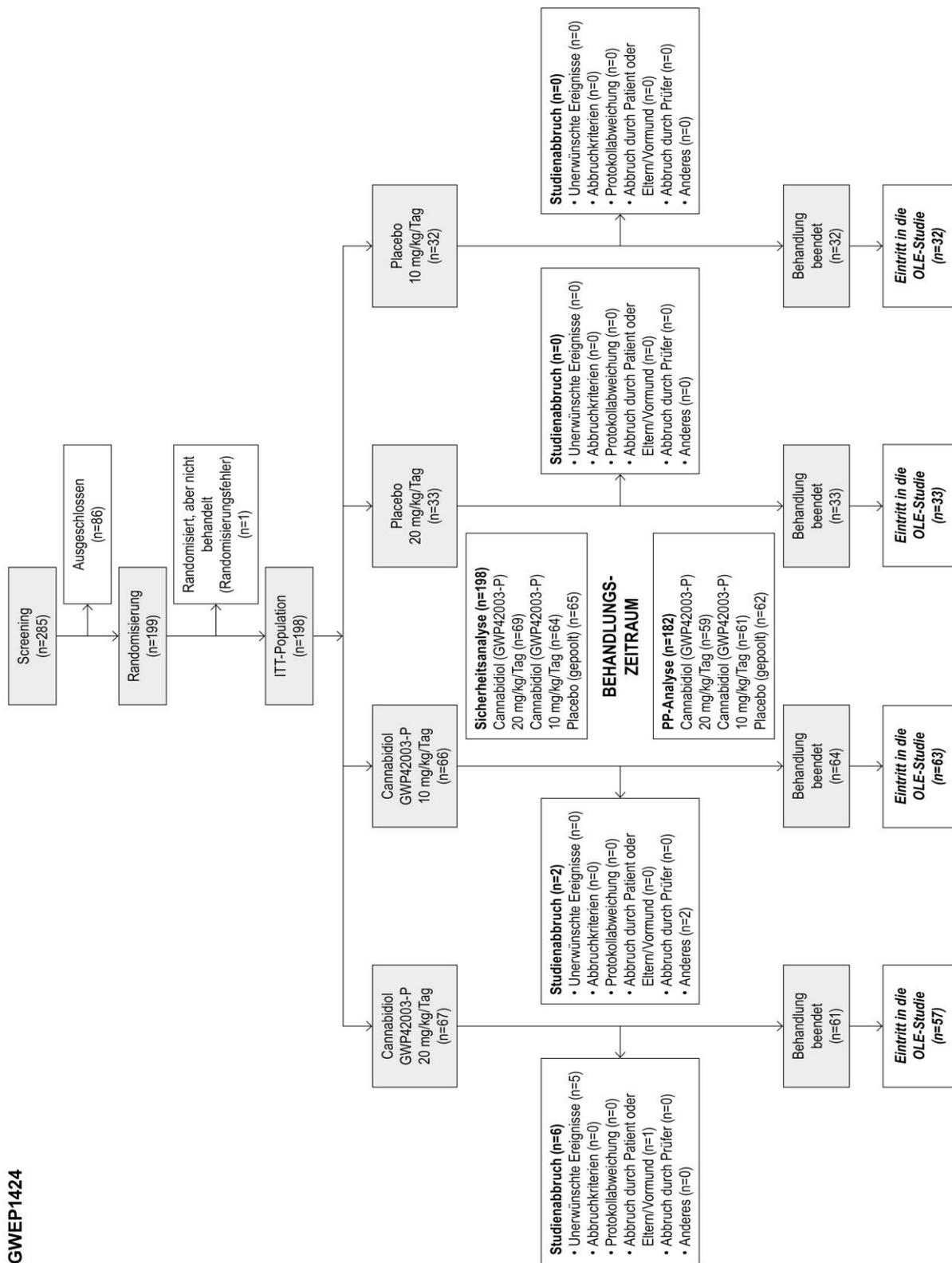


Abbildung 4-6: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1424.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1424

Studie: GWEP1424

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|----------------|
| Klinischer Studienbericht GW Research Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. Protocol No. GWEP1424. 15 Mar 2019 | CSR |
| clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02224703 | Clinicaltrials |
| EU-CTR-Eintrag (Eudra-CT 2014-002939-34) | EU-CTR |
| WHO-ICTRP-Eintrag NCT02224703 | WHO-ICTRP |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierung mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (Interactive Voice Response System, IVRS), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6– 12 Jahre, 13– 18 Jahre).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (IVRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren bezüglich der Behandlung verblindet. Selbiges gilt für deren Betreuungspersonen.
Verum und Placebo hatten identisches Erscheinungsbild; die Information über die Identität der Medikation befand sich nur im IVRS.
Verum = Cannabidiol (100 mg/mL) in Sesamöl mit 79 mg/mL Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma, orale Lösung
Placebo = Sesamöl mit 79 mg/mL Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma, orale Lösung

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren verblindet. Die Information über die Identität der Studienmedikation befand sich nur im IVRS.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da die Studie nach einem präspezifizierten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt

wurde.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6– 12 Jahre, 13– 18 Jahre) mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (Interactive Voice Response System, IVRS). Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie GWEP1424 wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens

einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die Analyse erfolgte im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Epileptische Anfälle

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der

Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Status epilepticus**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine

sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die Analyse erfolgte anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
