

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

GW Pharmaceuticals plc

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene - Patienten mit Clobazam als Begleitmedikation (Anwendungsgebiet A: Dravet-Syndrom).....	15
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene für Patienten mit Clobazam als Begleitmedikation (Anwendungsgebiet B: Lennox-Gastaut-Syndrom)	19
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBD	Cannabidiol
DS	Dravet-Syndrom
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
NA	nicht berechenbar bzw. anzugeben
OR	Odds Ratio
PZN	Pharmazentralnummer
QOLCE	Lebensqualität in kindlicher Epilepsie
PT	<i>Preferred Term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RRR	Reversiertes relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUDEP	<i>sudden unexpected death in epilepsy</i>
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GW Pharmaceuticals plc
Anschrift:	GW Pharmaceuticals plc Sovereign House Vision Park Histon Cambridge CB24 9BZ United Kingdom

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Geoffrey Wyatt
Position:	Market Access Director International
Adresse:	GW Pharmaceuticals 1 Cavendish Place London W1G 0QF United Kingdom
Telefon:	Tel: +44 (0) 20 7291 0555
Fax:	Fax: +44 (0) 20 7291 0550
E-Mail:	gwyatt@gwpharm.com

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GW Pharma (International) B.V.
Anschrift:	Amersfoort A1, Databankweg 26 3821AL Amersfoort Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cannabidiol (CBD) ¹
Handelsname:	Epidyolex [®]
ATC-Code:	N03AX24

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Epidyolex enthält als hoch gereinigte pharmazeutische Formulierung als aktiven Inhaltsstoff >98 % Cannabidiol, 1,5 % andere Cannabinoide und weniger als 0,1 % Delta-9-Tetrahydrocannabinol.

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. In Labormodellen reduziert Cannabidiol die neuronale Erregbarkeit sowie Entzündungsprozesse durch die Modulation intrazellulären Kalziums über den GPR55 Rezeptor, Aktivierung und rasche Desensibilisierung von TRPV1 Ionenkanälen und Modulierung des Adenosin-Signalwegs durch die Inhibition des ENT-1 Transporters.

Die Gabe von Cannabidiol oder des Metaboliten 7-OH-Cannabidiol allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika reduzierte die epileptischen Anfälle in einer Reihe

¹ 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Tiermodellen. Cannabidiol konnte beispielsweise das Überleben und Wohlergehen des SCN1A-/- Mausmodells verbessern, dessen Phänotyp mit Dravet-Syndrom assoziiert ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Epidyolex das erste von der EMA zugelassene Cannabidiol-Medikament ist, das zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet wird. Es hat in vitro und in vivo signifikante antikonvulsive Effekte.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Dravet-Syndrom:</u> „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“	19.09.2019	A
<u>Lennox-Gastaut-Syndrom:</u> „Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“	19.09.2019	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. Jeweils Hervorhebung im Wortlaut des gesamten Anwendungsgebiets von Epidyolex.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	Therapie nach Maßgabe des Arztes
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Therapie nach Maßgabe des Arztes

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Auf Grund des Orphan Status von Epidyolex ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Epidyolex erfolgt in Modul 4 jedoch anhand der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Ein Beratungsgespräch zu beiden Indikationsgebieten mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 26.06.2017 stattgefunden. Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigelegt (Vorgangsnummer: 2017-B-064).

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Anwendungsgebiet A (Dravet-Syndrom):

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Anwendungsgebiet B (Lennox-Gastaut-Syndrom):

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wird von GW Pharmaceuticals gefolgt. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass aktuell ein anderer Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse vorliegt, der eine abweichende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie veranlassen würde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Dravet-Syndrom (Anwendungsgebiet A)

Zur Bewertung des Ausmaßes 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), wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt), herangezogen.

In der folgenden Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene - Patienten mit Clobazam als Begleitmedikation (Anwendungsgebiet A: Dravet-Syndrom)

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 %)</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	62 % vs. 39 % p=0,0106	
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle	Behandlungszeitraum (2 Wochen) HR=0,51 (95 %-KI: 0,30; 0,85) 68 Tage vs. 45 Tage p=0,0083 Erhaltungszeitraum (12 Wochen) HR=0,50 (95 %-KI: 0,29; 0,86) 71 Tage vs. 43 Tage p=0,0104	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Status Epilepticus	Behandlungszeitraum (2 Wochen) Konvulsiv OR=0,45 (95 %-KI: 0,07; 2,84) 4 % vs. 4 % p=0,3102 Nicht konvulsiv OR=1,79 (95 %-KI: 0,11; 29,44) 11 % vs. 10 % p=0,7811 Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Konvulsiv OR=0,73 (95 %-KI: 0,10; 5,38) 4 % vs. 4 % p=0,5777 Nicht konvulsiv OR=1,79 (95 %-KI: 0,11; 29,44) 11 % vs. 10 % p=0,7811	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Betreuer-Eindruck	Studienzeitraum (14 Wochen) SMD=-0,80 (95 %-KI: -1,24; -0,36) p=0,0004	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)	Therapieende - Physische Einschränkungen - Energie/Müdigkeit - Aufmerksamkeit/Konzentration - Gedächtnis	Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none"> - Sprache - 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.		

Lennox-Gastaut-Syndrom (Anwendungsgebiet B)

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1414 (auch GWPCARE3 genannt), herangezogen.

In der folgenden Tabelle 1-9 werden die Ergebnisse sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene für Patienten mit Clobazam als Begleitmedikation (Anwendungsgebiet B: Lennox-Gastaut-Syndrom)

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 von Sturzanfällen	<p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) Reduktion um $\geq 50\%$ RR=2,03 (95 %-KI: 0,98; 4,21) 41 % vs. 22 % p=0,0549</p> <p>Reduktion um $\geq 75\%$ RR=4,00 (95 %-KI: 0,47; 34,11) 11 % vs. 3 % p=0,01936</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Reduktion um $\geq 50\%$ RR=2,76 (95 %-KI: 1,31; 5,80) 46 % vs. 19 % p=0,0067</p> <p>Reduktion um $\geq 75\%$ RR=3,20 (95 %-KI: 0,68; 15,04) 16 % vs. 5 % p=0,1212</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar
Zeit bis zur Baseline-Frequenz der Sturzanfälle	<p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) HR=0,49 (95 %-KI: 0,30; 0,81) 55 Tage vs. 38 Tage p=0,0045</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) HR=0,48 (95 %-KI: 0,28; 0,82) 53 Tage vs. 38 Tage p=0,0056</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Erheblich
Anzahl Tage ohne Sturzanfälle	Behandlungszeitraum (2 Wochen) SMD=0,50 (95 %-KI: 0,04; 0,97)	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>p=0,0320</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) SMD=0,52 (95 %-KI: 0,05; 0,98) p=0,0283</p>	
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle	<p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) Reduktion um ≥ 50 % RR=2,62 (95 %-KI: 1,23; 5,56) 49 % vs. 19 % p=0,0065</p> <p>Reduktion um ≥ 75 % RR=5,00 (95 %-KI: 0,61; 40,75) 14 % vs. 3 % p=0,1268</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Reduktion um ≥ 50 % RR=3,45 (95 %-KI: 1,55; 7,67) 51 % vs. 16 % p=0,0011</p> <p>Reduktion um ≥ 75 % RR=3,00 (95 %-KI: 0,65; 13,91) 16 % vs. 5 % p=0,1581</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	<p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) Mediane Differenz= -32,6 (95 %-KI: -59,9; -1,24) p=0,0390</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Mediane Differenz= -30,6 (95 %-KI: -63,8; 0,6) p=0,0573</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar
Status Epilepticus	<p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) Konvulsiv Nicht konvulsiv</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Konvulsiv Nicht konvulsiv</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Patienten-/Betreuer-	Studienzeitraum (14 Wochen)	Zusatznutzen mit Ausmaß

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eindruck	<p>Änderung zu Baseline SMD=-0,71 (95 %-KI: -1,18; -0,24) p=0,0027</p> <p>Verbesserung im Eindruck RR=1,72 (95 %-KI: 1,18; 2,50) 76 % vs. 46 % p=0,0057</p>	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 - Andere kognitive Fähigkeiten - Depression - Angst - Kontrolle/Hilflosigkeit - Selbstwertgefühl - Soziale Interaktion - Soziale Aktivitäten - Stigma - Verhalten - Allgemeine Gesundheit - Lebensqualität - Gesamt-Lebensqualität 	Kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE-31-P)	<p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> - Energie/Müdigkeit - Stimmung - Tägliche Aktivitäten - Kognition - Medikationseffekte - Angst vor Anfällen - Gesamt-Lebensqualität - Gesamtscore 	Kein Zusatznutzen belegt
Vineland-II Fragebogen	<p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kommunikation - Alltagsfähigkeiten - Soziale Fähigkeiten - Motorische Fähigkeiten - Adaptives Verhalten - Index für fehlangepasstes 	Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Verhalten	
Verträglichkeit		
UE	Studienzeitraum (14 Wochen) RR=1,17 (95 %-KI: 0,94; 1,46) 89 % vs. 76 %	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
SUE	Studienzeitraum (14 Wochen) RR=1,76 (95 %-KI: 0,58; 5,27) 23 % vs. 11 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum (14 Wochen) RR=3,17 (95 %-KI [0,13; 75,24]) 3 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.		

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	ja
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Dravet-Syndrom (Anwendungsgebiet A)

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.

Lennox-Gastaut-Syndrom (Anwendungsgebiet B)

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 Sturzanfälle, 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 von Sturzanfällen, in zwei Operationalisierungen dargestellt. Zum einen zeigt sich in der Reduktion der Sturzanfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 50 % ein signifikanter Vorteil zu Gunsten Epidyolex mit einem RR in der Erhaltungsphase von 2,76 (95 %-KI [1,31; 5,80]). Damit ergibt sich mit den teils numerischen teils signifikanten Vorteilen bei der Reduktion um mindestens 50 % und 75 % insgesamt ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. Zudem ist die Zeit bis zur Baseline-Frequenz der Sturzanfälle dargestellt, bei der sich ein Vorteil zu Gunsten Epidyolex zeigt mit einem Hazard Ratio von 0,48 (95 %-KI [0,28; 0,82]). Hier ist ein erheblicher Zusatznutzen für Epidyolex ableitbar. Für den Endpunkt der Häufigkeit der Sturzanfälle ergibt sich damit in der Zusammenschau ein erheblicher Zusatznutzen auf Basis der beiden Operationalisierungen.

In der Studie GWEP1414 erreichten die Patienten mit Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Baseline eine signifikant stärkere Steigerung der Zahl der Tage ohne Sturzanfälle als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Die SMD nach Hedges' g beträgt 0,52 (95 %-KI [0,05; 0,98]) zugunsten von Epidyolex, übersteigt aber nicht die Relevanzschwelle, so dass kein Zusatznutzen belegt ist.

In der Reduktion konvulsiver Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 50 % zeigt sich ein signifikanter Vorteil zu Gunsten Epidyolex mit einem RR in der Erhaltungsphase von 3,45 (95 %-KI [1,55; 7,67]). Damit ergibt sich mit den signifikanten Vorteilen bei der Reduktion um mindestens 50 % und 75 % ein nicht-quantifizierbarer aber mindestens beträchtlicher Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle zeigen sich signifikante Vorteile in der medianen Differenz der Häufigkeiten in der Behandlungsphase (-32,6; 95 %-KI [-59,9; -1,24]) und damit ein Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.

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

Im globalen Patienten-/Betreuer-Eindruck des Gesundheitszustandes zeigt sich für den gesamten Studienzeitraum ein signifikanter und relevanter Vorteil zu Gunsten von Epidyolex mit einer SMD von -0,71 (95 %-KI [-1,18; -0,24]) und damit ein Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der drei explizit für die Epilepsie entwickelten und validierten Fragebögen QOLCE, QOLIE-31-P 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 GWEP1414 gab es bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades unter Epidyolex (GWP42003-P) keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Placebogruppe ($p=0,1289$). Es erlitten 89 % der mit Epidyolex behandelten Patienten mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 76 % (RR=1,17; 95 %-KI [0,94; 1,46]). Ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Epidyolex zeigte sich im Einzel-UE Somnolenz (31 % der Patienten mit Epidyolex gegenüber 3 % mit Placebo; RR=11,63; 95 %-KI [1,58; 85,43]). In allen anderen PTs und SOCs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Hauptkategorie der schwerwiegenden UE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex behandelten Patienten und der Placebogruppe (SUE: RR=1,76; 95 %-KI [0,58; 5,27]). Das häufigste SUE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 9 % der Patienten gegenüber 0 % in der Placebogruppe; $p=0,0874$). Andere SUE ereigneten sich in einer Häufigkeit von weniger als 5 % (in mindestens einer der Behandlungsgruppen). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einzelner SUE nach SOC und PT.

In der Studie GWEP1414 trat bei 3 % der mit Epidyolex behandelten Patienten und 0 % der Patienten mit Placebo vergleichbar häufig ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte (RR=3,17; 95 %-KI [0,13; 75,24]; $p=0,3173$).

Insgesamt zeigt sich ein überschaubares Sicherheitsprofil, in dem sich in den Hauptkategorien der Verträglichkeitsendpunkte keine signifikanten Unterschiede zeigten. Das ist hervorzuheben, da man hier eine aktive Substanz gegen beobachtendes Abwarten vergleicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nur in dem Einzel-UE Somnolenz zeigte sich ein geringerer Nutzen im Vergleich zu Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom zeigen sich in der Wirksamkeit signifikante Vorteile zu Gunsten von Epidyolex im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einem Nachteil in dem einzelnen UE Somnolenz. Dieser Nachteil stellt den Zusatznutzen von Epidyolex nicht in Frage.

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

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A (Dravet-Syndrom):

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.

Anwendungsgebiet B (Lennox-Gastaut-Syndrom):

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) angewendet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A (Dravet-Syndrom):

Das Dravet-Syndrom stellt eine schwerwiegende, chronische Erkrankung dar: Es bestehen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit behandlungsresistente Anfälle. Trotz Kombinationsbehandlung der meisten Patienten erreichen nur wenige eine gute Anfallskontrolle. Die meisten Patienten haben deutliche kognitive Beeinträchtigungen und Kommunikationsschwierigkeiten, sie benötigen Unterstützung bei Alltagstätigkeiten und Hilfsmittel wie etwa einen Rollstuhl. Es besteht eine erhöhte Mortalität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hier besteht deshalb ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf, die Häufigkeit, die Schwere und Länge der Anfälle zu reduzieren und so die Entwicklungs- und kognitive Beeinträchtigung sowie weitere Schäden, die Mortalität und das SUDEP-Risiko positiv zu beeinflussen.

Dieser therapeutische Bedarf bei Dravet-Syndrom kann durch Epidyolex als Therapieoption gedeckt werden, das eine deutliche antikonvulsive Wirkung bei Patienten zeigt, die mit anderen Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreichen konnten.

Anwendungsgebiet B (Lennox-Gastaut-Syndrom):

Das Lennox-Gastaut-Syndrom stellt eine schwerwiegende, chronische Erkrankung dar: Es bestehen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit behandlungsresistente Anfälle. Trotz der Verfügbarkeit und Verwendung einer breiten Anzahl von Antikonvulsiva, nicht-pharmakologischen Interventionen und chirurgischen Maßnahmen kommt es bei Patienten zu behandlungsresistenten Anfällen vom Kindesalter an über die gesamte Lebenszeit und/oder die Antikonvulsiva werden nicht vertragen.

Die meisten Patienten haben eine kognitive Beeinträchtigung. Zusätzliche Komorbiditäten wie reduzierte intellektuelle Funktion oder Informationsverarbeitung und Entwicklungsverzögerung, sowie Verhaltensstörungen sind häufig. Letztlich ist der weit überwiegende Teil der Patienten (ca. 87 %) nicht in der Lage, selbständig zu leben, und über die Hälfte benötigt Unterstützung bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens. Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben eine deutlich erhöhte Mortalität. Aus klinischer Sicht ist die effektivste Strategie zur Vermeidung von anfallsbedingter Mortalität einschließlich SUDEP die Vermeidung von Anfällen. Jedoch erreichen trotz Kombinationsbehandlung die wenigsten Patienten eine gute Anfallskontrolle.

Hier besteht daher ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf, die Häufigkeit und Länge der Anfälle bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom zu reduzieren, um Entwicklungs- und kognitive Beeinträchtigung und weitere Schäden - gerade auch durch Sturzanfälle - und die Mortalität der Patienten zu reduzieren, einschließlich SUDEP.

Dieser therapeutische Bedarf bei Lennox-Gastaut-Syndrom kann durch Epidyolex als Therapieoption gedeckt werden, das eine deutliche antikonvulsive Wirkung bei Patienten zeigt, die mit anderen Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreichen konnten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	2.101 Patienten (1.145 bis 3.056)
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	12.602 Patienten (2.552 bis 22.651)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dravet-Syndrom (DS)	Patienten mit DS ab 2 Jahren	gering	2.101 Patienten (1.145 bis 3.056)
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Patienten mit LGS ab 2 Jahren	beträchtlich	12.602 Patienten (2.552 bis 22.651)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Dravet-Syndrom (DS)	8.782,87 bis 33.050,60	18.452.810 bis 69.439.311 (2.101 Patienten)
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	8.782,87 bis 33.050,60	110.681.728 bis 416.503.661 (12.602 Patienten)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
129.134.538 bis 485.942.972
(14.703 Patienten)

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dravet-Syndrom (DS)	Patienten mit DS ab 2 Jahren	8.782,87 bis 33.050,60	18.452.810 bis 69.439.311 (2.101 Patienten)
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Patienten mit LGS ab 2 Jahren	8.782,87 bis 33.050,60	110.681.728 bis 416.503.661 (12.602 Patienten)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
129.134.538 bis 485.942.972
(14.703 Patienten)

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Dravet-Syndrom (DS)	Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Alle Patienten der Zielpopulation	24,01 bis 17.928,56	50.445 bis 37.667.905 (Population 2.101)
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Alle Patienten der Zielpopulation	24,01 bis 17.928,56	302.574 bis 225.935.713 (Population 12.602)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Die Detaildarstellung der Kosten der in Frage kommenden Antiepileptika sowie der nicht-medikamentösen Therapien Ketogene Diät, Epilepsiechirurgie und Vagusnerv-Stimulation findet sich jeweils in Modul 3.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Gemäß Fachinformation wird Epidyolex „zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“ Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Epidyolex. Die Fachinformation sieht keine unterschiedlichen Anforderungen für die beiden Anwendungsgebiete vor.

Transport, Lagerung, Infrastruktur

Es bestehen keine besonderen Lagerungsbedingungen oder Anforderungen an den Transport. Die Haltbarkeit beträgt 2 Jahre. Innerhalb von 8 Wochen nach dem Öffnen der Flasche soll der Inhalt verwendet werden.

Aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2) ergibt sich für die Qualifikation der behandelnden Ärztinnen und Ärzte die Empfehlung, dass nur mit der Behandlung von Epilepsie erfahrene Ärzte eine Behandlung mit Epidyolex einleiten und überwachen sollten.

Es bestehen keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, zur Infrastruktur oder zur Behandlungsdauer.

Absetzen

Wenn Epidyolex abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden.

Verspätete oder vergessene Einnahme

Bei einer oder mehreren versäumten Dosen sollten die versäumten Dosen nicht kompensiert werden. Die Dosierung sollte entsprechend des bestehenden Behandlungsplans wieder aufgenommen werden. Wenn die Einnahme über mehr als 7 Tagen versäumt wurde, sollte eine erneute Titration auf die therapeutische Dosis vorgenommen werden.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Patienten über 65 Jahre ist nicht erwiesen. Im Allgemeinen sollte bei der Dosisauswahl für einen älteren Patienten in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anbetracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig verabreichten Medikamenten vorsichtig vorgegangen werden, üblicherweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnend.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cannabidiol kann Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob Cannabidiol dialysierbar ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Cannabidiol erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A). Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cannabidiol bei Kindern im Alter bis zu 6 Monaten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Überwachung

Im Allgemeinen sind erhöhte Transaminasewerte von mehr als dem Dreifachen des ULN bei erhöhten Bilirubinwerten ohne alternative Erklärung ein wichtiger Prädiktor für schwere Leberschäden. Die frühzeitige Erkennung erhöhter Transaminasewerte kann das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses verringern. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die am Ausgangszeitpunkt über dem Dreifachen des ULN-Werts lagen, oder mit erhöhten Bilirubinwerten, die über dem Doppelten des ULN-Werts lagen, sollten vor Beginn der Behandlung mit Cannabidiol evaluiert werden.

Bevor die Behandlung mit Cannabidiol eingeleitet wird, müssen die Serumtransaminasewerte (ALT und AST) und die Gesamtbilirubinwerte ermittelt werden.

Serumtransaminasen und Gesamtbilirubinwerte sollten nach 1 Monat, nach 3 Monaten sowie nach 6 Monaten ab Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und in regelmäßigen Abständen danach bzw. nach klinischer Indikation ermittelt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es bestehen verschiedene potentielle Wechselwirkungen mit Epidyolex, die im Detail in der Fachinformation dargestellt sind. Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat und Stiripentol bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht.