

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

GW Pharmaceuticals plc

Modul 4 B

*Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für
die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im
Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	53
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT.....	67
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	68
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT.....	69
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Status epilepticus – RCT.....	88
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Globaler Eindruck der Veränderung – RCT.....	91

4.3.1.3.1.5	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2/QOLIE-31-P) – RCT	96
4.3.1.3.1.6	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) – RCT	104
4.3.1.3.1.7	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	111
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	117
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	118
4.3.2	Weitere Unterlagen	122
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	122
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	122
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	123
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	123
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	124
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	126
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	126
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	126
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	127
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	128
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	130
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	131
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	132
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	132
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	133
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	139
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	140
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	140
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	140
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	140
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	140
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	142
4.7	Referenzliste	142

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	142
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	150
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	152
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	155
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	166
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	186

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	15
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene	23
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	31
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - in-Label Population (Sicherheitspopulation).....	58
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)	60
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“	68
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Morbidität: Epileptische Anfälle“	70
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Anfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Sturzanfällen, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).	72
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Sturzanfällen, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	73

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	74
Tabelle 4-22: Ergänzende Analysen für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	74
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	75
Tabelle 4-24: Ergänzende Analysen für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	76
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	77
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	77
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	80
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	81
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	82
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	82
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	83
Tabelle 4-32: Ergänzende Analysen für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	84
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	84
Tabelle 4-34: Ergänzende Analysen für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	85

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	86
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	87
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Morbidity: Status epilepticus“	88
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Status epilepticus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Status epilepticus“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	89
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Status epilepticus“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	89
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Morbidity: Globaler Eindruck der Veränderung“ ...	92
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Globaler Eindruck der Veränderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	93
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	94
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).	94
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	94
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (QOLIE-31-P)“	96
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (QOLIE-31-P)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).	97
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).....	99
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in Epilepsie, Veränderung zu Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).	101

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in Epilepsie, Veränderung zu Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	102
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“	105
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).	106
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	108
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	111
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).	112
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	112
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).	113
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).	114
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).	115
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).	116
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	123
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	124
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	124

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	125
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	125
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	127
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	128
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-74: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex auf Endpunktebene	134
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	139
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1414.....	167
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1414	187

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen, Behandlungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	78
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen, Erhaltungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).....	79
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen, Behandlungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	79
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen, Erhaltungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).	80
Abbildung 4-6: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die Studie GWEP1414.	185

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanine Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the Curve
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität)
CBD	Cannabidiol
CLZ	Clobazam
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
EEG	Elektroenzephalographie
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medical Database
ESC	Epilepsy Study Consortium
ESS	Epworth Sleepiness Scale (Epworth-Schläfrigkeitsskala)
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
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
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)
QOLIE	Quality of Life in Epilepsy (Lebensqualität in Epilepsie)
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz

RR	Relatives Risiko
S/CGIC	Subject/Caregiver Global Impression of Change (Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung)
S/CGICSD	Subject/Caregiver Global Impression of Change of Seizure Duration (Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer)
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 Lennox-Gastaut-Syndrom

Das Lennox-Gastaut-Syndrom gehört ebenfalls zu einer der schwersten Epilepsieformen überhaupt. Etwa 25 % der Patienten versterben noch vor Erreichen des Erwachsenenalters. Die charakteristischen Sturzanfälle sind schwer beherrschbar und führen zu massiven Verletzungen und dadurch zusätzlichen Behinderung, manchmal sogar mit Todesfolge. Ebenso besteht ein massiv erhöhtes SUDEP (engl. sudden unexpected death in epilepsy) Risiko aufgrund der häufigen unkontrollierten großen und langdauernden Anfälle. In Deutschland leben etwa rund 10.000 gesetzlich versicherte Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (siehe Modul 3B).

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 [1-5], die unter Umständen sogar Anfälle bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom begünstigen können.[6]

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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) 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“.[7] Der Orphan Drug Status wurde am 20.03.2017 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/17/1855 erteilt [8] und bei Zulassung bestätigt.[9]

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 für die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet 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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	A1: Patienten ohne Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
Indikation	E2: Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	A2: Kein Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit:	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der 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)) 	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 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.[10] 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 bei Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1414 (auch GWPCARE3 genannt), herangezogen.[11]

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 patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie GWEP1414 erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE; für Patienten bis 18 Jahre) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2 [QOLIE-31-P]; für Patienten ab 19 Jahren)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Weitere Endpunkte wurden zwar in den Studien 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 der Studie GWEP1414 traten keine UE mit Todesfolge auf, sodass eine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ nicht möglich ist.

Patientenrelevanz: Zu überleben 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 von Sturzanfällen, Veränderung im Behandlungszeitraum und Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline (primärer Endpunkt der Studie GWEP1414)
- Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Behandlungszeitraum und Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen (Zeit während der Behandlung, bis die Frequenz konvulsiver Anfälle wieder auf dem Baseline-Niveau war), im Behandlungszeitraum und Erhaltungszeitraum
- Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum
- Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Veränderung gegenüber Baseline (Behandlungszeitraum und Erhaltungszeitraum)
- Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline

- Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle (prozentuale Veränderung im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline)

Patientenrelevanz: Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist charakterisiert durch das häufige Auftreten epileptischer Anfälle verschiedener Verlaufsformen. Die Anfälle treten typischerweise plötzlich und nicht vorhersehbar auf, oft als Sturzanfall (mit Verlust des Stehvermögens und daraus folgenden Stürzen), der häufig zu schweren Verletzungen und Krankenhausaufenthalten führt. Die ständigen schweren Verletzungen im Gesichts- und Schädelbereich sind sowohl für die Patienten als auch für die gesamte Familie und die Betreuer sehr belastend, zumal sie im Verlauf oft zur physischen Entstellung (vor allem im Gesichts- und Kopfbereich) führen. 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 Lennox-Gastaut-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.[12]

Morbidität: Status epilepticus

Operationalisierung: Veränderung der Zahl der Patienten mit convulsiven und nicht-convulsiven 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.[13] 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 Lennox-Gastaut-Syndrom einzustufen.

Morbidität: Globaler Eindruck der Veränderung

Operationalisierung:

- Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung: 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, bzw. kombiniert mit dem Patienten-Eindruck sofern der Patient diesen angeben kann, der Veränderung 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 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) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2/QOLIE-31-P)

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.[14]

Der Fragebogen „Quality of Life in Epilepsy version 2“ (QOLIE-31-P) wurde für erwachsene Epilepsie-Patienten entwickelt und validiert und wird häufig eingesetzt.[15] Der Fragebogen umfasst 31 Items mit 7 Subskalen (Energie/Müdigkeit, Stimmung, tägliche Aktivitäten, Kognition, Medikationseffekte, Angst vor Anfällen, Gesamt-Lebensqualität) und stellt eine abgekürzte Version des QOLIE-89 mit 89 Items dar. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt und ist in verschiedenen Sprachen validiert, darunter auf Deutsch.[16]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie dem Lennox-Gastaut-Syndrom, die durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items der Fragebögen QOLCE und QOLIE-31-P bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen mit Epilepsie gut ab. Beide Fragebögen sind 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 für den Fragebogen QOLCE im Grundsatz bestätigt, dass die Reliabilität und Validität nachgewiesen sind.[12]

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. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten.[17]

Patientenrelevanz: Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die beim Lennox-Gastaut-Syndrom relevant sind. Damit bildet das Instrument wesentliche Aspekte der Lebensqualität ab. Die Vineland-II-Skala ist ein etabliertes Instrument 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.[12]

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.[10]

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie GWEP1414 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 GWEP1414 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 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 4-2: 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 von Sturzanfällen	<p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) Reduktion um ≥ 50 % RR=2,03 (95 %-KI: 0,98; 4,21) 41 % vs. 22 % p=0,0549</p> <p>Reduktion um ≥ 75 % RR=4,00 (95 %-KI: 0,47; 34,11) 11 % vs. 3 % p=0,01936</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Reduktion um ≥ 50 % RR=2,76 (95 %-KI: 1,31; 5,80) 46 % vs. 19 % p=0,0067</p> <p>Reduktion um ≥ 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) p=0,0320	Zusatznutzen nicht belegt

	Erhaltungszeitraum (12 Wochen) SMD=0,52 (95 %-KI: 0,05; 0,98) p=0,0283	
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-Eindruck	Studienzeitraum (14 Wochen) Änderung zu Baseline	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar

	<p>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>	
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 Verhalten 	Kein Zusatznutzen belegt

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.		

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.

In der Häufigkeit nicht-konvulsiver 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 UE keine signifikanten Unterschiede zeigten. Das ist hervorzuheben, da man hier eine Kombinationstherapie gegen eine Monotherapie vergleicht. Nur in dem Einzel-UE Somnolence zeigte sich ein geringerer Nutzen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

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-quantifizierbarem Zusatznutzen insgesamt ein quantifizierbarer Zusatznutzen mit Ausmaß mindestens beträchtlich.

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 Lennox-Gastaut-Syndrom

Das Lennox-Gastaut-Syndrom gehört ebenfalls zu einer der schwersten Epilepsieformen überhaupt. Etwa 25% der Patienten versterben noch vor Erreichen des Erwachsenenalters. Die charakteristischen Sturzanfälle sind schwer beherrschbar und führen zu massiven Verletzungen und dadurch zusätzlichen Behinderung, manchmal sogar mit Todesfolge. Ebenso besteht ein massiv erhöhtes SUDEP (engl. sudden unexpected death in epilepsy) Risiko aufgrund der häufigen unkontrollierten großen und langdauernden Anfälle. In Deutschland leben rund 10.000 gesetzlich versicherte Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom.

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 [1-5], die unter Umständen sogar Anfälle bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom begünstigen können.[6]

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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) 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“.[7] Der Orphan Drug Status wurde am 20.03.2017 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/17/1855 erteilt [8] und bei Zulassung bestätigt.[9]

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 Lennox-Gastaut Syndrom.[18]

Intervention

Die für die Nutzenbewertung relevante Therapie ist Epidyolex, ein 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 100 mg/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 GWEP1414 (auch GWPCARE3 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 Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	A1: Patienten ohne Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
Indikation	E2: Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	A2: Kein Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
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 	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können

	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 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-Adetailliert 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.[19] 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 Unternehmer 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 0):

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 Endpunktes 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 auf Studienebene und für 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 Studie 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.

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.

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 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.

GWEP1414 (auch GWPCARE3 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 GWEP1414 erhoben und berichtet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Alter (Median, Minimum, Maximum; Anzahl und prozentualer Anteil in den Altersgruppen 2 – 5 Jahre, 6 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre, 18 – 55 Jahre)
- Geschlecht (Anzahl und prozentualer Anteil weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl und prozentualer Anteil weiß/kaukasisch, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, nicht zutreffend, andere)
- Land (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten in Spanien, Frankreich, den USA und dem UK)
- Körpergröße in cm (Median, Minimum, Maximum)
- Gewicht in kg (Median, Minimum, Maximum)
- Body-Mass-Index in kg/m² (Median, Minimum, Maximum)

- Anfalltypen während der Baseline-Periode (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten mit Anfällen folgender Typen: Sturzanfälle, tonisch, atonisch, Absence, allgemein tonisch-klonisch, myoklonisch, komplex partiell, sekundär allgemein tonisch-klonisch, nicht-convulsiver Status (> 30 min), klonisch, convulsiver Status (> 30 min), hemiklonisch, epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre alt), tonisch/atonisch (nicht differenzierbar), infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre alt))

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie GWEP1414 erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE; für Patienten bis 18 Jahre) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2 [QOLIE-31-P]; für Patienten ab 19 Jahren)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Weitere Endpunkte wurden zwar in den Studien 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 der Studie GWEP1414 traten keine UE mit Todesfolge auf, sodass eine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ nicht möglich ist.

Patientenrelevanz: Zu überleben 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 von Sturzanfällen, Veränderung im Behandlungszeitraum und Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline (primärer Endpunkt der Studie GWEP1414)
- Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Behandlungszeitraum und Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen (Zeit während der Behandlung, bis die Frequenz konvulsiver Anfälle wieder auf dem Baseline-Niveau war), im Behandlungszeitraum und Erhaltungszeitraum
- Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum
- Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Veränderung gegenüber Baseline (Behandlungszeitraum und Erhaltungszeitraum)
- 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)

Patientenrelevanz: Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist charakterisiert durch das häufige Auftreten epileptischer Anfälle verschiedener Verlaufsformen. Die Anfälle treten typischerweise plötzlich und nicht vorhersehbar auf, oft als Sturzangriff (mit Verlust des Stehvermögens und daraus folgenden Stürzen). Die ständigen schweren Verletzungen im Gesichts- und Schädelbereich sind sowohl für die Patienten als auch für die gesamte Familie und die Betreuer sehr belastend, zumal sie im Verlauf oft zur physischen Entstellung (vor

allem im Gesichts- und Kopfbereich) führen. 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 Lennox-Gastaut-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.[12]

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.[13] 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 Lennox-Gastaut-Syndrom einzustufen.

Morbidität: Globaler Eindruck der Veränderung

Operationalisierung:

- Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung: 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 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 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) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2/QOLIE-31-P)

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.[14]

Der Fragebogen „Quality of Life in Epilepsy version 2“ (QOLIE-31-P) wurde für erwachsene Epilepsie-Patienten entwickelt und validiert und wird häufig eingesetzt[15]. Der Fragebogen umfasst 31 Items mit 7 Subskalen (Energie/Müdigkeit, Stimmung, tägliche Aktivitäten, Kognition, Medikationseffekte, Angst vor Anfällen, Gesamt-Lebensqualität) und stellt eine abgekürzte Version des QOLIE-89 mit 89 Items dar. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt und ist in verschiedenen Sprachen validiert, darunter auf Deutsch.[16]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie dem Lennox-Gastaut-Syndrom, die durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items der Fragebögen QOLCE und QOLIE-31-P bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen mit Epilepsie gut ab. Beide Fragebögen sind 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 für den Fragebogen QOLCE im Grundsatz bestätigt, dass die Reliabilität und Validität nachgewiesen sind.[12]

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. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten.[17]

Patientenrelevanz: Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die beim Lennox-Gastaut-Syndrom relevant sind. Damit bildet das Instrument wesentliche Aspekte der Lebensqualität ab. Die Vineland-II-Skala ist ein etabliertes Instrument 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.[12]

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.[10]

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 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

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

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.

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 (GWEP1414), 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.

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

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

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 Analysemethode 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.

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.*
- *Genaue 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.*

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.

- *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
GWEP1414 (auch GWPCARE3 genannt)	ja	ja	Abgeschlossen 225 Patienten	14 Wochen	1. Epidyolex 10 mg/kg/Tag 2. Epidyolex 20 mg/kg/Tag; 3. Placebo
GWEP1423 (auch GWPCARE4 genannt)	ja	ja	Abgeschlossen 171 Patienten	14 Wochen	1. Epidyolex 20 mg/kg/Tag; 2. Placebo
GWEP1415 (auch GWPCARE5 genannt)	nein	ja	laufend	3 Jahre	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
GWEP1415 (auch GWPCARE5 genannt)	A7: Keine RCT, einarmig; A10: nicht abgeschlossen
GWEP1423 (auch GWPCARE4 genannt)	A5: Epidyolex nicht gemäß Fachinformation eingesetzt

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 12 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (siehe auch Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche 1 relevante Publikation für die Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom.

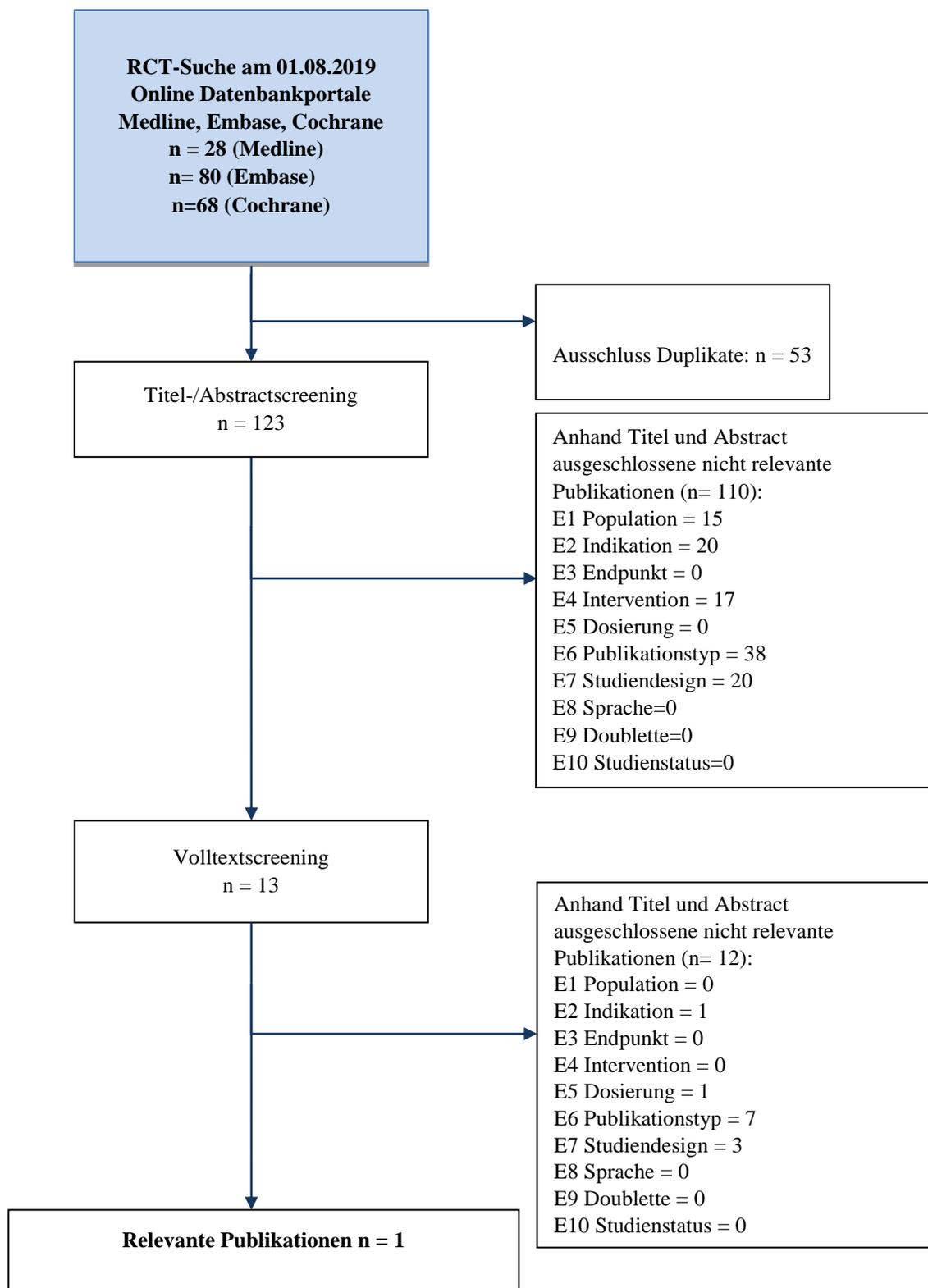


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)
GWEP1414 (auch GWPCARE 3 genannt)	clinicaltrials.gov [20] EU Clinical Trials Register [21] WHO ICTRP [22]	ja	ja	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 1414	ja	ja	nein	ja [23]	ja [20-22]	ja [11]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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
GWEP1414	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie	<p>Kinder und Erwachsene (2 – 55 Jahre) mit Lennox-Gastaut-Syndrom.</p> <p>Keine vollständige Kontrolle der Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika, Einnahme von mind. 1 Antiepileptikum unverändert für 4 Wochen.</p> <p>Mind. 2 Sturzanfälle pro Woche während des 28-tägigen Baselinezeitraums.</p> <p>Stabil eingestellte Medikationen und Interventionen gegen Epilepsie für 4 Wochen vor dem Screening, Beibehaltung während der Studie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag N = 73 • Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag N = 76 • Placebo N = 76 (10 mg/kg/Tag Dosierungsvolumen: N = 38 bzw. 20 mg/kg/Tag Dosierungsvolumen: N = 38, gepoolt) 	<p>Randomisierung nach 28-tägiger Baseline-Periode</p> <p>14-wöchige Behandlung (Titration auf 10 mg/kg/Tag (oder entsprechendes Volumen Placebo) in 7 Tagen bzw. Titration auf 20 mg/kg/Tag (oder entsprechendes Volumen Placebo) in 11 Tagen + 12-wöchiger Erhaltungszeitraum)</p> <p>Ausschleichen über 10 Tage oder Übergang in offene Extensionsstudie</p> <p>Nachbeobachtung bis 28 Tage nach der letzten Dosis</p>	<p>20 Studienzentren in den USA, 5 Studienzentren in Spanien, 1 Studienzentrum in Frankreich und 3 Studienzentren im UK</p> <p>06/2015 – 05/2016</p>	<p>Primärer Endpunkt: Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (Prozentuale Veränderung der Anzahl der Sturzanfälle [durchschnittlich pro 28 Tage] gegenüber Baseline)</p> <p>Sekundäre Schlüsselpunkte: Anzahl der als Responder betrachteten Patienten (Verringerung der Häufigkeit von Sturzanfällen um ≥ 50 % gegenüber Baseline)</p> <p>Prozentuale Veränderung der Anzahl aller Anfälle</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	[durchschnittlich pro 28 Tage] gegenüber Baseline Veränderung des Globalen Patienten-/Betreuer-Eindrucks der Veränderung (S/CGIC) gegenüber Baseline
Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1414 [23]	

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
GWEP1414	Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/ml Epidyolex in Sesamöl mit 79 mg/ml wasserfreiem Ethanol, 0.5 mg/ml Sucralose, Erdbeeraroma 0.2 mg/ml)	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/ml Epidyolex in Sesamöl mit 79 mg/ml wasserfreiem Ethanol, 0.5 mg/ml Sucralose, Erdbeeraroma 0.2 mg/ml)	Placebo (10 mg/kg/Tag- Dosierungsvolumen bzw. 20 mg/kg/Tag- Dosierungsvolumen) zweimal täglich als orale Lösung (Sesamöl mit 79 mg/ml wasserfreiem Ethanol, 0.5 mg/ml Sucralose, Erdbeeraroma 0.2 mg/ml)	Einnahme von mind. 1 Antiepileptikum. Stabil eingestellte Medikationen und Interventionen gegen Epilepsie für 4 Wochen vor dem Screening, Beibehaltung während der Studie. Titration auf 10 mg/kg/Tag Epidyolex (oder entsprechendes Volumen Placebo) in 7 Tagen bzw. Titration auf 20 mg/kg/Tag Epidyolex (oder entsprechendes Volumen Placebo) in 11 Tagen. 12-wöchiger Erhaltungszeitraum. Ausschleichen über 10 Tage (10 % pro Tag).
Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1414 [23]				

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)

	GWEP1414		
	Epidyolex® (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Epidyolex® (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag	Placebo gepoolt
N	38	35	37
Alter in Jahren Median (Min. – Max.)	13,8 (2,6 – 47,8)	13,1 (4,5 – 34,1)	12,3 (2,6 – 43,2)
Altersgruppe n (%)	2 – 5 Jahre: 5 (13,6) 6 – 11 Jahre: 12 (31,6) 12 – 17 Jahre: 7 (18,4) 18 – 55 Jahre: 14 (36,8)	2 – 5 Jahre: 4 (11,4) 6 – 11 Jahre: 13 (37,1) 12 – 17 Jahre: 7 (20,0) 18 – 55 Jahre: 11 (31,4)	2 – 5 Jahre: 5 (13,5) 6 – 11 Jahre: 13 (35,1) 12 – 17 Jahre: 12 (32,4) 18 – 55 Jahre: 7 (18,9)

Geschlecht n (%)	Weiblich: 17 (44,7) Männlich: 21 (55,3)	Weiblich: 19 (54,3) Männlich: 16 (45,7)	Weiblich: 16 (43,2) Männlich: 21 (56,8)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)	Weiß/kaukasisch: 32 (84,2) Schwarz/ afroamerikanisch: 3 (7,9) Asiatisch: 1 (2,6) Andere: 2 (5,3)	Weiß/kaukasisch: 29 (82,9) Schwarz/ afroamerikanisch: 2 (5,7) Asiatisch: 1 (2,9) Andere: 3 (8,6)	Weiß/kaukasisch: 32 (86,5) Schwarz/ afroamerikanisch: 2 (5,4) Asiatisch: 2 (5,4) Andere: 1 (2,7)
Land n (%)	UK: 1 (2,6) Spanien: 4 (10,5) USA: 33 (86,8)	UK: 0 (0) Spanien: 1 (2,9) USA: 34 (97,1)	UK: 1 (2,7) Spanien: 3 (8,1) USA: 33 (89,2)
Körpergröße in cm Median (Min. – Max.)	149,9 (92,0 – 185,0)	142,2 (93,0 – 181,2)	137,5 (97,0 – 170,2)
Gewicht in kg Median (Min. – Max.)	40,3 (10,8 – 86,4)	35,8 (15,0 – 95,2)	38,5 (11,9 – 112,6)
Body-Mass- Index in kg/m² Median (Min. – Max.)	19,2 (12,0 – 33,6)	18,3 (13,0 – 36,2)	19,6 (12,6 – 40,1)
Anfalltypen während der Screening- Periode^b n (%)	Tonisch: 31 (81,6) Atonisch: 22 (57,9) Absence (jeglicher Typ): 18 (47,4) Allgemein tonisch-klonisch: 15 (39,5) Myoklonisch: 10 (26,3) Komplex partiell: 13 (34,2) Sekundär allgemein tonisch- klonisch: 3 (7,9) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 2 (5,3) Andere: 1 (2,6) Klonisch: 1 (2,6) Konvulsive Status (> 30 min): 1 (2,6) Hemiklonisch: 0 (0) Epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre alt): 0 (0) Tonisch/Atonisch (nicht	Tonisch: 27 (77,1) Atonisch: 16 (45,7) Absence (jeglicher Typ): 14 (40,0) Allgemein tonisch-klonisch: 16 (45,7) Myoklonisch: 12 (34,3) Komplex partiell: 5 (14,3) Sekundär allgemein tonisch- klonisch: 1 (2,9) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 1 (2,9) Andere: 1 (2,9) Klonisch: 2 (5,7) Konvulsive Status (> 30 min): 2 (5,7) Hemiklonisch: 1 (2,9) Epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre alt): 1 (2,9) Tonisch/Atonisch (nicht	Tonisch: 29 (78,4) Atonisch: 22 (59,5) Absence (jeglicher Typ): 19 (51,4) Allgemein tonisch-klonisch: 14 (37,8) Myoklonisch: 17 (46,0) Komplex partiell: 11 (29,7) Sekundär allgemein tonisch- klonisch: 3 (8,1) Nicht-konvulsive Status (> 30 min): 2 (5,4) Andere: 3 (8,1) Klonisch: 1 (2,7) Konvulsive Status (> 30 min): 1 (2,7) Hemiklonisch: 0 (0) Epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre alt): 1 (2,7) Tonisch/Atonisch (nicht

	differenzierbar): 0 (0) Infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre alt): 1 (2,6)	differenzierbar): 0 (0) Infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre alt): 0 (0)	differenzierbar): 0 (0) Infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre alt): 1 (2,7)
a: Studienteilnehmer in Frankreich, wo die ethnische Zugehörigkeit nicht berichtet werden darf. b: Mehrfachnennungen möglich. Quelle: Analyse der in-Label Population GWEP1414			

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

	GWEP1414		
	Epidyolex® (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Epidyolex® (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag	Placebo gepoolt
N	82	67	76
Alter in Jahren Median (Min. – Max.)	13,8 (2,6 – 48,0)	12,4 (2,6 – 38,2)	12,7 (2,6 – 43,4)
Altersgruppen n (%)	2 – 5 Jahre: 9 (11,0) 6 – 11 Jahre: 27 (32,9) 12 – 17 Jahre: 21 (25,6) 18 – 55 Jahre: 25 (30,5)	2 – 5 Jahre: 8 (11,9) 6 – 11 Jahre: 22 (32,8) 12 – 17 Jahre: 18 (26,9) 18 – 55 Jahre: 19 (28,4)	2 – 5 Jahre: 9 (11,8) 6 – 11 Jahre: 24 (31,6) 12 – 17 Jahre: 20 (26,3) 18 – 55 Jahre: 23 (30,3)
Geschlecht n (%)	Weiblich: 33 (40,2) Männlich: 49 (59,8)	Weiblich: 31 (46,3) Männlich: 36 (53,7)	Weiblich: 32 (42,1) Männlich: 44 (57,9)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)	Weiß/kaukasisch: 73 (89,0) Schwarz/afroamerikanisch: 4 (4,9) Asiatisch: 1 (1,2) Nicht zutreffend ^a : 0 Andere: 4 (4,9)	Weiß/kaukasisch: 56 (83,6) Schwarz/afroamerikanisch: 4 (6,0) Asiatisch: 1 (1,5) Nicht zutreffend ^a : 1 (1,5) Andere: 5 (7,5)	Weiß/kaukasisch: 69 (90,8) Schwarz/afroamerikanisch: 3 (3,9) Asiatisch: 2 (2,6) Nicht zutreffend ^a : 0 Andere: 2 (2,6)
Land n (%)	Frankreich: 0 Spanien: 11 (13,4) USA: 65 (79,3) UK: 6 (7,3)	Frankreich: 1 (1,5) Spanien: 9 (13,4) USA: 54 (80,6) UK: 3 (4,5)	Frankreich: 0 Spanien: 12 (15,8) USA: 62 (81,6) UK: 2 (2,6)
Körpergröße in cm Median (Min. – Max.)	148,30 (92,0 – 185,0)	140,80 (93,0 – 182,9)	146,25 (63,0 – 187,6)

Gewicht in kg Median (Min. – Max.)	39,00 (10,8 – 104,3)	35,80 (12,8 – 140,2)	40,90 (11,9 – 112,6)
Body-Mass- Index in kg/m² Median (Min. – Max.)	17,68 (10,4 – 44,2)	18,45 (11,2 – 50,0)	20,25 (12,4 – 51,1)
Anfallstypen während der Screening- Periode^b n (%)	Tonisch: 64 (78,1) Atonisch: 53 (64,6) Absence (jeglicher Typ): 41 (50,0) Allgemein tonisch-klonisch: 38 (46,3) Myoklonisch: 35 (42,7) Komplex partiell: 21 (25,6) Sekundär allgemein tonisch-klonisch: 8 (9,8) Nicht-convulsive Status (> 30 min): 4 (4,9) Andere: 3 (3,6) Klonisch: 2 (2,4) Konvulsive Status (> 30 min): 2 (2,4) Hemiklonisch: 4 (4,9) Epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre alt): 2 (2,4) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar): 2 (2,4) Infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre alt): 1 (1,2)	Tonisch: 51 (76,1) Atonisch: 32 (47,8) Absence (jeglicher Typ): 27 (40,3) Allgemein tonisch-klonisch: 31 (46,3) Myoklonisch: 20 (29,9) Komplex partiell: 13 (19,4) Sekundär allgemein tonisch-klonisch: 3 (4,5) Nicht-convulsive Status (> 30 min): 2 (3,0) Andere: 4 (6,0) Klonisch: 6 (9,0) Konvulsive Status (> 30 min): 3 (4,5) Hemiklonisch: 2 (3,0) Epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre alt): 1 (1,5) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar): 2 (3,0) Infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre alt): 1 (1,5)	Tonisch: 59 (77,6) Atonisch: 42 ^c (55,3) Absence (jeglicher Typ): 40 (52,6) Allgemein tonisch-klonisch: 30 (39,5) Myoklonisch: 33 (43,4) Komplex partiell: 21 (27,6) Sekundär allgemein tonisch-klonisch: 6 (7,9) Nicht-convulsive Status (> 30 min): 5 (6,6) Andere: 4 (5,3) Klonisch: 3 (4,0) Konvulsive Status (> 30 min): 3 (4,0) Hemiklonisch: 1 (1,3) Epileptische Spasmen (wenn ≥ 3 Jahre alt): 4 (5,3) Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar): 0 (0) Infantile Spasmen (wenn < 3 Jahre alt): 1 ^c (1,3)
a: Studienteilnehmer in Frankreich, wo die ethnische Zugehörigkeit nicht berichtet werden darf. b: Mehrfachnennungen möglich. c: 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 GWEP1414 [23]			

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 GWEP1414 herangezogen. Im Folgenden wird die 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.

GWEP1414:

Die Studie GWEP1414 ist eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie in Kindern und Erwachsenen mit Lennox-Gastaut-Syndrom.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie wurde in 20 Zentren in den USA, 5 Zentren in Spanien, 1 Zentrum in Frankreich und 3 Zentren im UK durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 225 Patienten im Alter von 2 bis 55 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die mindestens ein Antiepileptikum einnahmen und bei denen die Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Es wurden 293 Patienten rekrutiert. Im Anschluss an eine 28-tägige „Baseline-Periode“ wurden 225 Patienten mittels IVRS im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt (Epidyolex [GWP42003-P] 10 mg/kg/Tag: 73 Patienten; Epidyolex [GWP42003-P] 20 mg/kg/Tag: 76 Patienten; Placebo: 76 Patienten), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre; 6 – 11 Jahre; 12 – 17 Jahre; 18 – 55 Jahre). Patienten in der Placebogruppe wurden in zwei gleiche Kohorten aufgeteilt, eine Hälfte erhielt das Dosierungsvolumen entsprechend 10 mg/kg/Tag und die andere Hälfte das Dosierungsvolumen entsprechend 20 mg/kg/Tag. Beide Kohorten wurden für die Wirksamkeitsanalysen gepoolt. Für die Nutzenbewertung wird nur die Gruppe mit einer Epidyolex-Dosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen und mit der gepoolten Placebogruppe verglichen.

Die Patienten wurden für 14 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Epidyolex (GWP42003, entweder 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 insgesamt 14 Wochen, zunächst 7 Tage (für 10 mg/kg/Tag) bzw. 11 Tage (für 20 mg/kg/Tag) zur Titration, gefolgt von einem 12-wöchigen 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 Extensionsstudie mit separatem Protokoll (OLE/GWEP1415) fort.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Anzahl der Sturzanfälle (durchschnittlich pro 28 Tage) gegenüber der Baseline-Periode. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die Anzahl der als Responder betrachteten Patienten (Verringerung der Häufigkeit von Sturzanfällen um ≥ 50 % gegenüber der Baseline-

Periode), die prozentuale Veränderung der Anzahl aller Anfälle (durchschnittlich pro 28 Tage) gegenüber der Baseline-Periode, Anzahl der Patienten mit Status-epilepticus-Episoden, die Veränderung des Globalen Patienten-/Betreuer-Eindrucks der Veränderung (S/CGIC) gegenüber der Baseline-Periode, die Anzahl der epilepsiebedingten Hospitalisierungen, Lebensqualität bestimmt mittels Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy [QOLCE]; für Patienten von 2 bis 18 Jahren) oder Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2 [QOLIE-31-P]; für Patienten ab 19 Jahren), Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten 2. Edition (Vineland Adaptive Behavior Scales Second Edition [Vineland-II]), Schlafstörungen gemäß numerischer Bewertungsskala von 0 bis 10 und Epworth-Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale [ESS]). Außerdem wurden die Sicherheit (unter anderem UE, Vitalparameter) sowie die Pharmakokinetik untersucht.

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

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
 - Häufigkeit von Sturzanfällen (Prozentuale Veränderung der Anzahl der Sturzanfälle gegenüber Baseline)
 - Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen
 - Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen
 - Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle
 - Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Eindruck der Veränderung
 - Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, für Patienten bis 18 Jahre) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2 [QOLIE-31-P]; für Patienten ab 19 Jahren)

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

Statistische Methoden

Die Analysen wurden auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt („Reduktion der Anzahl der Sturzanfälle“) sowie die sekundären Schlüsselendpunkte wurden auch Analysen anhand des Per-Protocol (PP)-Analysesets vorgenommen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %.

Die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest analysiert. Eine Näherung des medianen Unterschieds zwischen Epidyolex (GWP42003-P) und Placebo mit 95 %-Konfidenzintervall wurde mit dem Hodges-Lehmann-Ansatz berechnet. Der Anteil der als Responder der Behandlung betrachteten Patienten (Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100%) wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach Altersgruppe analysiert.

Schlafstörungen (numerische Bewertungsskala von 0 bis 10), ESS, QOLCE und QOLIE-31-P wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlungsgruppe als festem Faktor analysiert. Der kombinierte globale Eindruck der Anfallsdauer (S/CGICSD) und der kombinierte globale Eindruck der Veränderung (S/CGIC) wurden mit ordinaler logistischer Regression mit Behandlungs- und Altersgruppe (nur S/CGICSD) als Faktoren analysiert. Die Domänen des Vineland-II wurden abhängig von der Domäne entweder mittels ANCOVA oder ordinaler logistischer Regression analysiert.

Alle Pharmakokinetikdaten wurden gelistet und auf geeignete Weise durch deskriptive Statistik (Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst.

Bezüglich der Sicherheit wurden für jeden Teil der Studie alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, eingeschlossen und gemäß der erhaltenen Behandlung ausgewertet. Alle gesammelten Sicherheitsdaten wurden gelistet und auf geeignete Weise durch deskriptive Statistik für die drei Behandlungsgruppen zusammengefasst. Während der verblindeten Bewertung der Daten fiel auf, dass ein Teil der Patienten, die in die Dosierung 10 mg/kg/Tag (Epidyolex [GWP42003-P] oder Placebo) randomisiert worden waren, fälschlicherweise über 10 mg/kg/Tag titriert wurden. Für die Sicherheitsanalyse wurden diese Patienten der Gruppe mit 20 mg/kg/Tag-Dosierung (Epidyolex [GWP42003-P] oder Placebo) zugeordnet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie GWEP1414 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 Lennox-Gastaut-Syndrom entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Epidyolex behandelt wird. Die Studienpopulation umfasste Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene zwischen 2 und 55 Jahren, entsprechend der Relevanz des Lennox-Gastaut-Syndroms. Die Intervention in der 10-mg/kg/Tag-Gruppe erfolgte gemäß Fachinformation.[18]

Die Studie wurde in Spanien, Frankreich, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Auch wenn keine Studienzentren aus Deutschland teilnahmen, sind wesentliche demographische Kriterien des deutschen Versorgungskontextes erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethnischen 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 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 4-12: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
GWEP1414	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie GWEP1414 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 (Epidyolex [GWP42003-P] 10 mg/kg/Tag; Epidyolex [GWP42003-P] 20 mg/kg/Tag; Placebo), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre; 6 – 11 Jahre; 12 – 17 Jahre; 18 – 55 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 GWEP1414 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
GWEP1414	ja ^a	ja	ja	ja

	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
	QOLCE/QOLIE-31	Vineland II	
GWEP1414	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.

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

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
GWEP1414	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
GWEP1414	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 ITT-Population wurden 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)
GWEP1414	Es traten keine Todesfälle auf.

Im Verlauf der Studie GWEP1414 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 (GWEP1414), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1414 wurde in Spanien, Frankreich, den USA und dem Vereinigten Königreich 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
GWEP1414	<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 von Sturzanfällen</u></p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen pro 28 Tage gegenüber Baseline für den gesamten Behandlungszeitraum sowie den Erhaltungszeitraum 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 von Sturzanfällen</u></p> <p>Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen 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, jeweils gegenüber Baseline. 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>Verschlechterung der Häufigkeit von Sturzanfällen</u></p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Erhöhung (Verschlechterung) der Häufigkeit von Sturzanfällen um mindestens 25 % im Vergleich zur Baseline bestimmt, für den gesamten Behandlungszeitraum einschließlich Titrationszeitraum sowie für den Erhaltungszeitraum.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p><u>Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen</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><u>Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle, Veränderung gegenüber Baseline</u></p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle pro 28 Tage im vollständigen Behandlungszeitraum bzw. im Erhaltungszeitraum bestimmt. Zur Auswertung wurde ein Vergleich mit der Baseline-Periode vorgenommen: Für jede Behandlungsgruppe wurde der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte</p>

Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).

Häufigkeit konvulsiver Anfälle:

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.

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).

Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle:

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, jeweils gegenüber Baseline.

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).

Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle:

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.

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).

Datenbasis jeweils: in-Label Population nach dem 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 4-18: 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
GWEP1414	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 „Morbidity: Epileptische 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 von Sturzanfällen

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Sturzanfällen, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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-AN-COVA)
Häufigkeit von Sturzanfällen - Behandlungszeitraum								
37	87,0 (47,0; 165,0)	-43,4 (-67,3; -5,6)	37	76,3 (49,5; 112,8)	-26,5 (-44,0; 0,4)	-17,55 [-36,84; -1,27]	0,0341	0,0195
Häufigkeit von Sturzanfällen - Erhaltungszeitraum								

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)
37	87,0 (47,0; 165,0)	-46,1 (-72,0; -2,2)	37	76,3 (49,5; 112,8)	-25,9 (-45,0; 1,4)	-19,82 [-38,99; -0,06]	0,0467	0,0268

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)
 KI = Konfidenzintervall
 Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von Sturzanfällen, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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 von Sturzanfällen - Behandlungszeitraum								
73	86,9 (40,6; 190,0)	-37,2 (-63,8; -5,6)	76	80,3 (47,8; 148,0)	-17,2 (-37,1; 0,9)	-19,19 [-31,24; -7,69]	0,0016	0,0011
Häufigkeit von Sturzanfällen - Erhaltungszeitraum								
73	86,9 (40,6; 190,0)	-40,0 (-67,4; -2,2)	76	80,3 (47,8; 148,0)	-18,7 (-40,6; -1,2)	-19,54 [-32,22; -6,50]	0,0033	0,0024

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)
 KI = Konfidenzintervall
 Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe

In der Studie GWEP1414 verringerte sich in der in-Label Population die Häufigkeit der Sturzanfälle gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) statistisch signifikant stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Die Veränderung in der Häufigkeit von Sturzanfällen war der primäre Endpunkt der Studie.

Im Behandlungszeitraum verringerte sich die Häufigkeit der Sturzanfälle bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, im Median um 43,4 %, bei den Patienten mit Placebo im Median um 26,5 %. Dies ergibt eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -17,55 (95 %-KI: [-36,84; -1,27]) zugunsten von Epidyolex. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p im Wilcoxon-Rangsummentest: 0,0341; p nach Rang-ANCOVA: 0,0195). Bei

Betrachtung des Erhaltungszeitraums ergeben sich vergleichbare, ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Epidyolex. Bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, verringerte sich die Häufigkeit der Sturzanfälle im Median um 46,1 % gegenüber Baseline, mit Placebo um 25,9 %. Dies ergibt eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -19,82 (95 %-KI: [-38,99; -0,06]) zugunsten von Epidyolex. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p im Wilcoxon-Rangsummentest: 0,0467; p nach Rang-ANCOVA: 0,0268).

4.3.1.3.1.2.2 Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 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 von Sturzanfällen \geq 50 % - Behandlungszeitraum							
37	15 (40,5)	37	8 (21,6)	2,89 [0,99; 8,42]	2,03 [0,98; 4,21]	0,20 [0,00; 0,40]	0,0549
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen \geq 50% - Erhaltungszeitraum							
37	17 (46,0)	37	7 (18,9)	4,68 [1,52; 14,39]	2,76 [1,31; 5,80]	0,28 [0,08; 0,48]	0,0067
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen \geq 75% - Behandlungszeitraum							
37	4 (10,8)	37	1 (2,7)	4,32 [0,44; 42,53]	4,00 [0,47; 34,11] ^a	0,08 [-0,03; 0,19] ^a	0,1936
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen \geq 75% - Erhaltungszeitraum							
37	6 (16,2)	37	2 (5,4)	3,84 [0,68; 21,63]	3,20 [0,68; 15,04]	0,11 [-0,03; 0,25] ^a	0,1212
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							
Die Odds-Ratio-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nach Möglichkeit stratifizierte Modelle berechnet wurden.							

Tabelle 4-22: Ergänzende Analysen für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 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 von Sturzanfällen \geq 25 % - Behandlungszeitraum							
37	24 (64,9)	37	19 (51,4)	2,29 [0,83; 6,31]	1,26 [0,85; 1,87] ^a	0,22 [-0,00; 0,44]	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)
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen $\geq 25\%$ - Erhaltungszeitraum							
37	24 (64,9)	37	19 (51,4)	2,09 [0,78; 5,61]	1,26 [0,85; 1,87] ^a	0,21 [-0,02; 0,43]	0,1523
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um 100 % - Behandlungszeitraum							
37	0 (0,0)	37	0 (0,0)	1,00 [0,02; 51,73] ^a	1,00 [0,02; 49,11] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	NA
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um 100% - Erhaltungszeitraum							
37	2 (5,4)	37	1 (2,7)	2,72 [0,22; 33,11]	2,00 [0,19; 21,11] ^a	0,03 [-0,06; 0,12] ^a	0,4337
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht berechenbar OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Odds-Ratio-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nach Möglichkeit stratifizierte Modelle berechnet wurden.							

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 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 von Sturzanfällen $\geq 50\%$ - Behandlungszeitraum							
73	26 (35,6)	76	11 (14,5)	3,35 [1,49; 7,54]	2,49 [1,34; 4,63]	0,20 [0,06; 0,34]	0,0030
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen $\geq 50\%$ - Erhaltungszeitraum							
73	29 (39,7)	76	10 (13,2)	4,53 [1,98; 10,37]	3,09 [1,64; 5,83]	0,25 [0,11; 0,39]	0,0002
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen $\geq 75\%$ - Behandlungszeitraum							
73	8 (11,0)	76	2 (2,6)	4,56 [0,93; 22,31]	4,16 [0,91; 18,96] ^a	0,08 [0,00; 0,16] ^a	0,0453
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen $\geq 75\%$ - Erhaltungszeitraum							
73	11 (15,1)	76	3 (4,0)	4,41 [1,17; 16,64]	3,83 [1,12; 13,11]	0,11 [0,02; 0,20] ^a	0,0208
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							
Die Odds-Ratio-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nach Möglichkeit stratifizierte Modelle berechnet wurden.							

Tabelle 4-24: Ergänzende Analysen für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 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 von Sturzanfällen ≥ 25 % - Behandlungszeitraum							
73	46 (63,0)	76	33 (43,4)	2,33 [1,18; 4,58]	1,51 [1,12; 2,03]	0,20 [0,04; 0,35]	0,0149
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen ≥ 25 % - Erhaltungszeitraum							
73	47 (64,4)	76	34 (44,7)	2,31 [1,18; 4,53]	1,49 [1,11; 2,00]	0,20 [0,05; 0,35]	0,0152
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um 100 % - Behandlungszeitraum							
73	0 (0,0)	76	0 (0,0)	1,04 [0,02; 53,14] ^a	1,04 [0,02; 51,76] ^a	0,00 [-0,00; 0,00] ^a	NA
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um 100 % - Erhaltungszeitraum							
73	3 (4,1)	76	1 (1,3)	3,34 [0,33; 33,45]	3,12 [0,33; 29,35] ^a	0,03 [-0,02; 0,08] ^a	0,2879
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht berechenbar OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Odds-Ratio-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nach Möglichkeit stratifizierte Modelle berechnet wurden.							

In der Studie GWEP1414 war in der in-Label Population die Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) teils numerisch teils statistisch signifikant besser als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

So zeigte sich im Behandlungszeitraum bei 40,5 % der Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, eine Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um mindestens 50 % gegenüber Baseline, bei den mit Placebo behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 21,6 %. Die OR beträgt 2,89 (95 %-KI: [0,99; 8,42]), das RR 2,03 (95 %-KI: [0,98; 4,21], p=0,0549) zugunsten von Epidyolex. Im Erhaltungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um mindestens 50 % gegenüber Baseline ebenfalls mit Epidyolex signifikant größer als mit Placebo (46,0 % mit Epidyolex gegenüber 18,9 % mit Placebo; OR = 4,68, 95 %-KI: [1,52; 14,39]; RR = 2,76, 95 %-KI: [1,31; 5,80]; p = 0,0067).

Vergleichbare Resultate ergaben sich für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um ≥ 25 % oder ≥ 75 % gegenüber Baseline, sowohl im Behandlungs- als auch im Erhaltungszeitraum. Auch bezüglich der Reduktion der Häufigkeit

von Sturzanfällen um 100 % zeigte sich im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline ein Vorteil für Epidyolex; im Behandlungszeitraum gab es in keiner der Behandlungsgruppen Patienten, bei denen die Häufigkeit von Sturzanfällen gegenüber Baseline um 100 % reduziert war.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 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]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p (lr)
Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen - Behandlungszeitraum					
31/37 (83,78)	55 [39; 64]	36/37 (97,30)	38 [33; 42]	0,49 [0,30; 0,81]	0,0045
Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen - Erhaltungszeitraum					
25/37 (67,57)	53 [43; 72]	34/37 (91,89)	38 [32; 45]	0,48 [0,28; 0,82]	0,0056
KI = Konfidenzintervall p (lr) = p-Wert des log-rank-Tests					

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p (lr)
Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen - Behandlungszeitraum					
62/73 (84,93)	47 [38; 55]	73/76 (96,05)	36 [30; 38]	0,51 [0,36; 0,73]	0,0001
Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen - Erhaltungszeitraum					
52/73 (71,23)	47 [44; 58]	71/76 (93,42)	36 [32; 40]	0,50 [0,35; 0,72]	0,0002
KI = Konfidenzintervall p (lr) = p-Wert des log-rank-Tests					

In der Studie GWEP1414 war mit Epidyolex (GWP42003-P) die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz von Sturzanfällen statistisch signifikant länger als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

Im Behandlungszeitraum dauerte es in Studie GWEP1414 bei den mit Epidyolex behandelten Patienten im Median länger als bei Patienten mit Placebo, bis sich die Frequenz von Sturzanfällen vor Behandlungsbeginn (Baseline) wieder einstellte: 55 Tage mit Epidyolex, 38 Tage mit Placebo. Der Unterschied zugunsten von Epidyolex ist statistisch signifikant ($p = 0,0045$), die Hazard-Ratio (HR) beträgt 0,49 (95 %-KI: [0,30; 0,81]) zugunsten von Epidyolex. Im Erhaltungszeitraum war die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz von Sturzanfällen ebenfalls mit Epidyolex signifikant länger als mit Placebo (Median: 53 Tage vs. 38 Tage, $p = 0,0056$), die HR beträgt 0,48 (95 %-KI: [0,28; 0,82]) zugunsten von Epidyolex.

Die Kaplan–Meier-Kurven sind in Abbildung 4-4 (Behandlungszeitraum) und Abbildung 4-5 (Erhaltungszeitraum) dargestellt. Sie bestätigen die genannten Ergebnisse.

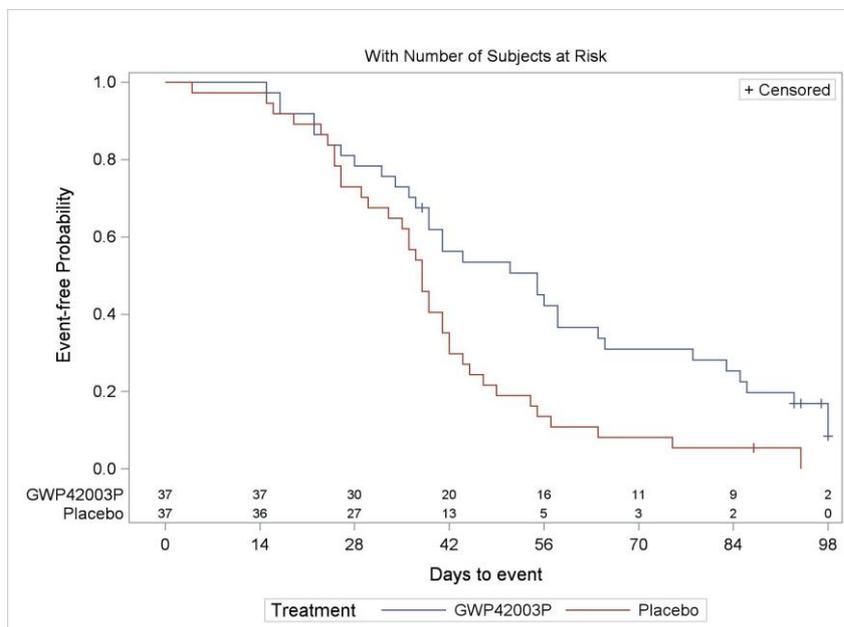


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen, Behandlungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

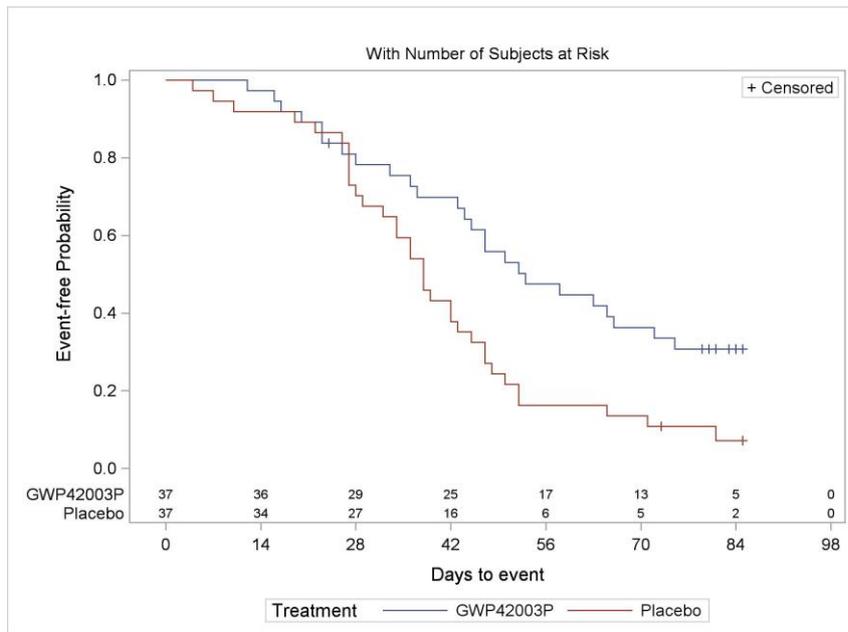


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen, Erhaltungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population).

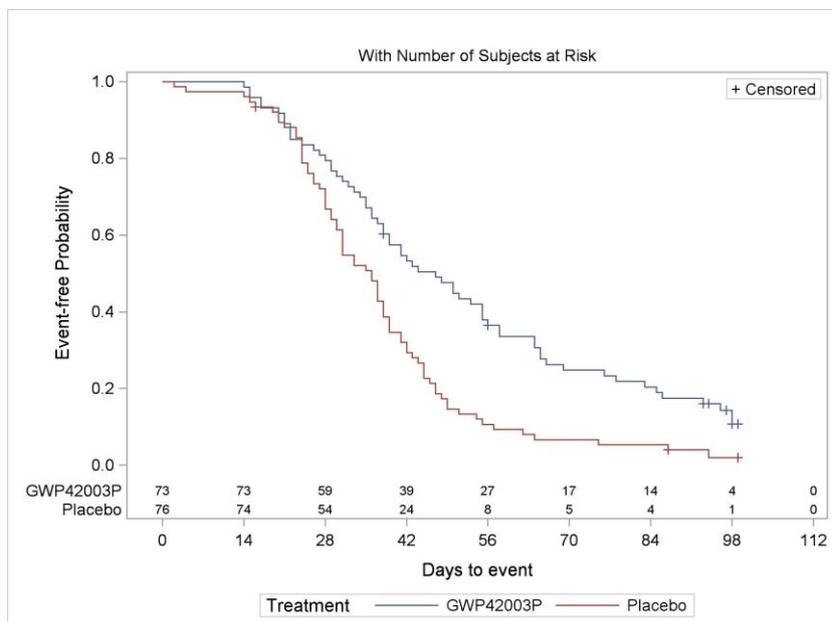


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen, Behandlungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).

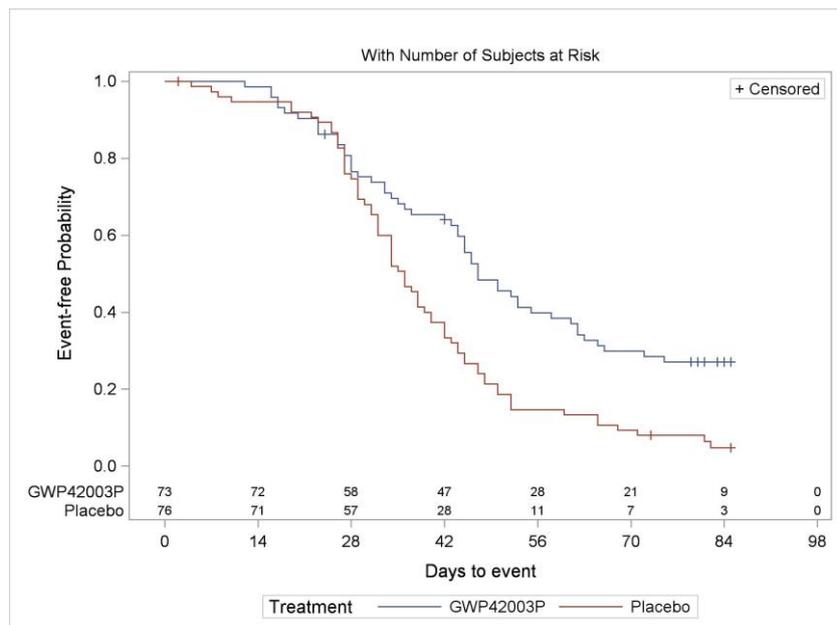


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz von Sturzanfällen, Erhaltungszeitraum (Tage)“ aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation).

4.3.1.3.1.2.4 Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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]
Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle im Behandlungszeitraum							
37	4,70 (6,50)	7,37 (1,19)	37	4,50 (5,80)	3,83 (1,17)	3,54 [0,31; 6,77] 0,0320	0,50 [0,04; 0,97]
Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle im Erhaltungszeitraum							
37	4,70 (6,50)	7,92 (1,28)	37	4,50 (5,80)	4,03 (1,26)	3,89 [0,43; 7,36] 0,0283	0,52 [0,05; 0,98]

MW = Mittelwert
 SD = Standardabweichung
 LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean)
 SE = Standardfehler (Standard Error)
 LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
 KI = Konfidenzintervall

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]
SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							
Die LS-Mean-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nur Patienten einbezogen wurden, die dem Label entsprechen.							

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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]
Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle im Behandlungszeitraum							
73	5,30 (6,40)	5,72 (0,73)	76	4,60 (5,50)	2,50 (0,71)	3,22 [1,29; 5,15] 0,0012	0,54 [0,21; 0,86]
Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle im Erhaltungszeitraum							
73	5,30 (6,40)	6,10 (0,79)	76	4,60 (5,50)	2,61 (0,77)	3,49 [1,41; 5,57] 0,0011	0,54 [0,21; 0,87]
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 LS-Mean-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nur Patienten einbezogen wurden, die dem Label entsprechen.							

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.

Im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline wurde ein Vorteil zugunsten von Epidyolex erreicht, der sich auf eine LS-MWD von 3,54 Tagen ohne Sturzanfälle (95 %-KI: [0,31; 6,77]) im Vergleich zu Placebo belief, dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,0320). Die SMD nach Hedges' g beträgt 0,50 (95 %-KI: [0,04; 0,97]) zugunsten von Epidyolex. Im Erhaltungszeitraum ergaben sich vergleichbare Ergebnisse. Die LS-MWD für

Epidyolex im Vergleich zu Placebo belief sich auf 3,89 Tage (95 %-KI: [0,43; 7,36], $p = 0,0283$). Die SMD nach Hedges' g beträgt 0,52 (95 %-KI: [0,05; 0,98]) zugunsten von Epidyolex.

4.3.1.3.1.2.5 Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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								
37	98,9 (54,0; 223,1)	-45,4 (-65,8; -23,8)	37	103,0 (54,3; 175,7)	-26,5 (-39,0; -13,2)	-19,58 [-33,52; -4,53]	0,0164	0,0060
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
37	98,9 (54,0; 223,1)	-50,2 (-71,2; -24,7)	37	103,0 (54,3; 175,7)	-29,6 (-44,7; -10,7)	-20,49 [-34,30; -3,87]	0,0176	0,0060
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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								
73	102,9 (48,0; 262,0)	-43,4 (-64,5; -7,9)	76	102,8 (59,9; 184,3)	-16,4 (-37,3; 0,8)	-22,08 [-33,48; -10,42]	0,0004	0,0001
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
73	102,9 (48,0; 262,0)	-45,6 (-69,9; -7,8)	76	102,8 (59,9; 184,3)	-17,2 (-39,8; 0,0)	-23,05 [-34,68; -9,57]	0,0006	0,0003
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

In der Studie GWEP1414 verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) statistisch signifikant stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

Im Behandlungszeitraum verringerte (verbesserte) sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, im Median um 45,4 % gegenüber Baseline, bei den Patienten mit Placebo um 26,5 %. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt -19,58 (95 %-KI: [-33,52; -4,53]) zugunsten von Epidyolex im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant (p im Wilcoxon-Rangsummentest: 0,0164, p nach Rang-ANCOVA: 0,0060). Bei Betrachtung des Erhaltungszeitraums ergeben sich vergleichbare, ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Epidyolex. Die Häufigkeit konvulsiver Anfälle verringerte sich bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, im Median um 50,2 % gegenüber Baseline, mit Placebo um 29,6 %. Dies ergibt eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -20,49 (95 %-KI: [-34,30; -3,87]) zugunsten von Epidyolex. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p im Wilcoxon-Rangsummentest: 0,0176; p nach Rang-ANCOVA: 0,0060).

4.3.1.3.1.2.6 Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1414 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 ≥ 50 % - Behandlungszeitraum							
37	18 (48,6)	37	7 (18,9)	4,52 [1,52; 13,49]	2,62 [1,23; 5,56]	0,30 [0,10; 0,50]	0,0065
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
37	19 (51,4)	37	6 (16,2)	6,49 [2,06; 20,42]	3,45 [1,55; 7,67]	0,36 [0,16; 0,55]	0,0011
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75% - Behandlungszeitraum							
37	5 (13,5)	37	1 (2,7)	5,23 [0,56; 49,21]	5,00 [0,61; 40,75] ^a	0,11 [-0,01; 0,23] ^a	0,1268
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75% - Erhaltungszeitraum							
37	6 (16,2)	37	2 (5,4)	3,37 [0,61; 18,57]	3,00 [0,65; 13,91] ^a	0,11 [-0,03; 0,25] ^a	0,1581
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko							

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)
RD = Risiko-Differenz							
p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Odds-Ratio-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nach Möglichkeit stratifizierte Modelle berechnet wurden.							

Tabelle 4-32: Ergänzende Analysen für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1414 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							
37	27 (73,0)	37	20 (54,0)	2,83 [1,00; 8,03]	1,35 [0,95; 1,93] ^a	0,19 [-0,03; 0,40] ^a	0,0529
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq25% - Erhaltungszeitraum							
37	27 (73,0)	37	20 (54,0)	2,95 [1,03; 8,45]	1,35 [0,95; 1,93] ^a	0,19 [-0,03; 0,40] ^a	0,0461
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum							
37	0 (0,0)	37	0 (0,0)	1,00 [0,02; 51,73] ^a	1,00 [0,02; 49,11] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	NA
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100% - Erhaltungszeitraum							
37	2 (5,4)	37	1 (2,7)	2,72 [0,22; 33,11]	2,00 [0,19; 21,11] ^a	0,03 [-0,06; 0,12] ^a	0,4337
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall							
NA = Nicht berechenbar							
OR = Odds Ratio							
RR = Relatives Risiko							
RD = Risiko-Differenz							
p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Odds-Ratio-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nach Möglichkeit stratifizierte Modelle berechnet wurden.							

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1414 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							
73	31 (42,5)	76	10 (13,2)	5,12 [2,24; 11,73]	3,26 [1,74; 6,10]	0,28 [0,15; 0,42]	<.0001
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 50 % - Erhaltungszeitraum							
73	32 (43,8)	76	9 (11,8)	6,08 [2,60; 14,22]	3,78 [1,95; 7,30]	0,31 [0,17; 0,45]	<.0001
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle \geq 75 % - Behandlungszeitraum							

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)
73	9 (12,3)	76	1 (1,3)	10,57 [1,30; 85,73]	9,37 [1,22; 72,12] ^a	0,11 [0,03; 0,19] ^a	0,0080
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % - Erhaltungszeitraum							
73	12 (16,4)	76	3 (4,0)	4,88 [1,31; 18,23]	4,26 [1,26; 14,40]	0,12 [0,03; 0,22] ^a	0,0120
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							
Die Odds-Ratio-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nach Möglichkeit stratifizierte Modelle berechnet wurden.							

Tabelle 4-34: Ergänzende Analysen für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ aus Studie GWEP1414 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 ≥ 25 % - Behandlungszeitraum							
73	47 (64,4)	76	32 (42,1)	2,64 [1,33; 5,24]	1,53 [1,13; 2,07]	0,23 [0,07; 0,38]	0,0054
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 % - Erhaltungszeitraum							
73	47 (64,4)	76	33 (43,4)	2,53 [1,27; 5,03]	1,49 [1,11; 1,99]	0,21 [0,06; 0,36]	0,0084
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum							
73	0 (0,0)	76	0 (0,0)	1,04 [0,02; 53,14] ^a	1,04 [0,02; 51,76] ^a	0,00 [-0,00; 0,00] ^a	NA
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Erhaltungszeitraum							
73	3 (4,1)	76	1 (1,3)	3,34 [0,33; 33,45]	3,12 [0,33; 29,35] ^a	0,03 [-0,02; 0,08] ^a	0,2879
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht berechenbar OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							
Die Odds-Ratio-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nach Möglichkeit stratifizierte Modelle berechnet wurden.							

In der Studie GWEP1414 war die Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) teils numerische teils

statistisch signifikant besser als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

So zeigte sich im Behandlungszeitraum bei 48,6 % der Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, eine Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 % gegenüber Baseline, bei den mit Placebo behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 18,9 %. Die OR beträgt 4,52 (95 %-KI: [1,52; 13,49]), das RR 2,62 (95 %-KI: [1,23; 5,56]) zugunsten von Epidyolex. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0065$). Im Erhaltungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 % gegenüber Baseline ebenfalls mit Epidyolex signifikant größer als mit Placebo (51,4 % gegenüber 16,2 %; OR = 6,49, 95 %-KI: [2,06; 20,42]; RR = 3,45, 95 %-KI: [1,55; 7,67]; $p = 0,0011$).

Vergleichbare Resultate ergaben sich für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 25 % oder ≥ 75 % gegenüber Baseline, sowohl im Behandlungs- als auch im Erhaltungszeitraum. Auch bezüglich der Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % zeigte sich im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline ein Vorteil für Epidyolex; im Behandlungszeitraum gab es in keiner der Behandlungsgruppen Patienten, bei denen die Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline um 100 % reduziert war.

4.3.1.3.1.2.7 Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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								
21	61,8 (12,6; 110,1)	-78,2 (-86,3; -42,9)	32	27,4 (8,9; 92,9)	-30,4 (-75,4; 1,4)	-32,57 [-59,90; -1,24]	0,0390	0,0878
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
21	61,8 (12,6; 110,1)	-77,7 (-93,0; -53,1)	32	27,4 (8,9; 92,9)	-31,1 (-88,9; 0,6)	-30,58 [-63,79; 0,62]	0,0573	0,1103
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)								
KI = Konfidenzintervall								
Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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-convulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
45	79,5 (21,0; 160,3)	-57,5 (-85,5; -8,0)	60	62,2 (12,0; 213,7)	-32,2 (-60,0; 4,1)	-16,62 [-37,77; 3,39]	0,1083	0,1316
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
45	79,5 (21,0; 160,3)	-62,0 (-86,8; -9,0)	60	62,2 (12,0; 213,7)	-31,6 (-66,8; 3,7)	-17,28 [-39,06; 3,72]	0,1272	0,1516
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

In der Studie GWEP1414 verringerte sich die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

Im Behandlungszeitraum verringerte (verbesserte) sich die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, im Median um 78,2 % gegenüber Baseline, bei den Patienten mit Placebo um 30,4 %. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt -32,57 (95 %-KI: [-59,90; -1,24]) zugunsten von Epidyolex im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant (p nach Wilcoxon-Rangsummentest: 0,0390; p nach Rang-ANCOVA: 0,0878). Bei Betrachtung des Erhaltungszeitraums ergeben sich vergleichbare Effekte zugunsten von Epidyolex. Die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle verringerte sich bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, im Median um 77,7 % gegenüber Baseline, mit Placebo um 31,1 %. Dies ergibt eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -30,58 (95 %-KI: [-63,79; 0,62]) zugunsten von Epidyolex. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p im Wilcoxon-Rangsummentest: 0,0573; p nach Rang-ANCOVA: 0,1103).

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.

Es liegt nur eine Studie vor (GWEP1414), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1414 wurde in Spanien, Frankreich, den USA und dem Vereinigten Königreich 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 4-37: Operationalisierung von „Morbidität: Status epilepticus“

Studie	Operationalisierung
GWEP1414	<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 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 4-38: 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
GWEP1414	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 „Morbidität: 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 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Status epilepticus“ aus Studie GWEP1414 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									
37	2 (5,4)	1 (2,7)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	0,00 [-0,47; 0,47] ^a	0,4450
Konvulsiver Status Epilepticus - Erhaltungszeitraum									
37	2 (5,4)	1 (2,7)	37	0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA	0,00 [-0,47; 0,47] ^a	0,4450
Nicht-konvulsiver Status Epilepticus - Behandlungszeitraum									
37	1 (2,7)	1 (2,7)	37	2 (5,4)	0 (0,0)	NA [0,00; NA]	4,33 [0,04; 512,06] ^a	0,02 [-0,41; 0,45] ^a	0,1904
Nicht-konvulsiver Status Epilepticus - Erhaltungszeitraum									
37	1 (2,7)	0 (0,0)	37	2 (5,4)	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA
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 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Status epilepticus“ aus Studie GWEP1414 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									
73	2 (2,7)	1 (1,4)	76	3 (4,0)	2 (2,6)	NA	0,95 [0,20; 4,41] ^a	-0,00 [-0,31; 0,30] ^a	0,5884
Konvulsiver Status Epilepticus - Erhaltungszeitraum									
73	2 (2,7)	1 (1,4)	76	3 (4,0)	2 (2,6)	NA	0,95 [0,20; 4,41] ^a	-0,00 [-0,31; 0,30] ^a	0,5884
Nicht-konvulsiver Status Epilepticus - Behandlungszeitraum									
73	3 (4,1)	3 (4,1)	76	6 (7,9)	3 (4,0)	1,48 [0,23; 9,67]	NA	0,02 [-0,20; 0,23] ^a	0,9684
Nicht-konvulsiver Status Epilepticus - Erhaltungszeitraum									
73	3 (4,1)	1 (1,4)	76	6 (7,9)	3 (4,0)	0,31 [0,03; 3,81]	NA	-0,01 [-0,25; 0,23] ^a	0,3264
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									

In der Studie GWEP1414 bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex (GWP42003-P) 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.

Im gesamten Behandlungszeitraum sowie im Erhaltungszeitraum trat bei einem mit Epidyolex und keinem mit Placebo behandelten Patienten ein konvulsiver Status epilepticus auf, in der Baseline-Periode hatte sich bei 2 Patienten der Epidyolex-Gruppe und keinem Patienten der Placebogruppe ein konvulsiver Status epilepticus ereignet. Nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden ereigneten sich im gesamten Behandlungszeitraum bei einem mit Epidyolex und keinem mit Placebo behandelten Patienten, im Erhaltungszeitraum bei einem Patienten mit Epidyolex und keinem Patienten mit Placebo. In der Baseline-Periode hatten ein Patient der Epidyolex- und zwei Patienten der Placebogruppe einen nicht-konvulsiven Status epilepticus erlitten. Insgesamt ergaben sich keine Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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 (GWEP1414), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1414 wurde in Spanien, Frankreich, den USA und dem Vereinigten Königreich 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 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 4-41: Operationalisierung von „Morbidity: Globaler Eindruck der Veränderung“

Studie	Operationalisierung
GWEP1414	<p><u>Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung</u></p> <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 zu Behandlungsende und bei der letzten Visite erhoben. Dargestellt wird der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums anhand des Wertes bei der letzten Visite; wenn dieser Wert fehlt, dann wird der Wert zu Behandlungsende herangezogen (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><u>Kombinierter globaler Eindruck der Veränderung</u></p> <p>Es wurden sowohl der Betreuer-Eindruck der Veränderung (Caregiver Global Impression of Change, CGIC) als auch der Patienten-Eindruck der Veränderung (Subject Global Impression of Change, SGIC) gegenüber Baseline bestimmt. Diese Bestimmung erfolgte jeweils anhand einer 7-teiligen Skala, wobei niedrige Werte eine Verbesserung des Gesundheitszustandes bedeuten (1 = „sehr stark verbessert“, 7 = „sehr stark verschlechtert“, 4 = „keine Veränderung“). Der Wert wurde zu Behandlungsende und bei der letzten Visite erhoben. Dargestellt wird der kombinierte globale Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums anhand des Wertes bei der letzten Visite; wenn dieser Wert fehlt, dann wird der Wert zu Behandlungsende herangezogen (Last Observation Carried Forward/LOCF).</p> <p>Je nach Rücklauf der Fragebögen wurde ein kombinierter Wert bestimmt. Wenn nur die Antwort des Patienten selbst (SGIC) oder nur die Antwort des Betreuers (CGIC) vorlag, wurde dieser Wert verwendet. Wenn beide Antworten vorlagen, wurde der CGIC verwendet.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) des kombinierten globalen 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 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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Globaler 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
GWEP1414	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 „Globaler 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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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 Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
37	2,70 (0,18)	37	3,51 (0,18)	-0,81 [-1,33; -0,29] 0,0027	-0,71 [-1,18; -0,24]
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 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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 Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
73	2,97 (0,12)	75	3,56 (0,12)	-0,59 [-0,93; -0,25] 0,0008	-0,56 [-0,89; -0,23]
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					

In der Studie GWEP1414 war am Ende des Studienzeitraums 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. Die SMD nach Hedges' g beträgt $-0,71$ (95 %-KI: $[-1,18; -0,24]$) zugunsten von Epidyolex.

Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck“ aus Studie GWEP1414 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)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
37	28 (75,7)	37	17 (46,0)	4,56 [1,54; 13,47]	1,72 [1,18; 2,50]	0,33 [0,13; 0,53]	0,0057
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							

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck“ aus Studie GWEP1414 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 Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
73	48 (65,8)	75	33 (44,0)	2,47 [1,26; 4,85]	1,51 [1,12; 2,03]	0,22 [0,06; 0,37]	0,0087
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							

Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung war zum Ende des Studienzeitraums im Vergleich zur Baseline bei 75,7 % der mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten und bei 46,0 % der mit Placebo behandelten Patienten verbessert. Dieser Vorteil für Epidyolex gegenüber Placebo ist statistisch signifikant ($p = 0,0057$); die OR beträgt 4,56 (95 %-KI: [1,54; 13,47]), das RR 1,72 (95 %-KI: [1,18; 2,50]) zugunsten von Epidyolex.

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 (GWEP1414), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1414 wurde in Spanien, Frankreich, den USA und dem Vereinigten Königreich 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) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2/QOLIE-31-P) – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (QOLIE-31-P)“

Studie	Operationalisierung
GWEP1414	<p><u>Lebensqualität in kindlicher Epilepsie</u></p> <p>Der Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire, QOLCE) besteht aus 16 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. Die Scores liegen jeweils zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte einen besseren Zustand bedeuten.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) des QOLCE-Scores (Subskalen und gesamt) am Ende des Studienzeitraums gegenüber 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 nach dem ITT Prinzip</p> <p><u>Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE-31-P)</u></p> <p>Der Fragebogen „Quality of Life in Epilepsy version 2“ (QOLIE-31-P) für erwachsene Epilepsie-Patienten umfasst 31 Items mit 7 Subskalen (Energie/Müdigkeit, Stimmung, tägliche Aktivitäten, Kognition, Medikationseffekte, Angst vor Anfällen, Gesamt-Lebensqualität). Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Die Scores liegen jeweils zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte einen besseren Zustand bedeuten.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die LS-MWD des QOLIE-31-P-Scores (Subskalen und gesamt) am Ende des Studienzeitraums gegenüber Baseline berechnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Datenbasis: 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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (QOLIE-31-P)“ 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
GWEP1414	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 (QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (QOLIE-31-P)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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]
QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Studienzeitraum							
25	13,10 (14,10)	4,43 (2,94)	22	18,30 (15,40)	4,41 (3,50)	0,02 [-8,46; 8,49] 0,9965	0,00 [-0,57; 0,57]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Studienzeitraum							
27	49,50 (13,60)	3,29 (3,28)	26	46,60 (23,30)	3,96 (3,70)	-0,67 [-10,09; 8,75] 0,8865	-0,04 [-0,58; 0,50]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Studienzeitraum							
19	22,10 (19,50)	4,00 (6,46)	19	25,50 (21,30)	12,35 (7,10)	-8,35 [-26,51; 9,81]	-0,30 [-0,94; 0,34]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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]
						0,3563	
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Studienzeitraum							
10	36,10 (24,70)	23,32 (7,94)	8	34,00 (30,60)	-0,19 (9,33)	23,51 [-2,06; 49,08] 0,0685	0,90 [-0,08; 1,87]
QOLCE Subskala: Sprache - Studienzeitraum							
12	30,90 (23,90)	13,98 (8,13)	10	30,30 (26,80)	-4,33 (9,35)	18,31 [-6,88; 43,50] 0,1435	0,63 [-0,23; 1,49]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Studienzeitraum							
17	20,60 (21,50)	7,98 (5,66)	16	23,40 (25,30)	6,42 (6,52)	1,56 [-15,45; 18,58] 0,8522	0,06 [-0,62; 0,75]
QOLCE Subskala: Depression - Studienzeitraum							
17	73,20 (18,70)	4,91 (3,48)	16	79,60 (11,30)	-0,95 (3,79)	5,87 [-3,31; 15,05] 0,2011	0,44 [-0,25; 1,14]
QOLCE Subskala: Angst - Studienzeitraum							
11	83,90 (7,10)	-0,29 (5,98)	10	75,20 (24,40)	9,85 (5,47)	-10,15 [-24,31; 4,01] 0,1482	-0,64 [-1,51; 0,24]
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Studienzeitraum							
16	64,60 (17,40)	5,71 (3,99)	15	59,70 (20,40)	7,65 (4,62)	-1,93 [-13,63; 9,76] 0,7368	-0,12 [-0,82; 0,59]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Studienzeitraum							
10	76,00 (16,10)	-0,71 (5,59)	9	71,40 (11,40)	3,63 (6,01)	-4,34 [-20,77; 12,09] 0,5801	-0,25 [-1,15; 0,66]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Studienzeitraum							
21	29,20 (28,20)	6,84 (8,30)	18	35,60 (26,70)	17,82 (9,45)	-10,98 [-34,39; 12,44] 0,3474	-0,30 [-0,93; 0,33]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Studienzeitraum							
28	19,60 (22,00)	10,37 (5,61)	24	19,60 (26,00)	10,26 (6,37)	0,11 [-16,07; 16,29] 0,9894	0,00 [-0,54; 0,55]
QOLCE Subskala: Stigma - Studienzeitraum							
23	39,10 (31,80)	14,62 (7,07)	22	51,10 (39,70)	12,97 (7,54)	1,65 [-17,74; 21,04] 0,8642	0,05 [-0,53; 0,64]
QOLCE Subskala: Verhalten - Studienzeitraum							
20	50,70 (17,20)	6,16 (4,00)	19	56,10 (16,40)	2,49 (4,46)	3,67 [-7,38; 14,71] 0,5042	0,21 [-0,42; 0,84]
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Studienzeitraum							

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]
31	35,50 (29,40)	4,95 (5,47)	31	31,50 (28,10)	-1,90 (5,76)	6,86 [-8,54; 22,25] 0,3762	0,22 [-0,28; 0,72]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Studienzeitraum							
31	40,30 (25,60)	6,99 (4,88)	31	45,20 (29,20)	2,96 (5,14)	4,03 [-9,70; 17,76] 0,5592	0,15 [-0,35; 0,65]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Studienzeitraum							
22	40,00 (16,30)	9,01 (3,69)	19	41,50 (14,80)	9,06 (4,25)	-0,04 [-10,46; 10,37] 0,9933	-0,00 [-0,62; 0,61]
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 Die LS-Mean-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nur Patienten einbezogen wurden, die dem Label entsprechen.							

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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 - Studienzeitraum							
43	12,10 (13,40)	4,57 (2,06)	41	18,90 (15,50)	3,18 (2,21)	1,39 [-4,09; 6,86] 0,6152	0,11 [-0,32; 0,54]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Studienzeitraum							
49	50,80 (13,60)	5,06 (2,46)	48	47,90 (21,90)	3,78 (2,53)	1,28 [-5,39; 7,94] 0,7041	0,08 [-0,32; 0,47]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Studienzeitraum							
32	21,60 (21,90)	7,45 (4,96)	35	25,90 (23,30)	15,79 (5,06)	-8,34 [-21,11; 4,43] 0,1967	-0,32 [-0,80; 0,17]
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Studienzeitraum							
17	36,50 (24,70)	16,34 (6,90)	16	37,40 (30,50)	15,73 (6,90)	0,61 [-18,08; 19,31]	0,02 [-0,66; 0,71]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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]
						0,9470	
QOLCE Subskala: Sprache - Studienzeitraum							
19	28,30 (23,40)	15,46 (6,60)	20	34,50 (23,00)	12,23 (6,33)	3,24 [-13,79; 20,27] 0,7018	0,12 [-0,51; 0,75]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Studienzeitraum							
29	19,50 (21,50)	8,57 (4,61)	33	23,20 (23,50)	13,26 (4,52)	-4,69 [-16,84; 7,45] 0,4421	-0,19 [-0,69; 0,31]
QOLCE Subskala: Depression - Studienzeitraum							
32	74,80 (15,90)	0,76 (2,59)	33	76,90 (12,80)	-0,56 (2,60)	1,32 [-5,40; 8,05] 0,6955	0,10 [-0,39; 0,58]
QOLCE Subskala: Angst - Studienzeitraum							
22	86,80 (7,10)	0,24 (3,07)	23	80,40 (18,20)	1,67 (2,80)	-1,43 [-9,13; 6,26] 0,7088	-0,11 [-0,70; 0,47]
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Studienzeitraum							
26	67,20 (21,30)	7,49 (4,17)	27	64,00 (19,60)	0,51 (4,26)	6,98 [-4,21; 18,17] 0,2161	0,34 [-0,20; 0,88]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Studienzeitraum							
19	71,40 (20,10)	-0,25 (4,53)	17	74,70 (14,20)	1,35 (4,74)	-1,60 [-14,41; 11,21] 0,8006	-0,08 [-0,74; 0,57]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Studienzeitraum							
36	33,90 (28,60)	6,46 (6,13)	37	38,50 (29,30)	14,01 (6,10)	-7,55 [-23,25; 8,15] 0,3407	-0,22 [-0,68; 0,24]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Studienzeitraum							
49	23,30 (21,40)	9,75 (4,31)	45	22,40 (26,60)	13,92 (4,55)	-4,16 [-15,64; 7,32] 0,4733	-0,15 [-0,55; 0,26]
QOLCE Subskala: Stigma - Studienzeitraum							
39	48,10 (33,10)	8,92 (6,34)	41	49,40 (40,50)	7,79 (6,15)	1,13 [-14,97; 17,22] 0,8893	0,03 [-0,41; 0,47]
QOLCE Subskala: Verhalten - Studienzeitraum							
35	50,80 (16,60)	4,60 (2,64)	38	58,50 (15,90)	1,30 (2,60)	3,30 [-3,39; 10,00] 0,3285	0,23 [-0,23; 0,69]
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Studienzeitraum							
58	31,90 (28,40)	6,06 (4,21)	55	32,70 (29,60)	-0,23 (4,32)	6,29 [-5,08; 17,66] 0,2753	0,20 [-0,16; 0,57]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Studienzeitraum							

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]
58	38,40 (25,30)	7,63 (3,82)	56	42,00 (32,00)	5,59 (3,90)	2,05 [-8,24; 12,34] 0,6942	0,07 [-0,29; 0,44]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Studienzeitraum							
36	41,80 (16,00)	8,15 (2,57)	38	43,50 (16,20)	6,61 (2,58)	1,54 [-5,08; 8,16] 0,6446	0,11 [-0,35; 0,56]
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 Die LS-Mean-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nur Patienten einbezogen wurden, die dem Label entsprechen.							

In der Studie GWEP1414 zeigte sich für die Veränderung der Gesamt-Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) im Studienzeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex (GWP42003-P) und Placebo. Die SMD nach Hedges' g beträgt -0,00 (95 %-KI: [-0,62; 0,61]). Auch in den Subskalen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Epidyolex und Placebo bezüglich der Veränderung der Lebensqualität im Studienzeitraum gegenüber Baseline.

Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE-31-P)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in Epilepsie, Veränderung zu Baseline“ aus Studie GWEP1414 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]
QOLIE-31-P Subskala: Energie/Müdigkeit, gewichteter Score - Studienzeitraum							
6	26,90 (13,30)	21,88 (12,10)	4	36,90 (23,20)	4,00 (16,38)	17,88 [-17,16; 52,91] 0,2668	0,70 [-0,60; 2,01]
QOLIE-31-P Subskala: Stimmung, gewichteter Score - Studienzeitraum							
6	62,30	16,40	4	69,50	-0,15	16,55	1,03

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]
	(22,00)	(7,63)		(22,60)	(10,34)	[-5,56; 38,66] 0,1200	[-0,31; 2,38]
QOLIE-31-P Subskala: Tägliche Aktivitäten, gewichteter Score: - Studienzeitraum							
5	45,80 (36,80)	-11,95 (18,17)	4	60,40 (48,10)	-28,50 (20,31)	16,55 [-47,90; 81,00] 0,5629	0,36 [-0,96; 1,69]
QOLIE-31-P Subskala: Kognition, gewichteter Score - Studienzeitraum							
6	32,80 (22,00)	23,22 (7,47)	4	41,20 (39,70)	0,24 (10,12)	22,98 [1,34; 44,62] 0,0403	1,46 [0,05; 2,88]
QOLIE-31-P Subskala: Medikationseffekte, gewichteter Score - Studienzeitraum							
6	32,90 (35,70)	9,09 (11,46)	4	71,20 (37,10)	7,57 (15,51)	1,53 [-31,65; 34,71] 0,9163	0,06 [-1,20; 1,33]
QOLIE-31-P Subskala: Angst vor Anfällen, gewichteter Score - Studienzeitraum							
6	26,40 (29,00)	17,34 (11,92)	4	54,90 (41,20)	40,13 (16,14)	-22,79 [-57,32; 11,74] 0,1625	-0,91 [-2,24; 0,42]
QOLIE-31-P Subskala: Gesamt-Lebensqualität, gewichteter Score - Studienzeitraum							
6	33,30 (36,90)	23,00 (15,50)	3	46,90 (36,20)	14,50 (22,52)	8,50 [-42,07; 59,07] 0,6951	0,26 [-1,13; 1,65]
QOLIE-31-P Gesamtscore - Studienzeitraum							
6	55,20 (15,00)	10,36 (5,10)	4	63,20 (20,20)	13,30 (6,90)	-2,93 [-17,69; 11,83] 0,6529	-0,27 [-1,54; 1,00]
QOLIE-31-P = Quality of Life in Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in 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							
Die LS-Mean-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nur Patienten einbezogen wurden, die dem Label entsprechen.							

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität in Epilepsie, Veränderung zu Baseline“ aus Studie GWEP1414 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]

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]
QOLIE-31-P Subskala: Energie/Müdigkeit, gewichteter Score - Studienzeitraum							
15	35,50 (26,30)	21,20 (7,67)	11	38,60 (29,50)	3,19 (9,42)	18,02 [-2,78; 38,81] 0,0862	0,69 [-0,11; 1,49]
QOLIE-31-P Subskala: Stimmung, gewichteter Score - Studienzeitraum							
15	64,10 (28,20)	14,63 (6,21)	11	68,80 (17,40)	-7,98 (7,63)	22,61 [5,77; 39,44] 0,0107	1,07 [0,24; 1,90]
QOLIE-31-P Subskala: Tägliche Aktivitäten, gewichteter Score: - Studienzeitraum							
14	39,10 (34,50)	16,47 (14,02)	10	37,10 (35,50)	7,33 (18,21)	9,14 [-23,55; 41,84] 0,5670	0,23 [-0,58; 1,05]
QOLIE-31-P Subskala: Kognition, gewichteter Score - Studienzeitraum							
14	38,20 (31,90)	8,92 (7,23)	9	41,80 (38,10)	-0,75 (10,34)	9,67 [-11,14; 30,48] 0,3441	0,40 [-0,45; 1,24]
QOLIE-31-P Subskala: Medikationseffekte, gewichteter Score - Studienzeitraum							
14	32,00 (35,40)	15,09 (12,29)	10	51,00 (37,20)	12,93 (17,14)	2,16 [-32,14; 36,46] 0,8970	0,05 [-0,76; 0,86]
QOLIE-31-P Subskala: Angst vor Anfällen, gewichteter Score - Studienzeitraum							
14	21,10 (29,20)	29,19 (10,65)	10	41,70 (33,20)	36,00 (14,84)	-6,81 [-36,52; 22,90] 0,6385	-0,19 [-1,00; 0,62]
QOLIE-31-P Subskala: Gesamt-Lebensqualität, gewichteter Score - Studienzeitraum							
14	29,20 (29,90)	17,78 (8,10)	9	38,30 (22,70)	9,03 (11,58)	8,76 [-14,55; 32,06] 0,4425	0,32 [-0,52; 1,17]
QOLIE-31-P Gesamtscore - Studienzeitraum							
14	54,80 (19,30)	8,68 (4,46)	10	59,80 (13,70)	5,04 (6,21)	3,64 [-8,80; 16,08] 0,5492	0,24 [-0,57; 1,06]
<p>QOLIE-31-P = Quality of Life in Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in 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</p>							
Die LS-Mean-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nur Patienten einbezogen wurden, die dem Label entsprechen.							

In der Studie GWEP1414 zeigte sich für die Veränderung der Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE-31-P) im Studienzeitraum bezüglich des Gesamtscores kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex (GWP42003-P) und Placebo.

Für die Subskalen des QOLIE-31-P besteht kein relevanter Unterschied zwischen Epidyolex und Placebo, da 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 (GWEP1414), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1414 wurde in Spanien, Frankreich, den USA und dem Vereinigten Königreich 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 4-53: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“

Studie	Operationalisierung
GWEP1414	<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 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 4-54: 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
GWEP1414	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 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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 - Studienzeitraum (LOCF)							
21	5,80 (3,70)	0,04 (0,47)	26	3,80 (3,10)	0,12 (0,41)	-0,07 [-1,28; 1,13] 0,9010	-0,04 [-0,61; 0,54]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
16	4,40 (3,00)	-0,21 (0,31)	22	3,00 (2,00)	-0,21 (0,25)	-0,00 [-0,77; 0,77] 1,0000	-0,00 [-0,64; 0,64]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
25	5,50 (2,00)	-0,04 (0,11)	31	5,00 (2,00)	-0,05 (0,10)	0,00 [-0,29; 0,29] 0,9811	0,01 [-0,52; 0,53]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
15	38,70 (14,00)	0,30 (1,39)	23	37,90 (10,80)	-0,91 (1,13)	1,21 [-2,18; 4,59] 0,4737	0,24 [-0,42; 0,89]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
24	4,30 (2,90)	-0,04 (0,26)	29	4,00 (3,70)	-0,36 (0,22)	0,32 [-0,35; 1,00] 0,3383	0,26 [-0,28; 0,81]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
24	5,60 (2,80)	0,10 (0,20)	31	5,10 (3,00)	-0,21 (0,17)	0,31 [-0,21; 0,83] 0,2367	0,32 [-0,22; 0,86]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
20	3,90 (2,30)	-0,01 (0,19)	27	3,20 (1,70)	0,05 (0,16)	-0,06 [-0,56; 0,44] 0,8049	-0,07 [-0,65; 0,51]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
19	39,40 (9,80)	-0,21 (0,65)	26	39,30 (11,90)	-0,63 (0,53)	0,42 [-1,25; 2,09] 0,6107	0,15 [-0,44; 0,74]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
19	5,40 (2,80)	-0,09 (0,33)	26	4,20 (2,60)	0,17 (0,28)	-0,26 [-1,09; 0,57] 0,5267	-0,19 [-0,78; 0,40]

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 Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
17	4,40 (2,60)	0,64 (0,35)	21	2,80 (2,00)	0,22 (0,30)	0,42 [-0,53; 1,36] 0,3765	0,29 [-0,36; 0,93]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
27	7,10 (2,90)	-0,53 (0,40)	32	6,70 (2,70)	0,48 (0,36)	-1,02 [-2,06; 0,03] 0,0562	-0,50 [-1,02; 0,02]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
13	45,40 (16,50)	2,48 (2,25)	22	40,40 (11,50)	2,27 (1,79)	0,21 [-5,57; 5,98] 0,9417	0,03 [-0,66; 0,71]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
16	6,80 (3,50)	0,29 (0,31)	25	5,80 (3,30)	-0,16 (0,24)	0,44 [-0,35; 1,24] 0,2640	0,36 [-0,28; 0,99]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
18	4,40 (3,50)	-0,01 (0,33)	25	3,80 (3,20)	0,23 (0,27)	-0,23 [-1,09; 0,62] 0,5836	-0,17 [-0,77; 0,44]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
16	45,40 (17,20)	1,16 (1,56)	24	38,10 (14,80)	0,22 (1,25)	0,94 [-3,08; 4,97] 0,6374	0,15 [-0,48; 0,78]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
12	38,10 (13,10)	1,35 (1,53)	21	35,40 (10,40)	0,57 (1,16)	0,78 [-2,98; 4,53] 0,6748	0,15 [-0,56; 0,86]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Score Score - Studienzeitraum (LOCF)							
33	18,90 (2,30)	0,01 (0,36)	32	18,30 (3,10)	-0,07 (0,37)	0,08 [-0,93; 1,08] 0,8783	0,04 [-0,45; 0,52]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Score Score - Studienzeitraum (LOCF)							
33	16,60 (2,90)	-0,39 (0,26)	31	16,20 (3,10)	-0,47 (0,27)	0,09 [-0,64; 0,81] 0,8140	0,06 [-0,43; 0,55]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
30	18,70 (1,80)	-0,16 (0,34)	27	18,00 (3,40)	-0,10 (0,36)	-0,06 [-1,06; 0,93] 0,8975	-0,03 [-0,55; 0,49]
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							

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]
KI = Konfidenzintervall							
SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							
Die LS-Mean-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nur Patienten einbezogen wurden, die dem Label entsprechen.							

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline“ aus Studie GWEP1414 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 - Studienzeitraum (LOCF)							
41	5,70 (3,70)	0,14 (0,30)	53	4,40 (3,70)	0,17 (0,27)	-0,03 [-0,79; 0,74] 0,9467	-0,01 [-0,42; 0,39]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
31	4,30 (2,90)	0,11 (0,18)	48	3,60 (3,20)	-0,08 (0,14)	0,19 [-0,25; 0,64] 0,3899	0,20 [-0,26; 0,65]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
51	5,50 (2,00)	-0,21 (0,08)	64	5,10 (2,30)	-0,02 (0,08)	-0,19 [-0,40; 0,03] 0,0835	-0,33 [-0,70; 0,04]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
27	41,30 (14,10)	0,55 (0,87)	48	38,70 (15,00)	-0,07 (0,68)	0,63 [-1,51; 2,77] 0,5615	0,14 [-0,33; 0,61]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
47	4,20 (2,80)	-0,01 (0,16)	57	3,90 (3,50)	-0,21 (0,14)	0,20 [-0,22; 0,62] 0,3385	0,19 [-0,20; 0,58]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
52	5,30 (2,50)	0,25 (0,17)	62	4,80 (3,10)	-0,16 (0,16)	0,41 [-0,04; 0,86] 0,0729	0,34 [-0,03; 0,71]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
40	4,10 (2,40)	0,01 (0,12)	57	3,50 (2,40)	-0,06 (0,10)	0,07 [-0,24; 0,38] 0,6481	0,09 [-0,31; 0,50]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
38	41,10	0,20	52	38,40	-0,80	1,00	0,28

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]
	(11,20)	(0,58)		(14,40)	(0,49)	[-0,49; 2,50] 0,1862	[-0,14; 0,70]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
33	5,50 (3,50)	0,14 (0,30)	50	4,40 (3,20)	0,10 (0,25)	0,04 [-0,70; 0,78] 0,9103	0,03 [-0,41; 0,46]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
31	4,40 (3,00)	0,29 (0,24)	46	3,50 (2,80)	0,05 (0,20)	0,24 [-0,37; 0,85] 0,4327	0,18 [-0,27; 0,64]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
56	7,30 (2,90)	-0,45 (0,25)	68	6,60 (2,90)	0,43 (0,23)	-0,88 [-1,54; -0,22] 0,0090	-0,48 [-0,83; -0,12]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
25	48,10 (16,20)	1,46 (1,39)	47	42,70 (15,60)	1,32 (1,08)	0,14 [-3,26; 3,55] 0,9335	0,02 [-0,46; 0,51]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
35	7,30 (3,90)	0,43 (0,21)	50	6,60 (3,60)	0,02 (0,18)	0,42 [-0,13; 0,96] 0,1323	0,33 [-0,10; 0,77]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
38	5,30 (4,60)	0,23 (0,27)	49	4,60 (3,80)	0,02 (0,24)	0,21 [-0,48; 0,90] 0,5500	0,13 [-0,30; 0,55]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
34	49,10 (22,80)	2,61 (1,35)	47	43,40 (19,70)	-0,08 (1,15)	2,69 [-0,77; 6,15] 0,1251	0,35 [-0,10; 0,79]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Studienzeitraum (LOCF)							
23	40,90 (14,40)	0,51 (0,83)	45	36,80 (14,70)	0,04 (0,62)	0,47 [-1,51; 2,45] 0,6362	0,12 [-0,38; 0,62]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
64	19,00 (2,60)	0,02 (0,30)	65	18,20 (2,90)	-0,02 (0,30)	0,03 [-0,77; 0,83] 0,9354	0,01 [-0,33; 0,36]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
60	16,70 (2,90)	-0,32 (0,29)	66	16,50 (3,00)	-0,51 (0,27)	0,18 [-0,56; 0,92] 0,6257	0,09 [-0,26; 0,44]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Studienzeitraum (LOCF)							
55	18,90 (2,20)	-0,21 (0,28)	60	18,30 (2,80)	-0,27 (0,26)	0,05 [-0,66; 0,77] 0,8838	0,03 [-0,34; 0,39]

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 = 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 LS-Mean-Schätzer weichen vom CSR ab, da hier nur Patienten einbezogen wurden, die dem Label entsprechen.							

In der Studie GWEP1414 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Epidyolex (GWP42003-P) und den mit Placebo behandelten Patienten in Bezug auf die Veränderung der Scores in den Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten im Studienzeitraum gegenüber Baseline.

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 (GWEP1414), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1414 wurde in Spanien, Frankreich, den USA und dem Vereinigten Königreich 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 4-57: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
GWEP1414	<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 17.1. 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 4-58: 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
GWEP1414	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien 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 4-59: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1414 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)
Jegliche UE							
35	31 (88,6)	37	28 (75,7)	2,82 [0,74; 10,72]	1,17 [0,94; 1,46] ^a	0,13 [-0,04; 0,30] ^a	0,1289
Schwerwiegende UE							
35	8 (22,9)	37	4 (10,8)	2,20 [0,56; 8,58]	1,76 [0,58; 5,27]	0,12 [-0,05; 0,29] ^a	0,2661
UE, die zum Therapieabbruch führten							
35	1 (2,9)	37	0 (0,0)	3,26 [0,13; 82,75] ^a	3,17 [0,13; 75,24] ^a	0,03 [-0,03; 0,08] ^a	0,3173
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 4-60: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1414 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)
Jegliche UE							
67	56 (83,6)	76	55 (72,4)	1,99 [0,86; 4,59]	1,15 [0,97; 1,38] ^a	0,11 [-0,02; 0,25] ^a	0,1094
Schwerwiegende UE							
67	13 (19,4)	76	8 (10,5)	2,10 [0,81; 5,50]	1,88 [0,84; 4,23]	0,09 [-0,03; 0,20]	0,1286
UE, die zum Therapieabbruch führten							
67	1 (1,5)	76	1 (1,3)	1,10 [0,07; 18,25]	1,10 [0,07; 16,95]	0,00 [-0,04; 0,04] ^a	0,9458
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio							

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)
RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Jegliche UE

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 88,6 % der mit Epidyolex behandelten Patienten mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 75,7 %. Die OR beträgt 2,82 (95 %-KI: [0,74; 10,72]), das RR 1,17 (95 %-KI: [0,94; 1,46]).

In den folgenden 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 2,7 % in der Placebogruppe; $p = 0,0008$), Fieber (8,6 % gegenüber 18,9 %; $p = 0,3192$), Ermüdung (14,3 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0293$), Infektion der oberen Atemwege (14,3 % gegenüber 18,9 %; $p = 0,8773$), Nasopharyngitis (0,0 % gegenüber 13,5 %; $p = 0,0344$), Pneumonie (11,4 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0477$), Erbrechen (5,7 % gegenüber 16,2 %, $p = 0,2276$) und Appetit vermindert (11,4 % gegenüber 8,1 %, $p = 0,5501$). Andere UE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).

GWP42003-P		Placebo		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							
35	7 (20,0)	37	13 (35,1)	0,38 [0,12; 1,25]	0,57 [0,26; 1,26] ^a	-0,14 [-0,33; 0,05]	0,1176
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
35	9 (25,7)	37	9 (24,3)	1,20 [0,39; 3,67]	1,15 [0,53; 2,50]	0,02 [-0,21; 0,24]	0,7544
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
35	16 (45,7)	37	17 (46,0)	1,01 [0,38; 2,71]	1,10 [0,69; 1,76]	-0,02 [-0,24; 0,21]	0,9851
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
35	5 (14,3)	37	4 (10,8)	1,50 [0,36; 6,35]	1,42 [0,42; 4,78]	0,03 [-0,12; 0,19] ^a	0,5884
SOC Untersuchungen							
35	11 (31,4)	37	6 (16,2)	2,35	1,98	0,12	0,1551

GWP42003-P		Placebo		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)
				[0,73; 7,53]	[0,82; 4,79]	[-0,09; 0,33]	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
35	7 (20,0)	37	3 (8,1)	2,98 [0,68; 12,96]	2,47 [0,68; 8,93]	0,12 [-0,04; 0,28] ^a	0,1467
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
35	19 (54,3)	37	9 (24,3)	4,00 [1,41; 11,36]	2,23 [1,17; 4,23]	0,31 [0,10; 0,53]	0,0095
SOC Psychiatrische Erkrankungen							
35	7 (20,0)	37	2 (5,4)	3,99 [0,75; 21,16]	3,34 [0,73; 15,21]	0,15 [-0,01; 0,30] ^a	0,0951
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
35	5 (14,3)	37	5 (13,5)	1,22 [0,29; 5,20]	1,21 [0,40; 3,63]	0,01 [-0,15; 0,17] ^a	0,7973
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
35	5 (14,3)	37	1 (2,7)	5,79 [0,63; 53,45]	5,15 [0,62; 42,61]	0,12 [-0,01; 0,24] ^a	0,0976
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 4-62: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analysen der in-Label Population).

GWP42003-P		Placebo		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							
35	4 (11,4)	37	3 (8,1)	1,67 [0,32; 8,58]	1,49 [0,37; 5,93]	0,03 [-0,10; 0,17] ^a	0,5501
PT Ermüdung							
35	5 (14,3)	37	0 (0,0)	13,52 [0,72; 254,36] ^a	11,61 [0,67; 202,53] ^a	0,14 [0,03; 0,26] ^a	0,0293
PT Nasopharyngitis							
35	0 (0,0)	37	5 (13,5)	0,08 [0,00; 1,56] ^a	0,10 [0,01; 1,67] ^a	-0,14 [-0,25; -0,02] ^a	0,0344
PT Pneumonie							
35	4 (11,4)	37	0 (0,0)	10,71 [0,56; 206,74] ^a	9,50 [0,53; 170,25] ^a	0,11 [0,01; 0,22] ^a	0,0477
PT Fieber							
35	3 (8,6)	37	7 (18,9)	0,44 [0,09; 2,12]	0,63 [0,19; 2,11]	-0,10 [-0,26; 0,05] ^a	0,3192

GWP42003-P		Placebo		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 Somnolenz							
35	11 (31,4)	37	1 (2,7)	21,29 [2,40; 188,68]	11,63 [1,58; 85,43] ^a	0,29 [0,12; 0,45] ^a	0,0008
PT Infektion der oberen Atemwege							
35	5 (14,3)	37	7 (18,9)	0,90 [0,23; 3,48]	0,76 [0,26; 2,16] ^a	-0,05 [-0,22; 0,13] ^a	0,8773
PT Erbrechen							
35	2 (5,7)	37	6 (16,2)	0,35 [0,06; 1,92]	0,35 [0,08; 1,63] ^a	-0,11 [-0,25; 0,04] ^a	0,2276
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							

Schwerwiegende UE

In der Studie GWEP1414 war der Anteil der mit Epidyolex behandelten Patienten mit mindestens ein SUE nicht signifikant verschieden vom Anteil in der Placebogruppe ($p = 0,2661$): 22,9 % der Patienten mit Epidyolex und 10,8 % der Patienten mit Placebo erlitten mindestens ein SUE. Die OR beträgt 2,20 (95 %-KI: [0,56; 8,58]), das RR 1,76 (95 %-KI: [0,58; 5,27]).

Das häufigste SUE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 8,6 % der Patienten gegenüber 0,0 % in der Placebogruppe; $p = 0,1260$) und Pneumonie (bei 8,6 % der Patienten gegenüber 0,0 % in der Placebogruppe; $p = 0,0874$). Andere SUE ereigneten sich bei weniger als 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).

GWP42003-P		Placebo		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							
35	4 (11,4)	37	1 (2,7)	3,77 [0,38; 37,66]	3,20 [0,38; 27,01]	0,09 [-0,03; 0,20] ^a	0,2494
SOC Untersuchungen							
35	2 (5,7)	37	0 (0,0)	5,60 [0,26; 120,80] ^a	5,28 [0,26; 106,21] ^a	0,06 [-0,02; 0,13] ^a	0,2031

GWP42003-P		Placebo		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 Nervensystems							
35	3 (8,6)	37	0 (0,0)	8,08 [0,40; 162,26] ^a	7,39 [0,40; 138,09] ^a	0,09 [-0,01; 0,18] ^a	0,0874
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 4-64: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1414 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population).

GWP42003-P		Placebo		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							
35	3 (8,6)	37	0 (0,0)	8,08 [0,40; 162,26] ^a	7,39 [0,40; 138,09] ^a	0,09 [-0,01; 0,18] ^a	0,1260
PT Status epilepticus							
35	3 (8,6)	37	0 (0,0)	8,08 [0,40; 162,26] ^a	7,39 [0,40; 138,09] ^a	0,09 [-0,01; 0,18] ^a	0,0874
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							

UE, die zum Therapieabbruch führten

In der Studie GWEP1414 trat bei einem (2,9 %) der mit Epidyolex behandelten Patienten und keinem der Patienten mit Placebo ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Die OR beträgt 3,26 (95 %-KI: [0,13; 82,75]), das RR 3,17 (95 %-KI: [0,13; 75,24]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,3173$).

Die häufigsten UE, die zum Therapieabbruch führten, waren bei den mit Epidyolex behandelten Patienten eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase und eine Erhöhung der Aspartataminotransferase (bei einem Patienten gegenüber keinem Patienten mit Placebo, $p = 0,3173$). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einzelner UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT.

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 (GWEP1414), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1414 wurde in Spanien, Frankreich, den USA und dem Vereinigten Königreich 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.

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens wird die Studie GWEP1414 herangezogen. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden für Epidyolex (10 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo ausgewertet:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie, Version 2 (QOLIE-31-P)
- 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.

Mortalität: Gesamtüberleben

Die Mortalität wurde anhand der UE mit Todesfolge beurteilt. Im Verlauf der Studie GWEP1414 traten keine Todesfälle auf. Eine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ ist somit nicht möglich.

Morbidität: Epileptische Anfälle

- In Studie GWEP1414 verringerte sich die *Häufigkeit der Sturzanfälle* gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) statistisch signifikant stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Für den Behandlungszeitraum beträgt die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann $-17,55$ (95 %-KI: $[-36,84; -1,27]$), für den Erhaltungszeitraum beläuft sich die Median-Differenz auf $-19,82$ (95 %-KI: $[-38,99; -0,06]$), jeweils zugunsten von Epidyolex.
- Die *Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um ≥ 50 %* gegenüber Baseline war in der Studie GWEP 1414 mit Epidyolex teils numerisch teils statistisch signifikant besser als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Für den Behandlungszeitraum ergibt sich ein relatives Risiko (RR) von 2,03 (95%-KI: $[0,98; 4,21]$) zugunsten von Epidyolex. Für den Erhaltungszeitraum beträgt das RR 2,76 (95%-KI: $[1,31; 5,80]$) zugunsten von Epidyolex. Ähnliche Effekte zugunsten von Epidyolex zeigen sich auch bezüglich der Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um ≥ 25 % und ≥ 75 % im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum. Bezüglich einer Reduktion um 100 % sind die Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo nicht signifikant.
- Die *Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz von Sturzanfällen* war in der Studie GWEP1414 statistisch signifikant länger als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Das Hazard Ratio (HR) beträgt 0,49 (95%-KI: $[0,30; 0,81]$) für den Behandlungszeitraum und 0,48 (95%-KI: $[0,28; 0,82]$) für den Erhaltungszeitraum, jeweils zugunsten von Epidyolex.
- In der Studie GWEP1414 erreichten die Patienten mit Epidyolex im Vergleich zu Baseline eine signifikant stärkere Steigerung der *Anzahl von Tagen ohne Sturzanfälle* als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Es ergibt sich eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g von 0,50

(95%-KI: [0,04; 0,97]) im Behandlungszeitraum und eine SMD von 0,52 (95%-KI: [0,05; 0,98]) im Erhaltungszeitraum, jeweils zugunsten von Epidyolex.

- Die *Häufigkeit konvulsiver Anfälle* verringerte sich in der Studie GWEP1414 gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) signifikant stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt $-19,58$ (95%-KI: $[-33,52; -4,53]$) im Behandlungszeitraum und $-20,49$ (95%-KI: $[-34,30; -3,87]$) im Erhaltungszeitraum, jeweils zugunsten von Epidyolex.
- In der Studie GWEP1414 war die *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$* gegenüber Baseline mit Epidyolex besser als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Das RR beträgt $2,62$ (95%-KI: $[1,23; 5,56]$) im Behandlungszeitraum, zugunsten von Epidyolex. Im Erhaltungszeitraum ergibt sich ein RR von $3,45$ (95%-KI: $[1,55; 7,67]$) sowie eine OR von $6,08$ (95%-KI: $[2,60; 14,22]$), zugunsten von Epidyolex. Ähnliche Effekte zugunsten von Epidyolex zeigen sich auch bezüglich der Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$ und $\geq 75\%$ im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum. Bezüglich einer Reduktion um 100% sind die Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo nicht signifikant.
- Die *Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle* verringerte sich in der Studie GWEP1414 gegenüber Baseline mit Epidyolex (GWP42003-P) stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Die Unterschiede erreichen jedoch keine statistische Signifikanz. Es ergibt sich eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von $-32,57$ (95%-KI: $[-59,90; -1,24]$) im Behandlungszeitraum und eine Median-Differenz von $-30,58$ (95%-KI: $[-63,79; 0,62]$) im Erhaltungszeitraum, jeweils zugunsten von Epidyolex.

Morbidität: Status epilepticus

In der Studie GWEP1414 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

- Am Ende des Studienzeitraums der Studie GWEP1414 war der *globale Betreuer-Eindruck der Veränderung* gegenüber Baseline bei den mit Epidyolex behandelten Patienten statistisch signifikant besser als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g beträgt $-0,71$ (95%-KI: $[-1,18; -0,24]$).

- In der Studie GWEP1414 zeigte sich bei einem höheren Anteil der Patienten mit Epidyolex eine *Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung* am Ende des Studienzeitraums gegenüber Baseline als mit Placebo. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Es ergibt sich ein RR von 1,72 (95%-KI: [1,18; 2,50]) zugunsten von Epidyolex.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie, Version 2 (QOLIE-31-P)

- In der Studie GWEP1414 zeigte sich für die *Veränderung der Gesamt-Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)* im Studienzeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex und Placebo. Für die Gesamt-Lebensqualität ergibt sich eine SMD nach Hedges' g von -0,00 (95 %-KI: [-0,62; 0,61]). Auch bei den Subskalen ergeben sich keine Unterschiede, bei denen das Konfidenzintervall zur SMD vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20 gemäß IQWiG-Methodenpaper liegt.
- Für die *Veränderung der Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE-31-P)* zeigte sich in der Studie GWEP1414 im Studienzeitraum für den Gesamtscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex und Placebo. Auch bei den Subskalen ergeben sich keine 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 der Studie GWEP1414 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Epidyolex (GWP42003-P) und den mit Placebo behandelten Patienten in Bezug auf die Veränderung der Scores in den Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten im Studienzeitraum gegenüber Baseline.

Unerwünschte Ereignisse

- 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 88,6 % der mit Epidyolex behandelten Patienten mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 75,7 %. Die OR beträgt 2,82 (95 %-KI: [0,74; 10,72]), das RR 1,17 (95 %-KI: [0,94; 1,46]).
 - Die häufigsten UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Somnolenz (bei 34,1 % der Patienten gegenüber 2,7 % in der Placebogruppe; p = 0,0008), Fieber (8,6 % gegenüber 18,9 %; p = 0,3192), Ermüdung (14,3 % gegenüber

0,0 %; $p = 0,0293$), Infektion der oberen Atemwege (14,3 % gegenüber 18,9 %; $p = 0,8773$), Nasopharyngitis (0,0 % gegenüber 13,5 %; $p = 0,0344$), Pneumonie (11,4 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0477$), Erbrechen (5,7 % gegenüber 16,2 %, $p = 0,2276$) und Appetit vermindert (11,4 % gegenüber 8,1 %, $p = 0,5501$). Andere UE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

- In der Studie GWEP1414 war der Anteil der mit Epidyolex behandelten Patienten mit mindestens ein SUE nicht signifikant verschieden vom Anteil in der Placebogruppe ($p = 0,2661$): 22,9 % der Patienten mit Epidyolex und 10,8 % der Patienten mit Placebo erlitten mindestens ein SUE. Die OR beträgt 2,20 (95 %-KI: [0,56; 8,58]), das RR 1,76 (95 %-KI: [0,58; 5,27]).
 - Das häufigste SUE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 8,6 % der Patienten gegenüber 0,0 % in der Placebogruppe; $p = 0,1260$) und Pneumonie (bei 8,6 % der Patienten gegenüber 0,0 % in der Placebogruppe; $p = 0,0874$). Andere SUE ereigneten sich bei weniger als 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.
- Es ereignete sich in der Studie GWEP1414 bei einem mit Epidyolex behandelten Patienten und keinem mit Placebo-behandelten Patienten ein UE, das zum Therapieabbruch führte. Für diesen Patienten wurden eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase und eine Erhöhung der Aspartataminotransferase berichtet. Bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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 4-65: 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

Trifft nicht zu.

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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: 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.

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 4-70: 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 4-71: 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 4-72: 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.

4.3.2.2.3.2 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 4-73: 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 GWEP1414 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 GWEP1414 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 4-74: 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 von Sturzanfällen	<p>Behandlungszeitraum (2 Wochen) Reduktion um ≥ 50 % RR=2,03 (95 %-KI: 0,98; 4,21) 41 % vs. 22 % p=0,0549</p> <p>Reduktion um ≥ 75 % RR=4,00 (95 %-KI: 0,47; 34,11) 11 % vs. 3 % p=0,01936</p> <p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen) Reduktion um ≥ 50 % RR=2,76 (95 %-KI: 1,31; 5,80) 46 % vs. 19 % p=0,0067</p> <p>Reduktion um ≥ 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) p=0,0320	Zusatznutzen nicht belegt

	Erhaltungszeitraum (12 Wochen) SMD=0,52 (95 %-KI: 0,05; 0,98) p=0,0283	
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-Eindruck	Studienzeitraum (14 Wochen) Änderung zu Baseline	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar

	<p>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>	
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 Verhalten 	Kein Zusatznutzen belegt

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.		

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.

In der Häufigkeit nicht-konvulsiver 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 UE keine signifikanten Unterschiede zeigten. Das ist hervorzuheben, da man hier eine Kombinationstherapie gegen eine Monotherapie vergleicht. Nur in dem Einzel-UE Somnolence zeigte sich ein geringerer Nutzen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

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.

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 4-75: 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 Lennox-Gastaut-Syndrom	beträchtlich

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. Zur Darstellung des Nutzens und des Zusatznutzens von Epidyolex wird die RCT GWEP1414 herangezogen.

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. Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

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.

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.

Trifft nicht zu. Alle dargestellten Endpunkte werden als unmittelbar patientenrelevant erachtet.

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
GWEP1414 (GWPCare3)	Efficacy and Safety of GWP42003-P for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults (GWPCARE3) Clinicaltrial.gov ID: NCT02224560	[11, 20-23]

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. BIAL. Zebinix (Eslicarbazepin) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 5.2018. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012031>.
2. Desitin. Fachinformation Lamotrigin Desitin® 100 mg Tabletten [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010760>.
3. Heumann. Carbamazepin 200/400 Heumann [online]. 3.2014. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006667>.
4. ratiopharm. Fachinformation Oxcarbazepin [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011414>.
5. TEVA. Fachinformation Phenytoin [online]. 1.2016. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002869>.
6. Steinhoff B, Bast T. Vademecum Antiepilepticum 2019/2020: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.; [online]. 2019. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL:

https://www.desitin.de/fileadmin/user_upload/de/Broschueren/Epilepsie/Arzt-Broschueren/PDFs/Vademecum_2019-2020.pdf.

7. 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>.
8. European Medicines Agency (EMA). Orphan decision EU/3/17/1855 Epidyolex for Lennox-Gastaut-Syndrome [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.08.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171855>.
9. 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.
10. 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>.
11. 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. *New England journal of medicine*. 2018;378(20):1888-97.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-064. 2017.
13. 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.
14. 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.
15. Cramer JA, Van Hamme G. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2003 Apr;4(2):118-23. Epub 2003/04/17.
16. May TW, Pfafflin M, Cramer JA. Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2001 Apr;2(2):106-14. Epub 2003/03/01.
17. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland adaptive behavior scales: Second edition (Vineland II), survey interview form/caregiver rating form. Livonia: Pearson Assessments; 2005.

18. 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>.
19. 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.
20. Clinical trials. Efficacy and Safety of GWP42003-P for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults (GWPCARE3) [online]. 2014. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224560>.
21. EU Clinical Trials Register. 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. [online]. 2015. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002940-42/GB>.
22. WHO ICTRP. 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. [online]. 2014. [Aufgerufen am 01.08.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224560>.
23. GW Pharma. 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.(CSR 1414). 2016.

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 [19]	
#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 #15	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 [19]	
#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 ODER “Epidiolex” [in „Titel“] ODER 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	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
7	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
8	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
9	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
10	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
11	Thiele E, Marsh E, Halford J, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Gunning B, 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.	A6

12	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	NCT02224703	GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224703	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	NCT02224703	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. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224703	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-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	A10
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	2014-002939-34/ES	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. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002939-34/ES	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	A2

		Lennox- Gastaut syndrome in children and adults [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 4-76 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 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1414

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie GWEP1414 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie in Kindern und Erwachsenen (2 – 55 Jahre) mit Lennox-Gastaut-Syndrom, deren Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden.</p> <p>Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Cannabidiol (GWP42003-P) als Begleittherapie im Vergleich zu Placebo, bestimmt durch die Reduktion der Anzahl der Sturzanfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline.</p> <p>Weitere Studienziele waren die Anzahl der sturzanfallfreien Patienten, die Responderrate bezüglich Reduktion der Sturzanfälle, die Reduktion der Anzahl Nicht-Sturzanfälle pro 28 Tage, die Häufigkeit der einzelnen Anfalls-Subtypen und die Sicherheit und Verträglichkeit.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie in Kindern und Erwachsenen (2 – 55 Jahre) mit Lennox-Gastaut-Syndrom, deren Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden.</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Cannabidiol (GWP42003-P; 10 und 20 mg/kg/Tag) als Begleittherapie im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis war 1:1:1. Die Placebogruppe wurde in zwei Kohorten aufgesplittet, die entsprechend das Dosisvolumen zu 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag erhielten. Beide Kohorten wurden für die Wirksamkeitsanalyse gepoolt. Behandlungsdauer: 14 Wochen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protokollergänzung 1</u> (30.10.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlicher sekundärer Endpunkt: Veränderung der Dauer der Anfalls-Subtypen bestimmt mittels CGICSD (Caregiver Global Impression of Change of Seizure Duration). • Zusätzliche Zusammenstellung eines vollständigen Protokolls epilepsiespezifischer Gentests und zuvor eingenommener Antiepileptika als Teil der medizinischen Vorgeschichte des Patienten zur Bestimmung der Sicherheit und um die LGS-Diagnose zu unterstützen/bestätigen. • PCWS (Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale) für Kinder von 4 – 17 Jahren hinzugefügt. • Verdeutlichung der Definition von Sturzanfällen, der Anfalls-Subtypen und der Definition von zählbaren partiellen Anfällen. • Verdeutlichung der Ausschlusskriterien zu vorheriger und aktueller Nutzung von Cannabinoiden. • Verdeutlichung der Dokumentation der Prüfpräparatnutzung im Papier-Tagebuch. • Verdeutlichung, dass Baseline und Sicherheitsnachbeobachtung je mind. 28 Tage umfassen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung, dass die Cognitive Assessment Battery nur an damit erfahrenen Standorten durchgeführt wird. • Verdeutlichung, dass der Schwangerschaftstest vor der Randomisierung mit Urin durchgeführt wird. <p><u>Protokollergänzung 2</u> (27.10.2014): Bezugnahme auf die Bedenken der Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) bezüglich medikation-induzierter Leberschäden (DILI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung, dass in die Studie randomisierten Patienten, die später die DILI-Kriterien erfüllen, ausgeschlossen werden müssen. <p><u>Protokollergänzung 3</u> (28.10.2014): nur für Frankreich Nimmt Bezug auf die Änderungen in Ergänzung 2 in Übereinstimmung mit der MHRA und nimmt Empfehlungen der ANSM auf (ANSM klassifiziert GWP42003-P als Narkotikum) Wichtigste Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschränkung der maximalen Verschreibungsdauer des klinischen Prüfpräparates auf 28 Tage. • Klinische Prüfpräparat muss verschlossen in einem Raum/Schrank nur für Narkotika aufbewahrt werden. • Fehlen/Unerklärliches, Diebstahl oder Abzweigung des klinischen Prüfpräparates sollten direkt an die Polizei, die regionale Pharmaaufsichtsbehörde und die ANSM gemeldet werden. • Verdeutlichung, dass die Einnahme der ersten Dosis des klinischen Prüfpräparates in der Klinik unter medizinischer Aufsicht und mit zweistündiger Nachbeobachtung erfolgt. <p><u>Protokollergänzung 4</u> (17.02.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung der Definition von Sturzanfällen. • Zusätzlicher sekundärer Endpunkt: Veränderung der Dauer der Anfallssubtypen. • Aktualisierung der Eignungskriterien für das EEG. • Verdeutlichung der Ausschlusskriterien, Ergänzung der Verhütungsanforderungen und der vorherigen Cannabisnutzung. • Aktualisierung der Kontaktadresse von GW Research Ltd. • Änderung der Zeitfenster der Visiten. • Ergänzung Beurteilung der Anfallshistorie durch das ESC • Festlegung Stratifizierung nach Alter über alle Handlungsarme hinweg. • Änderung der Formulierung, sodass Patienten ihre Behandlung, die aufgrund eines UE ausgesetzt wurde, bereits vor der kompletten Erholung fortsetzen können, wenn das UE gut vertragen wird. • Ergänzung der Aufzeichnung zusätzlicher Krankheitsgeschichte einschließlich Antiepileptika und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>epilepsiespezifischer Gentests.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss der Fragebögen S/CGICSD und PCWS. • Überarbeitete ITT-Analysekriterien nach Anfrage der FDA. • Veränderte statistische Analysetests für den primären Endpunkt und zusätzliche statistische Analysen für sekundäre Endpunkte; veränderte statistische Methoden bei fehlenden Daten. • Verdeutlichung der Dokumentation der Prüfpräparatnutzung im Papier-Tagebuch. • Ergänzung zusätzlicher Erhebungen: PK, Cognitive Assessment Battery, Messungen zu Wachstum und Entwicklung, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) Level, Menstruation und Tanner Staging nach Anfrage der FDA. • Aktualisierung der Referenzen auf die neusten Sicherheitsinformationen. <p><u>Protokollergänzung 5</u> (27.03.2015): nur Frankreich Aufnahme der Empfehlungen der FDA Wichtigste Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung Stratifizierung nach Alter über alle Handlungsarme hinweg. • Ergänzung Erhebungen zu Wachstum und Entwicklung: Größe, Körpergewicht, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) Level, Menstruation und Tanner Staging. • Ergänzung der statistischen Analysen für den primären Endpunkt und sekundäre Endpunkte. • Verdeutlichung Blutproben für PK von Cannabidiol und Hauptmetaboliten nur von Patienten ≥ 20 kg. • Ergänzung der Triglyceride im Serum zu den klinischen Labormessungen. • Verdeutlichung, dass die Visite zu Ende der Behandlung ggf. gleichzeitig Abbruchvisite ist. • Ergänzung des EKGs und der klinischen Labormessungen zur Visite am Ende des Ausschleichens für Patienten die frühzeitig abbrechen und das klinische Prüfpräparat ausschleichen und Patienten, die nicht in die offenen Extensionsstudie eintreten. <p>Weitere Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kontaktadresse von GW Research Ltd. • Verdeutlichung der Definition von Sturzanfällen und der erwarteten klinischen Diagnose des LGS. • Erhöhung der Patientenzahl von 40 auf 50 (insgesamt von 120 zu 150), Ergänzung der Annahme, dass Reduktion der Sturzanfallshäufigkeit mit Placebo 10 % bis 18 %. • Ergänzung der Fragebögen CGIC und CGIDSD. • Verdeutlichung der Einschlusskriterien bezüglich LGS-Historie, Einschluss von Patienten mit langsamen Spike-Wave-Mustern $< 3,0$ Hz, Verhütungsanforderungen. • Verdeutlichung der Ausschlusskriterien bezüglich DILI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Hy's Gesetz.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung der Bestätigung der Anfall-Subtypen durch ein unabhängiges Konsortium an Epilepsie-Klinikärzten. • Änderung der Formulierung, sodass Patienten ihre Behandlung, die aufgrund eines UE ausgesetzt wurde, bereits vor der kompletten Erholung fortsetzen können, wenn das UE gut vertragen wird. • Verdeutlichung, wann Cognitive Assessment Battery angewendet werden sollte. • Verdeutlichung, dass der Titrationszeitraum 2 Wochen betrug, auch wenn die Zieldosis eher erreicht wurde. <p><u>Protokollergänzung 6 (11.06.2018):</u> Aufnahme der Empfehlungen der FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Triglyceride im Serum zu den klinischen Labormessungen. • Verdeutlichung Visite 8 (Ende der Behandlung) ist gleichzeitig Abbruchvisite. • Ergänzung des EKGs und der klinischen Labormessungen zur Visite am Ende des Ausschleichen für Patienten die frühzeitig abbrechen und das klinische Prüfpräparat ausschleichen und Patienten, die nicht in die offenen Extensionsstudie eintreten. • Verdeutlichung der Nachbeobachtung von Patienten mit möglichen Fällen von DILI bis ALT, AST, TBL and ALP sich normalisieren. • Aktualisierung der statistischen Analyse der primären und sekundären Endpunkte: Einschluss des gesamten Behandlungszeitraums (Titration + Erhaltung). • Aktualisierung der unteren Altersgrenze für Tanner Staging auf Patienten von 10 – 17 Jahren (einschließlich) oder jünger, wenn Menstruation oder andere Anzeichen frühzeitiger Pubertät einsetzen. • Festlegung Stratifizierung nach 4 Altersgruppen (2 – 5, 6 - 11, 12 – 17, 18 – 55 Jahre). <p>Weitere Ergänzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Formulierung: Ersetzung der Blutproben für gleichzeitig eingenommene Antiepileptika im Falle eines UEs mit einem sekundären Endpunkt, der vom Prüfarzt die Überwachung der Plasmalevel gleichzeitig eingenommener Antiepileptika und die Diskussion der Ergebnisse mit dem medizinischen Berater von GW Research Ltd. fordert. Blutproben wurden nur genommen, wenn, nach Ansicht des Prüfarztes, der Nutzen den Schaden überstieg. • Verdeutlichung, dass Erhebungen zu Wachstum und Entwicklung nur bei Patienten unter 18 Jahren erfolgen. • Reklassifizierung der Menstruation als Sicherheitsparameter. • Erhöhung der Patientenzahl von 40 auf 50 (insgesamt von 120 zu 150), Ergänzung der Annahme, dass Reduktion der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sturzanfallshäufigkeit mit Placebo 10 % bis 18 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung der Einschlusskriterien bezüglich Verhütungsanforderungen und Leberfunktion. • Verdeutlichung Blutproben nur von Patienten ≥ 20 kg, Zeitpunkte und Zeiträume der Probennahme. • Ergänzung der Fragebögen CGIC und CGIDSD. • Verdeutlichung der statistischen Methoden. • Entfernung der Sozioökonomischen Skala von den Testpunkten der Cognitive Assessment Battery. • Verdeutlichung des Leberfunktionstests als Nachbeobachtung erhöhter Leberenzymwerte die nicht den DILI-Kriterien entsprechen. • Änderung der Responder- und Sensitivitätsanalysen um die durchschnittliche Anzahl der Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche anzugeben. • Verdeutlichung, dass die Sturzanfälle während der ersten 28 Tage der Baseline für den Einschluss entscheidend sind. • Ergänzung einer Einwilligungserklärung: Minimalanzahl an Tagen, über die der Patient während Baseline das IVRS Tagebuch erfüllen muss. • Verdeutlichung, wann Cognitive Assessment Battery angewendet werden sollte. • Verdeutlichung, dass der Titrationszeitraum 2 Wochen betrug, auch wenn die Zieldosis eher erreicht wurde. • Verdeutlichung der Altersbeschränkung des C-SSRS, die neben Alter auch Entwicklungsverzögerungen beinhaltet. • Aktualisierung der Einschlusskriterien: auch Kriterien, die erst bei Visite 2 bestimmt werden. <p><u>Protokollergänzung 7 (15.06.2015): nur Frankreich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Formulierung: Ersetzung der Blutproben für gleichzeitig eingenommene Antiepileptika im Falle eines UEs mit einem sekundären Endpunkt, der vom Prüfarzt die Überwachung der Plasmalevel gleichzeitig eingenommener Antiepileptika und die Diskussion der Ergebnisse mit dem medizinischen Berater von GW Research Ltd. fordert. Blutproben wurden nur genommen, wenn, nach Ansicht des Prüfarztes, der Nutzen den Schaden überstieg. • Aktualisierung der Einschlusskriterien: auch Kriterien, die erst bei Visite 2 bestimmt werden. • Verdeutlichung der Nachbeobachtung von Patienten mit möglichen Fällen von DILI bis ALT, AST, TBL and ALP sich normalisieren. • Aktualisierung der statistischen Analyse der primären und sekundären Endpunkte: Einschluss des gesamten Behandlungszeitraums (Titration + Erhaltung). • Aktualisierung der unteren Altersgrenze für Tanner Staging auf Patienten von 10 – 17 Jahren (einschließlich) oder jünger, wenn Menstruation oder andere Anzeichen frühzeitiger Pubertät einsetzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Festlegung Stratifizierung nach 4 Altersgruppen (2 – 5, 6 - 11, 12 – 17, 18 – 55 Jahre). • Verdeutlichung der Einschlusskriterien bezüglich Leberfunktion. • Verdeutlichung Blutproben nur von Patienten \geq 20 kg. • Verdeutlichung der statistischen Methoden. • Entfernung der Sozioökonomischen Skala von den Testpunkten des Cognitive Assessment Battery. • Verdeutlichung des Leberfunktionstests als Nachbeobachtung erhöhter Leberenzymwerte die nicht den DILI-Kriterien entsprechen. • Änderung der Responder- und Sensitivitätsanalysen um die durchschnittliche Anzahl der Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche anzugeben. • Verdeutlichung, dass die Sturzanfälle während der ersten 28 Tage der Baseline für den Einschluss entscheidend sind. • Ergänzung eines Einwilligungserklärung: Minimalanzahl an Tagen, über die der Patient während Baseline das IVRS Tagebuch erfüllen muss. • Verdeutlichung der Altersbeschränkung des C-SSRS, die neben Alter auch Entwicklungsverzögerungen beinhaltet. • Aktualisierung der Einschlusskriterien: auch Kriterien, die erst bei Visite 2 bestimmt werden. • Verdeutlichung, dass zu Visite 2 Vitalparameter und EKG 2 bis 3 Stunden nach der ersten Dosis des klinischen Prüfpräparats erneut bestimmt werden. • Verdeutlichung, dass Training zu IVRS und Tagebuch bei Visite 2 erfolgt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <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 55 Jahre alt (einschließlich). 4. Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Lennox-Gastaut-Syndroms. Dies umfasst die schriftliche Dokumentation, ob die Elektroenzephalogramm (EEG)-Diagnosekriterien während der Patientenhistorie erfüllt waren, sowie den Nachweis für mehr als einen Typ allgemeiner Anfälle, einschließlich Sturzanfälle (atonisch, tonisch oder tonisch-klonisch) für mindestens 6 Monate. Es wurde besonderen Wert darauf gelegt, keine Patienten mit gutartiger myoklonischer Epilepsie im Kindesalter, atypischer gutartiger partieller Epilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom) oder kontinuierlichen Spike-Wave-Entladungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im Slow-Wave-Schlaf einzuschließen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Patienten hatten in der Vergangenheit langsame (< 3.0 Hz) Spike-Wave-Muster in einem EEG vor ihrem Eintritt in den Baseline-Zeitraum. 6. Patienten mussten mindestens 2 Sturzanfälle in jeder Woche während der ersten 28 Tage des Baseline-Zeitraums haben. 7. Patienten waren refraktär, d.h. das Versagen von mehr als einem Antiepileptikum ist dokumentiert. 8. Patient nahm ein Antiepileptikum oder mehrere in einer Dosierung ein, die für mindestens 4 Wochen vor dem Screening unverändert geblieben war. 9. Alle Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Patient war dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. Ketogene Diät und Vagusnervstimulation wurden nicht als Antiepileptika betrachtet. 10. 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. 11. Patient hatte sein IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen des Baseline-Zeitraums geführt. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ätiologie der Anfälle des Patienten war eine fortschreitende neurologische Erkrankung. Patienten mit tuberöser Sklerose wurden von der Teilnahme an der Studie nicht ausgeschlossen, es sei denn, ein progredienter Tumor trat auf. 2. Patient hatte innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening eine anoxische Episode, die eine Reanimation erforderte. 3. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch signifikante instabile Erkrankungen. 4. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch signifikante Krankheiten in den 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung. 5. Patient hatte, nach Ansicht des Prüfarztes, klinisch signifikante abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung. 6. Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, welches bei Screening oder Randomisierung aufgezeichnet wurde. 7. Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des Prüfarztes, verhindert hätte, dass das EKG ausgewertet werden kann. 8. Patient war in der Vergangenheit innerhalb der letzten 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Jahre vor der Studie oder gegenwärtig von Alkohol oder einer Substanz abhängig oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholhaltige Getränke.</p> <p>9. 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)).</p> <p>10. 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.</p> <p>11. 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.</p> <p>12. Patient hatte eine bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Cannabinoiden oder einen der Trägerstoffe des klinischen Prüfpräparats, z. B. Sesamöl.</p> <p>13. 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.</p> <p>14. Patientin war schwanger (positiver Schwangerschaftstest), stillte oder plante während der Studie und 3 Monate danach schwanger zu werden.</p> <p>15. Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen.</p> <p>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 Studie teilzunehmen, beeinflusst haben könnte.</p> <p>17. Patient hatte zum Screening (Visite 1) oder zur Randomisierung (Visite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion, definiert wie folgt: Alanine Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 5 × Obergrenze für die Normalwerte (upper limit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>of normal [ULN]); ALT oder AST > 3 × ULN und Gesamtbilirubin (total bilirubin [TBL]) > 2 × ULN oder International Normalized Ratio (INR) > 1,5; ALT oder AST > 3 × ULN mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %). <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. Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 auf der Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität zum Screening.</p> <p>20. Patient war nicht bereit, während der Studie auf das Blutspenden zu verzichten.</p> <p>21. Es war geplant, dass der Patient während der Studie außerhalb seines Wohnsitzlandes reist.</p> <p>22. Patient war zuvor bereits in die Studie randomisiert worden.</p> <p>23. Patient nahm zur gleichen Zeit mehr als 4 Antiepileptika ein.</p> <p>24. Patient hat innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening Corticotropine eingenommen.</p> <p>25. Patient nahm aktuell langfristig systemische Steroide (außer inhalierte Medikation zur Behandlung von Asthma) oder andere tägliche Medikation ein, von der bekannt ist, dass sie Epilepsie verschlimmert. Eine Ausnahme wurde bei prophylaktischen Medikamenten gemacht, z. B. für idiopathisches nephrotisches Syndrom oder Asthma.</p> <p>26. Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde mit 225 Patienten in 20 Studienzentren in den USA, 5 Studienzentren in Spanien, 1 Studienzentrum in Frankreich und 3 Studienzentren im UK durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach einem 28-tägigen Baseline-Zeitraum wurden die geeigneten Patienten randomisiert und erhielten 10 oder 20 mg/kg/Tag Cannabidiol (GWP42003-P) oder das entsprechende Volumen Placebo.</p> <p>Die Dosistitration erfolgte schrittweise über 7 Tage (auf 10 mg/kg/Tag) bzw. über 11 Tage (auf 20 mg/kg/Tag) gefolgt vom Erhaltungszeitraum (insgesamt 14 Wochen Behandlung).</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>Alle Dosierungen des klinischen Prüfpräparats wurden zweimal täglich (morgens und abends) oral durch den Patienten selbst oder die Betreuungsperson 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 10 %) in einem 10-tägigen Ausschleichzeitraum ab. Der Ausschleichzeitraum konnte unterbrochen werden, wenn der Patient innerhalb von 7 Tagen die Teilnahme an der offenen Extensionsstudie wünschte.</p> <p>Im Falle des Auftretens eines unzumutbaren UEs innerhalb des Titrationszeitraums wurde die Dosierung zunächst ausgesetzt oder verändert, je nach Anweisung des Prüfarztes, bis das Ereignis verschwand oder gut vertragen wurde. Während des Erhaltungszeitraums sollten die Patienten ein stabiles Dosisregime auf dem Zieldosierungslevel (10 oder 20 mg/kg/Tag) beibehalten. Wenn die Dosis schlecht vertragen wurde, konnte der Prüfarzt eine zeitweise oder gänzliche Reduktion der Dosis für den Rest der Studie in Betracht ziehen.</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>Primärer Endpunkt:</p> <p>Wirksamkeit von Cannabidiol (GWP42003-P) als Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (Prozentuale Veränderung der Anzahl der Sturzanfälle [durchschnittlich pro 28 Tage] während des Behandlungszeitraums gegenüber Baseline).</p> <p>Sekundäre Schlüsselpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der als Responder betrachteten Patienten (Verringerung der Sturzanfälle um ≥ 50 % gegenüber Baseline). • Prozentuale Veränderung der Anzahl aller Anfälle (durchschnittlich pro 28 Tage) gegenüber Baseline. • Veränderung des Globalen Patienten-/ Betreuer-Eindrucks der Veränderung (Subject/Caregiver Global Impression of Change, S/CGIC) gegenüber Baseline. <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Anzahl der Sturzanfälle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(durchschnittlich pro 28 Tage) gegenüber Baseline während der Wochen 1 – 4, 5 – 8 und 9 – 12 des Erhaltungszeitraums.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten, die als Responder betrachtet werden, definiert als diejenigen Patienten mit einer Reduktion der Sturzanfälle gegenüber Baseline um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% (gesamt und alle 4 Wochen). • Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung der Sturzanfälle gegenüber Baseline um $>25\%$, keine Veränderung ≤ -25 bis $\geq 0\%$, keine Veränderung $> 0\%$ bis $< +25\%$, Verbesserung um ≥ 25 bis $< 50\%$, Verbesserung um ≥ 50 bis $< 75\%$ oder Verbesserung um $\geq 75\%$. • Prozentuale Veränderung der Häufigkeit (durchschnittlich pro 28 Tage) der Nicht-Sturzanfälle, konvulsiven Anfälle, nicht-konvulsiven Anfälle und anderen Anfalls-Subtypen gegenüber Baseline. • Veränderung der Dauer der Anfalls-Subtypen gegenüber Baseline (bestimmt mittels Subject/Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration [S/CGICSD]), Anzahl der Status-epilepticus-Episoden, Anzahl der epilepsiebedingten Hospitalisierungen, Lebensqualität bestimmt mittels Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy [QOLCE]; für Patienten von 2 bis 18 Jahren) oder Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2 [QOLIE-31-P]; für Patienten ab 19 Jahren), Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten 2. Edition (Vineland Adaptive Behavior Scales Second Edition [Vineland-II]), Batterietest zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Cognitive Assessment Battery Score), Schlafstörungen gemäß numerischer Bewertungsskala von 0 – 10 (0–10 NRS) und Epworth-Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale [ESS]). <p>Die exploratorischen Endpunkte umfassen die Zeit bis zum Wiedererreichen der Baseline-Häufigkeit der Sturzanfälle und die Anzahl der Sturzanfall-freien Tage.</p> <p>Pharmakokinetik:</p> <p>Die Plasmakonzentrationen/der zeitliche Verlauf von Cannabidiol (CBD) und seiner Hauptmetabolite 7-OH-CBD, 6-OH-CBD und 7-COOH-CBD wurden nach einmaliger oder mehrmaliger Dosis von Cannabidiol (GWP42003-P) bestimmt, mit folgenden Zielgrößen: Peak-Plasmakonzentration (C_{max}); Zeit bis zur Peak-Plasmakonzentration (t_{max}); Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve von Zeitpunkt Null bis unendlich (AUC(0–∞)) oder bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC(0–t_z)); terminale Halbwertszeit (t_{1/2}).</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von begleitend eingenommenen Antiepileptika wurden vor und nach der Behandlung mit Cannabidiol (GWP42003-P) bestimmt, wenn vorhanden.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Die in der Studie bestimmten Sicherheitsparameter umfassen UEs, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG, klinische Laborparameter, körperliche Untersuchungsparameter, Columbia-Beurteilungsskala</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zur Suizidalität (Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS])-Score, für Patienten ab 6 Jahren), Cannabis-Entzugsskala (Cannabis Withdrawal Scale [CWS]) oder pädiatrische Cannabinoid-Entzugsskala (Cannabinoid Withdrawal Scale [PCWS], für Patienten von 4 bis 17 Jahren), Missbrauchshaftung, Wachstum und Entwicklung bei Patienten unter 18 Jahren (Größe, Gewicht, Insulin-like-Growth-Factor-1 Level und Tanner-Staging) und Einfluss auf den Menstruationszyklus (bei weiblichen Patienten).</p> <p>Weitere Analysen: Verträglichkeit der Studienmedikation gemessen mittels Betreuer-Eindruck der Verträglichkeit der Studienmediakation (Caregiver Impression of IMP Palatability, Fragebogen).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Behandlungszeitraum (Titration + Erhaltungszeitraum): 14 Wochen Die Nachbeobachtung erfolgte bis 28 Tage nach der letzten Dosis.</p> <p>Anzahl und Typ der Sturzanfälle (atonisch, tonisch, tonisch-klonisch) und Nicht-Sturzanfälle wurden vom Patienten/der Betreuungsperson an jedem Tag ab dem Screening bis zum Abschluss der Behandlung mit dem IVRS dokumentiert.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung sollte der Patient oder die Betreuungsperson eine kurze Beschreibung des Allgemeinzustandes des Patienten als Gedächtnisstütze für den in den folgenden Visiten während des Behandlungszeitraums auszufüllenden Globalen Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (S/CGIC) festhalten. Der Globale Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer (S/CGICSD) wurde am Ende des Behandlungszeitraums bestimmt.</p> <p>Der Schlafstörungsfragebogen mit numerischer Bewertungsskala von 0 bis 10 und der Fragebogen zur Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) wurde zu den Visiten im Behandlungszeitraum ausgefüllt. Für Patienten unter 18 Jahren und diejenigen Patienten, die selbst nicht in der Lage waren, den Fragebogen zu beantworten, konnte der ESS durch die Betreuungsperson ausgefüllt werden.</p> <p>Der Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) wurde für Patienten von 2 bis 18 Jahren durch den Patienten oder die Betreuungsperson zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums ausgefüllt. Der Fragebogen zur Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (QOLIE-31-P) wurde von Patienten ab 19 Jahren zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums beantwortet. Wenn der Patient nicht in der Lage war, den QOLIE-31-P selbstständig auszufüllen, war es der Betreuungsperson erlaubt zu unterstützen.</p> <p>Die Vineland-II-Skalen (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) wurden von der Betreuungsperson zu den Visiten im Behandlungszeitraum ausgefüllt.</p> <p>Die Zahl der stationären Krankenhauseinweisungen, die nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren, wurden im Prüfbogen (CRF) und im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert.</p> <p>Die Cognitive Assessment Battery wurde unmittelbar vor Beginn der Behandlung und erneut am Ende der Behandlung oder bei Studienabbruch durchgeführt (optimalerweise vor allen anderen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienverfahren, oder, wenn nötig, an einem anderen Tag innerhalb von 3 Tagen).</p> <p>Die Analyse aller Pharmakokinetikproben wurde in einem zentralen klinischen Labor durchgeführt.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol (GPW42003-P) und seiner Hauptmetaboliten wurde zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums an mehreren Zeitpunkten bestimmt (Patienten ≥ 20 kg). Die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika wurden zu den Visiten im Behandlungszeitraum bestimmt. Zu jeder Visite erfolgte die Blutabnahme vor der Gabe des klinischen Prüfpräparats. Die Patienten wurden angewiesen, den Zeitpunkt der Einnahme ihrer begleitenden Antiepileptika im Tagebuch zu dokumentieren.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse (einschließlich SUE), die vom Prüfarzt festgestellt oder vom Patienten/von der Betreuungsperson berichtet wurden, wurden zu allen Visiten im Prüfbogen (CRF) des Patienten festgehalten. Wenn nicht innerhalb von 7 Tagen nach Ende der Behandlung der Eintritt in die offene Extensionsstudie erfolgte, erforderte die Studie, dass die Patienten bis zu 28 (+3) Tage nach der letzten Dosis des klinischen Prüfpräparats aktiv bezüglich UEs überwacht werden.</p> <p>Details zu allen aktuellen und kürzlich eingenommenen Medikamenten (innerhalb von 14 Tagen vor der Screeningvisite) einschließlich aktueller und vorheriger Antiepileptika wurden zur Screeningvisite dokumentiert und zu jeder weiteren Visite beurteilt. Während der Studie sollte die Dosis der eingenommenen Antiepileptika beibehalten werden. Jegliche Veränderungen in der begleitenden Medikation während der Studie wurde zu den Visiten im Prüfbogen (CRF) dokumentiert.</p> <p>Der Patient oder die Betreuungsperson sollte die Informationen zu 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. Informationen zur Einnahme des klinischen Prüfpräparats wurden ab der Randomisierung täglich bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Abbruch ebenfalls im Papier-Tagebuch festgehalten. Informationen zu Anfällen wurden im IVRS gesammelt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	<p>Insgesamt 150 Patienten waren für die Randomisierung zu 10 mg/kg/Tag Cannabidiol (GWP42003-P), 20 mg/kg/Tag Cannabidiol (GWP42003-P) oder Placebo im Verhältnis 1:1:1 und stratifiziert nach Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre, 18 – 55 Jahre) geplant.</p> <p>Die Patienten in der Placebogruppe sollten in zwei gleiche Kohorten aufgeteilt werden, 25 Patienten erhielten das Dosierungsvolumen, das 10 mg/kg/Tag entspricht, und 25 Patienten das Dosierungsvolumen, das 20 mg/kg/Tag entspricht, aber es wurde angenommen, dass beide Kohorten für die Wirksamkeitsanalysen gepoolt werden.</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen	Es wurde angenommen, dass es bei Patienten der Placebogruppe zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	bestimmt?	einer mittleren Reduktion der Häufigkeit der Sturzanfälle um 18 % (gegenüber Baseline) kommt, was bedeutet, dass die Fallzahl von 50 Patienten pro Gruppe ausreichen würde, um einen Unterschied von 32 % zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren (d.h. bei Patienten, die Cannabidiol (GW42003-P) erhalten, würde die Reduktion der Häufigkeit der Sturzanfälle mindestens 50 % betragen). Die Bestimmung basiert auf einer Standardabweichung von 56 % bei einem zweiseitigen 5%igen Signifikanzlevel und 80 % Power.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. 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.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit dem IVRS (interactive voice response system).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Der Patient wurde mit dem IVRS zufällig einer der zwei Dosierungen (10 oder 20 mg/kg/Tag) von Cannabidiol (GPW42003-P) oder dem entsprechenden Volumen Placebo zugeteilt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre und 18 – 55 Jahre).
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 zu Beginn der Visite 1. Jedem Patienten wurde mittels IVRS 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 einer 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	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 im Notfall aufgehoben. Entblindung aus jeglichem Grund wurde als Protokollabweichung gewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das klinische Prüfpräparat Cannabidiol (GPW42003-P) wurde als orale Lösung in den Konzentrationen 0 mg/mL (Placebo) und 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 wasserfreiem Ethanol, 0.5 mg/ml Sucralose, Erdbeeraroma 0.2 mg/ml).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analysen wurden auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt („Reduktion der Anzahl der Sturzanfälle“) sowie die sekundären Schlüsselpunkte wurden auch Analysen anhand des Per-Protocol (PP)-Analysesets vorgenommen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Wenn das Ergebnis des primären Endpunkts statistische Signifikanz für die mit 20 mg/kg/Tag und die mit 10 mg/kg/Tag Cannabidiol (GWP42003-P)-behandelten Gruppen erreichte, wurden die sekundären Schlüsselpunkte, bezüglich Typ-I-Fehler kontrolliert, mittels hierarchischem Gate-keeping-Verfahren getestet, in der Reihenfolge ≥ 50 % Reduktion der Sturzanfälle gegenüber Baseline, prozentuale Veränderung der Anzahl der gesamten Anfälle gegenüber Baseline und Veränderung des kombinierten S/CGIC-Scores gegenüber Baseline, zuerst für die 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe und dann erneut für die 10-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe.</p> <p>Die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurde mittels Wilcoxon-Rangsummentest analysiert. Eine Näherung des medianen Unterschieds zwischen Cannabidiol (GWP42003-P) und Placebo mit 95 %-Konfidenzintervall wurde mit dem Hodges-Lehmann-Ansatz berechnet. Der Anteil der als Responder der Behandlung betrachteten Patienten (Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %) wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach Altersgruppe analysiert.</p> <p>Schlafstörungen anhand der numerischen Skala von 0 bis 10, Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS), QOLCE und QOLIE-31-P wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlungsgruppe als festem Faktor analysiert. Der kombinierte S/CGICSD und der S/CGIC wurden mit ordinaler logistischer Regression mit Behandlungs- und Altersgruppe (nur S/CGICSD) als Faktoren analysiert. Die Domänen des Vineland II wurden abhängig von der Domäne entweder mittels ANCOVA oder ordinaler logistischer Regression analysiert.</p> <p>Alle Pharmakokinetikdaten wurden gelistet und auf geeignete Weise durch deskriptive Statistik (Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst.</p> <p>Bezüglich der Sicherheit wurden für jeden Teil der Studie alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, eingeschlossen und gemäß der erhaltenen Behandlung ausgewertet. Alle gesammelten Sicherheitsdaten wurden gelistet und auf geeignete Weise durch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		deskriptive Statistik für die drei Behandlungsgruppen zusammengefasst. Während der verblindeten Bewertung der Daten fiel auf, dass ein Teil der Patienten, die in die Dosierung 10 mg/kg/Tag (Cannabidiol [GWP42003-P] oder Placebo) randomisiert worden waren, fälschlicherweise über 10 mg/kg/Tag titriert wurden. Für die Sicherheitsanalyse wurden diese Patienten der Gruppe mit 20 mg/kg/Tag Dosierung (Cannabidiol [GWP42003-P] oder Placebo) zugeordnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsparameter, für die Responderanalysen (Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100%) sowie den Endpunkt „Freiheit von Sturzanfällen“ unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre, 18 – 55 Jahre). Alterssubgruppen wurden vereinigt, wenn eine Subgruppe eine unzureichende Patientenanzahl enthielt. • Geschlecht (männlich, weiblich). • Region (USA, Rest der Welt). • Clobazam (CLB)-Nutzung (ja, nein). • Valproinsäure (VPA)-Nutzung (ja, nein). • Lamotrigin-Nutzung (ja, nein). • Levetiracetam-Nutzung (ja, nein). • Rufinamid-Nutzung (ja, nein). • Mittlere Häufigkeit der Sturzanfälle pro 28 Tage in der Baseline-Periode (\leq Beobachtungstertil 1, $>$ Beobachtungstertil 1 und \leq Beobachtungstertil 2, $>$ Beobachtungstertil 2). Die beobachteten Tertilwerte wurden auf die nächsten 5 gerundet. • Anzahl der aktuellen Antiepileptika (< 3, ≥ 3). • Anzahl der vorherigen Antiepileptika (< 6, ≥ 6). <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 10 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 38 b) n = 38 (mindestens eine Dosis), n = 37 (vollständige Behandlung) c) n = 38</p> <p>Placebo 20 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 38 b) n = 38 (mindestens eine Dosis), n = 37 (vollständige Behandlung) c) n = 38</p> <p>Cannabidiol 10 mg/kg/Tag</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a) n = 73 b) n = 73 (mindestens eine Dosis), n = 71 (vollständige Behandlung) c) n = 73 Cannabidiol 20 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 76 b) n = 76 (mindestens eine Dosis), n = 67 (vollständige Behandlung) c) n = 76</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Während des Behandlungszeitraums haben 13 Patienten (5,8 %) die Studie abgebrochen (9 Patienten [11,8 %] in der 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe, 2 Patienten [2,7 %] in der 10-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe und 2 Patienten [2,6 %] in der gepoolten Placebogruppe).</p> <p>Von diesen Patienten brachen 6 (2,7 %) wegen mindestens eines UE (4 Patienten [5,3 %] in der 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe, 1 Patient [1,4 %] in der 10-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe und 1 Patient [1,3 %] in der gepoolten Placebogruppe) ab.</p> <p>1 Patient in der 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe (1,3 %) erfüllte ein Ausschlusskriterium (erhöhte Lebertransaminasen).</p> <p>1 Patient in der 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe (1,3 %) wurde wegen Protokollabweichung bezüglich der Sicherheit (4 SUEs, aber keine Teilnahme an der Abbruchvisite) ausgeschlossen.</p> <p>Insgesamt 3 Patienten (1,3 %) wurde von ihren Eltern/gesetzlichen Vertretern aus der Studie genommen, davon 1 Patient in der 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe wegen wahrgenommenem Mangel der Wirksamkeit, 1 weiterer Patient in der 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe wegen Benommenheit und 1 (nonverbaler) Patient (1,3 %) in der gepoolten Placebogruppe wegen Verweigerung der Einnahme.</p> <p>2 Patienten (0,9 %) wurden vom Prüfarzt ausgeschlossen, 1 Patient in der 10-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe (1,4 %), weil er die Studienmedikation nicht oral einnehmen konnte, und 1 Patient in der 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe (1,3 %) zur Veränderung der Betreuungsmöglichkeiten aufgrund des wahrgenommenem Mangels der Wirksamkeit. Dieser Patient erlitt UEs während des Behandlungszeitraums, darunter zwei, die zur Dosisreduktion führten (gestörte Leberfunktion und Diarrhö) und ein SUE (Krämpfe während des Ausschleichens).</p> <p>24 Patienten (10 [13,7 %] randomisiert in die 10-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe, 11 [14,5 %] randomisiert in die 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe und 3 [3,9 %] randomisiert zu Placebo) wurden aus der PP-Analyse ausgeschlossen: 13 Patienten brachen während des Behandlungszeitraums ab und 11 weitere Patienten (8 randomisiert in die 10-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe, 2 randomisiert in die 20-mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe und 1 randomisiert zu Placebo) wurden wegen Protokollabweichungen ausgeschlossen.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	<p>Anfangsdatum (erste Unterzeichnung der Einwilligungserklärung): 08. Juni 2015</p> <p>Abschlussdatum (letzte Studienbeobachtung): 19. Mai 2016</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase, ALT: Alanine Aminotransferase, ANCOVA: Kovarianzanalyse, ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, AST: Aspartat-Aminotransferase, AUC: Fläche unter der Kurve, CBD: Cannabidiol, CLB: Clobazam, Cmax: Peak-Plasmakonzentration, CRF: Prüfbogen, C-SSRS: Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität (Columbia Suicide Severity Rating Scale), CWS: Cannabis-Entzugsskala (Cannabis Withdrawal Scale), DILI: Medikation-induzierte Leberschäden, EEG: Elektroencephalogramm, EES: Epworth-Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale), EKG: 12-Kanal-Elektrokardiogramm, ESC: Epilepsy study consortium, FDA: Food and Drug Administration, IGF-1: Insulin-like growth factor-1, IMP: Klinisches Prüfpräparat, INR: International Normalized Ratio, ITT: Intention to treat, IVRS: Interactive voice response system, LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom, MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, NRS: Numerischer Bewertungsskala, PCWS: pädiatrische Cannabinoid-Entzugsskala (Cannabinoid Withdrawal Scale), PK: Pharmakokinetik, PP: Per protocol, QOLCE: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy), QOLIE-31-P: Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (Quality of Life in Epilepsy version 2), (S/CGIC: Globaler (Patienten-/)Betreuer-Eindruck der Veränderung (Subject/Caregiver Global Impression of Change), (S/CGICSD: Globaler (Patienten-/)Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer ([Subject/]Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration), SD: Standardabweichung, SE: Status epilepticus, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, t_{1/2}: Halbwertszeit, TBL: Gesamtbilirubin, tmax: Zeit bis zur Peak-Plasmakonzentration, UE: Unerwünschtes Ereignis, UK: Vereinigtes Königreich, ULN: Obergrenze für die Normalwerte, USA: Vereinigte Staaten von Amerika, Vineland-II: Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten 2. Edition (Vineland Adaptive Behavior Scales Second Edition), VPA: Valproinsäure.</p>		

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

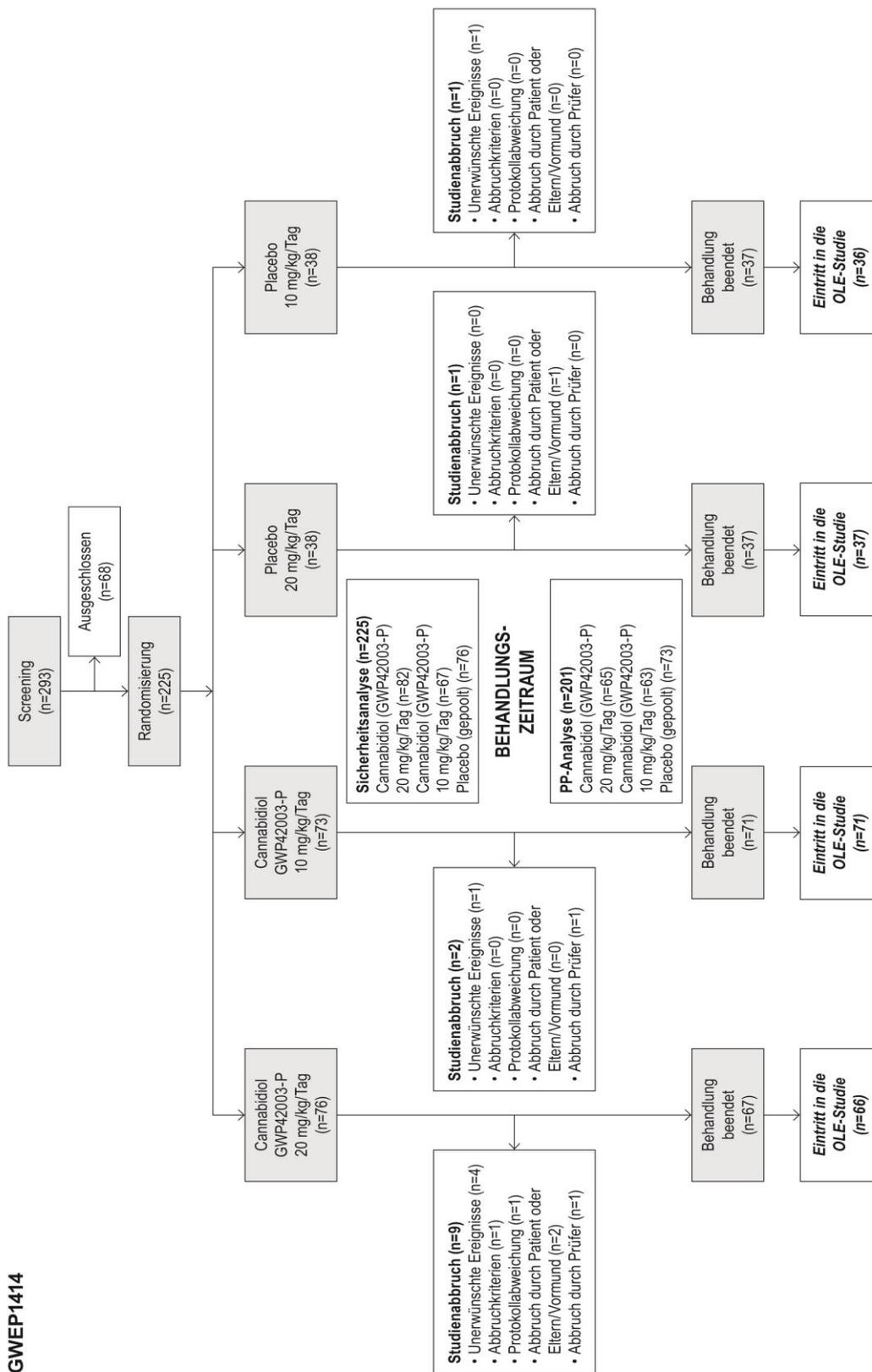


Abbildung 4-6: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die Studie GWEP1414. ITT: Intention-to-treat; OLE: offene Extensionsstudie; PP: per protocol.

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 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1414

Studie: GWEP1414

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle GW Research Ltd.	Kürzel
Klinischer Studienbericht. 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. Protocol No. GWEP1414. 13 Dec 2018	CSR
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02224560	Clinicaltrials
EU-CTR-Eintrag (Eudra-CT 2014-002940-42)	EU-CTR
WHO-ICTRP-Eintrag NCT02224560	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 GWEP1414 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 interaktiven sprachbasierten Systems (Interactive Voice Response System, IVRS), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre, 18 – 55 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 interaktiven sprachbasierten Systems (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 wasserfreiem Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma, orale Lösung
Placebo = Sesamöl mit 79 mg/mL wasserfreiem 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 neinAngaben 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 GWEP1414 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 (Cannabidiol [GWP42003-P] 10 mg/kg/Tag; Cannabidiol [GWP42003-P] 20 mg/kg/Tag; Placebo), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre; 6 – 11 Jahre; 12 – 17 Jahre; 18 – 55 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 GWEP1414 wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****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 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 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 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: Epileptische Anfälle

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 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 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 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: Status epilepticus**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 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: Globaler Eindruck der Veränderung**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 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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE) bzw. Lebensqualität in Epilepsie Version 2 (QOLIE-31-P)

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**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 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 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 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.

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 zu 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:
