

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Cannabidiol (Epidyolex<sup>®</sup>)*

GW Pharmaceuticals plc

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.10.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	45
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	51

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet A: Dravet-Syndrom).....	14
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet A: Dravet-Syndrom).....	18
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet B: Lennox-Gastaut-Syndrom) .....	23
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet B: Lennox-Gastaut-Syndrom) ..	28
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	49
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	49

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem (besonderem) Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBD	Cannabidiol
DS	Dravet-Syndrom
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENT-1	<i>Equilibrative nucleoside transporter 1</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
n.b.	nicht berechenbar bzw. anzugeben
OR	Odds Ratio
PZN	Pharmazentralnummer
QOLCE	Lebensqualität in kindlicher Epilepsie
PT	<i>Preferred Term</i> (bevorzugte Bezeichnung)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RRR	Reversiertes relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SCN1A	<i>Sodium channel protein type 1 subunit alpha</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUDEP	<i>sudden unexpected death in epilepsy</i>
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TRPV1	<i>Transient receptor potential vanilloid 1</i>
UE	unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Cannabidiol (CBD) <sup>1</sup>
<b>Handelsname:</b>	Epidyolex <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	N03AX24
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	31610
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	15609907
<b>ICD-10-GM-Code</b>	G40.4 Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome
<b>Alpha-ID</b>	Dravet-Syndrom: I128083 Lennox-Gastaut-Syndrom: I81840

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

Der antiepileptische Wirkmechanismus von Cannabidiol (CBD) ist nicht eindeutig geklärt. Präklinische Studien haben aber gezeigt, dass CBD eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanäle beeinflussen kann, dabei aber nicht die typischen Effekte auf Natriumkanäle aufweist, wie bei einer Reihe von anderen antikonvulsiv wirkenden Medikamenten wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat oder Lamotrigin. In Labormodellen reduziert Cannabidiol die neuronale Erregbarkeit sowie Entzündungsprozesse durch die Modulation intrazellulären Kalziums über den GPR55 Rezeptor, Aktivierung und

---

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

rasche Desensibilisierung von TRPV1 Ionenkanälen und Modulierung des Adenosin-Signalwegs durch die Inhibition des ENT-1 Transporters.

Die Gabe von Cannabidiol oder des Metaboliten 7-OH-Cannabidiol allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika reduzierte die epileptischen Anfälle in einer Reihe von Tiermodellen. Cannabidiol konnte beispielsweise das Überleben und Wohlergehen des SCN1A<sup>-/-</sup> Mausmodells verbessern, dessen Phänotyp mit Dravet-Syndrom assoziiert ist.

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

#### Anmerkung:

Es handelt sich um eine Einreichung aufgrund Fristablaufs des Beschlusses des gemeinsamen Bundesausschusses vom 02.04.2020 zum 15.10.2020. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist dabei unverändert.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

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

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

**Anwendungsgebiet A (Dravet-Syndrom):**

Therapie nach Maßgabe des Arztes

**Anwendungsgebiet B (Lennox-Gastaut-Syndrom):**

Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### **Dravet-Syndrom (Anwendungsgebiet A)**

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex in Kombination mit Clobazam bei Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom mit der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt), herangezogen.

Ergänzend wurden für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag die geeigneten Daten der doppelblinden Phase 3 Studien GWEP1424 und GWEP1332B herangezogen, in denen jeweils Patienten in einen Studienarm mit der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag randomisiert und gegen eine Kontrollgruppe verglichen wurden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden jeweils die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte „in-Label Population“ wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet. Das in der Fachinformation festgelegte Titrationsschema wurde von der EMA als beabsichtigte Vereinfachung der in den klinischen Studien durchgeführten Titration für die Routineanwendung festgelegt.

In der folgenden Tabelle 1-7 (empfohlene Erhaltungsdosis) und Tabelle 1-8 (empfohlene Höchstdosis) werden die Ergebnisse sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst.

***Dravet-Syndrom (Anwendungsgebiet A): Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag***

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet A: Dravet-Syndrom)

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	62 % vs. 39 % p = 0,0106	
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle	Behandlungszeitraum HR = 0,51 (95 %-KI: 0,30; 0,85) 68 Tage vs. 45 Tage p = 0,0083  Erhaltungszeitraum HR = 0,50 (95 %-KI: 0,29; 0,86) 71 Tage vs. 43 Tage p = 0,0104	
Längstes Intervall Tage ohne Anfälle	<i>Konvulsive Anfälle</i> Behandlungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 8 (95 %-KI: 2; 13) p = 0,0103  Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 6 (95 %-KI: 1; 12) p = 0,0124  <i>Jegliche Anfälle</i> Behandlungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 7 (95 %-KI: 2; 13) p = 0,0030  Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 6 (95 %-KI: 2; 11) p = 0,0050	
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	Keine relevanten Unterschiede	Kein Zusatznutzen belegt
Status epilepticus	Behandlungszeitraum Konvulsiv Nicht konvulsiv  Erhaltungszeitraum Konvulsiv Nicht konvulsiv	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Betreuer-Eindruck	Studienzeitraum SMD = -0,80 (95 %-KI: -1,24;	Zusatznutzen mit Ausmaß

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	-0,36) p = 0,0004	Nicht quantifizierbar
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)	Therapieende - 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
Vineland-II Fragebogen	Erhaltungszeitraum (12 Wochen) - Kommunikation - Alltagsfähigkeiten - Soziale Fähigkeiten - Motorische Fähigkeiten - Adaptives Verhalten - Index für fehlangepasstes Verhalten	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Verträglichkeit</b>		
UE	Studienzeitraum RR = 0,93 (95 %-KI: 0,84; 1,14) 91 % vs. 98 %	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
Schwere UE	Studienzeitraum RR = 2,70 (95 %-KI: 0,31; 23,91)	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	Studienzeitraum RR = 1,21 (95 %-KI: 0,53; 2,76) 23 % vs. 17 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum RR = n.b. 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE von speziellem Interesse	Studienzeitraum Drogenentzug 0 % vs. 0 % Drogenmissbrauch und Abhängigkeit 2,3 % vs. 0 % RR = 2,80 (95 %-KI: 0,12; 66,85)	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar bzw. anzugeben; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.		

***Dravet-Syndrom (Anwendungsgebiet A): Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag***

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet A: Dravet-Syndrom)

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer (95 %-KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Epidyolex (20 mg/kg/Tag) vs. Placebo / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes
<b>Mortalität</b>		
UE mit fatalem Ausgang	0 vs. 0 Patienten mit Ereignis	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Morbidität</b>		
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle	<p>Behandlungszeitraum</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 50</math> %</i></p> <p>RR = 1,73 (95 %-KI: 1,18; 2,53) (Metaanalyse)</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 75</math> %</i></p> <p>RR = 2,13 (95 %-KI: 1,04; 4,33) (Metaanalyse)</p> <p><i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i></p> <p>Studie 1332B</p> <p>Verhältnis prozentuale Reduktion= 33 % (95 %-KI: -3 %; 57 %)</p> <p>Studie 1424</p> <p>Verhältnis prozentuale Reduktion= 13 % (95 %-KI: -18 %; 36 %)</p> <p>Erhaltungszeitraum</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 50</math> %</i></p> <p>RR = 1,85 (95 %-KI: 1,25; 2,74) (Metaanalyse)</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 75</math> %</i></p> <p>RR = 1,49 (95 %-KI: 0,83; 2,68) (Metaanalyse)</p> <p><i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i></p> <p>Studie 1332B</p> <p>Verhältnis prozentuale Reduktion= 44 % (95 %-KI: 6 %; 66 %)</p> <p>Studie 1424</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Verhältnis prozentuale Reduktion= 20 % (95 %-KI: -11 %; 42 %)	
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle	Behandlungszeitraum HR = 0,55 (95 %-KI: 0,38; 0,80) (Metaanalyse)  Erhaltungszeitraum HR = 0,50 (95 %-KI: 0,34; 0,75) (Metaanalyse)	
Längstes Intervall Tage ohne Anfälle	<i>Konvulsive Anfälle</i> GWEP1424 Behandlungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 3 (95 %-KI: -2; 9) p = 0,1985 Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 4 (95 %-KI: -1; 10) p = 0,0968  GWEP1332B Behandlungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 10 (95 %-KI: 5; 17) p = 0,0002 Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 11 (95 %-KI: 5; 17) p = 0,0001  <i>Jegliche Anfälle</i> GWEP1424 Behandlungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 3 (95 %-KI: -1; 7) p = 0,1067 Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 4 (95 %-KI: 0; 8) p = 0,0440  GWEP1332B Behandlungszeitraum	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Mediane Differenz (Tage) = 8 (95 %-KI: 2; 13) p = 0,0018</p> <p>Erhaltungszeitraum</p> <p>Mediane Differenz (Tage) = 8 (95 %-KI: 3; 14) p = 0,0018</p>	
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	Keine relevanten Unterschiede	Kein Zusatznutzen belegt
Status epilepticus	<p>Behandlungszeitraum</p> <p>Konvulsiv</p> <p>Nicht konvulsiv</p> <p>Erhaltungszeitraum</p> <p>Konvulsiv</p> <p>Nicht konvulsiv</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Betreuer-Eindruck	<p>Studienzeitraum</p> <p>SMD = -0,48 (95 %-KI: -0,80; -0,17) (Metaanalyse)</p>	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)	<p>Therapieende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physische Einschränkungen</li> <li>- Energie/Müdigkeit</li> <li>- Aufmerksamkeit/Konzentration</li> <li>- Gedächtnis</li> <li>- Sprache</li> <li>- Andere kognitive Fähigkeiten</li> <li>- Depression</li> <li>- Angst</li> <li>- Kontrolle/Hilflosigkeit</li> <li>- Selbstwertgefühl</li> <li>- Soziale Interaktion</li> <li>- Soziale Aktivitäten</li> <li>- Stigma</li> <li>- Verhalten</li> <li>- Allgemeine Gesundheit</li> <li>- Lebensqualität</li> <li>- Gesamt-Lebensqualität</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt
Vineland-II Fragebogen	<p>Erhaltungszeitraum (12 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kommunikation</li> <li>- Alltagsfähigkeiten</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soziale Fähigkeiten</li> <li>- Motorische Fähigkeiten</li> <li>- Adaptives Verhalten</li> <li>- Index für fehlangepasstes Verhalten</li> </ul>	
<b>Verträglichkeit</b>		
UE	<p>Studienzeitraum</p> <p>Relevante Heterogenität in den Studien identifiziert, daher werden die Studien separat bewertet.</p> <p>Studie 1332B RR = 1,28 (95 %-KI: 1,06; 1,54)</p> <p>Studie 1424 RR = 0,95 (95 %-KI: 0,86; 1,05)</p>	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
Schwere UE	<p>Studienzeitraum</p> <p>RR = 4,31 (95 %-KI: 0,96; 19,38) (Metaanalyse)</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	<p>Studienzeitraum</p> <p>RR = 2,53 (95 %-KI: 0,56; 11,41) (Metaanalyse)</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	<p>Studienzeitraum</p> <p>RR = 6,12 (95 %-KI: 1,14; 32,93) (Metaanalyse)</p>	Größerer Schaden mit Ausmaß gering
UE von speziellem Interesse	<p>Studienzeitraum</p> <p>Drogenentzug 0 % vs. 0 %</p> <p>Drogenmissbrauch und Abhängigkeit Studie GWEP1424 9,8 % vs. 0 % RR = 9,00 (95 %-KI: 0,50; 161,98)</p> <p>Studie GWEP1332B 0 % vs. 0 %</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
<p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar bzw. anzugeben; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

**Lennox-Gastaut-Syndrom (Anwendungsgebiet B)**

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. Ergänzend wurden für die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag die geeigneten Daten der doppelblinden Phase 3 Studien GWEP1414 und GWEP1423 herangezogen, in denen jeweils Patienten in einen Studienarm mit der Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag randomisiert und gegen eine Kontrollgruppe verglichen wurden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden jeweils die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte „in-Label Population“ wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet. Das in der Fachinformation festgelegte Titrationsschema wurde von der EMA als beabsichtigte Vereinfachung der in den klinischen Studien durchgeführten Titration für die Routineanwendung festgelegt.

In der folgenden Tabelle 1-9 (empfohlene Erhaltungsdosis) und Tabelle 1-10 (empfohlene Höchstdosis) werden die Ergebnisse sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex gegenüber der zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst.

***Lennox-Gastaut-Syndrom (Anwendungsgebiet B): Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag***

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet B: Lennox-Gastaut-Syndrom)

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer (95 %-KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Epidyolex (10 mg/kg/Tag) vs. Placebo / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes
<b>Mortalität</b>		
UE mit fatalem Ausgang	0 vs. 0 Patienten mit Ereignis	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Morbidität</b>		
Reduktion der Gesamt- Anfallshäufigkeit	Behandlungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> Mediane Differenz = -22,16 (95 %-KI: -37,26; -7,39) p = 0,0028  Erhaltungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> Mediane Differenz = -25,06 (95 %-KI: -38,83; -7,19) p = 0,0063	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen	Behandlungszeitraum <i>Reduktion um <math>\geq 50</math> %</i> RR = 2,03 (95 %-KI: 0,98; 4,21) 41 % vs. 22 % p = 0,0549  <i>Reduktion um <math>\geq 75</math> %</i> RR = 4,00 (95 %-KI: 0,47; 34,11) 11 % vs. 3 % p = 0,01936  Erhaltungszeitraum <i>Reduktion um <math>\geq 50</math> %</i> RR = 2,76 (95 %-KI: 1,31; 5,80) 46 % vs. 19 % p = 0,0067  <i>Reduktion um <math>\geq 75</math> %</i> RR = 3,20 (95 %-KI: 0,68; 15,04) 16 % vs. 5 %	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	p = 0,1212	
Zeit bis zur Baseline-Frequenz der Sturzanfälle	<p>Behandlungszeitraum HR = 0,49 (95 %-KI: 0,30; 0,81) 55 Tage vs. 38 Tage p = 0,0045</p> <p>Erhaltungszeitraum HR = 0,48 (95 %-KI: 0,28; 0,82) 53 Tage vs. 38 Tage p = 0,0056</p>	
Anzahl Tage ohne Sturzanfälle	<p>Behandlungszeitraum SMD = 0,50 (95 %-KI: 0,04; 0,97) p = 0,0320</p> <p>Erhaltungszeitraum SMD = 0,52 (95 %-KI: 0,05; 0,98) p = 0,0283</p>	
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle	<p>Behandlungszeitraum <i>Reduktion um <math>\geq 50</math> %</i> RR = 2,62 (95 %-KI: 1,23; 5,56) 49 % vs. 19 % p = 0,0065</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 75</math> %</i> RR = 5,00 (95 %-KI: 0,61; 40,75) 14 % vs. 3 % p = 0,1268</p> <p>Erhaltungszeitraum <i>Reduktion um <math>\geq 50</math> %</i> RR = 3,45 (95 %-KI: 1,55; 7,67) 51 % vs. 16 % p = 0,0011</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 75</math> %</i> RR = 3,00 (95 %-KI: 0,65; 13,91) 16 % vs. 5 % p = 0,1581</p>	
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	<p>Behandlungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> Mediane Differenz = -32,6 (95 %-KI: -59,9; -1,24)</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>p = 0,0390</p> <p>Erhaltungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> Mediane Differenz = -30,6 (95 %-KI: -63,8; 0,6) p = 0,0573</p>	
Längstes Intervall Tage ohne Anfälle	<p><i>Sturzanfälle</i></p> <p>Behandlungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 2 (95 %-KI: 1; 4) p = 0,0062</p> <p>Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 2 (95 %-KI: 1; 4) p = 0,0067</p> <p><i>Jegliche Anfälle</i></p> <p>Behandlungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 3 (95 %-KI: 2; 5) p = 0,0001</p> <p>Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 3 (95 %-KI: 1; 5) p = 0,0001</p>	
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	Keine relevanten Unterschiede	Kein Zusatznutzen belegt
Status epilepticus	<p>Behandlungszeitraum</p> <p>Konvulsiv Nicht konvulsiv</p> <p>Erhaltungszeitraum</p> <p>Konvulsiv Nicht konvulsiv</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck	<p>Studienzeitraum</p> <p>Änderung zu Baseline SMD = -0,71 (95 %-KI: -1,18; -0,24) p = 0,0027</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Verbesserung im Eindruck RR = 1,72 (95 %-KI: 1,18; 2,50) 76 % vs. 46 % p = 0,0057	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)	Therapieende - 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)	Studienzeitraum - Energie/Müdigkeit - Stimmung - Tägliche Aktivitäten - Kognition - Medikationseffekte - Angst vor Anfällen - Gesamt-Lebensqualität - Gesamtscore	Kein Zusatznutzen belegt
Vineland-II Fragebogen	Erhaltungszeitraum - Kommunikation - Alltagsfähigkeiten - Soziale Fähigkeiten - Motorische Fähigkeiten - Adaptives Verhalten - Index für fehlangepasstes Verhalten	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Verträglichkeit</b>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Studienzeitraum RR = 1,17 (95 %-KI: 0,94; 1,46) 89 % vs. 76 %	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
Schwere UE	Studienzeitraum RR = 1,29 (95 %-KI: 0,37; 4,53) 14 % vs. 8 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	Studienzeitraum RR = 1,76 (95 %-KI: 0,58; 5,27) 23 % vs. 11 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum RR = 3,17 (95 %-KI [0,13; 75,24] 3 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE von speziellem Interesse	Studienzeitraum Drogenentzug 0 % vs. 0 % Drogenmissbrauch und Abhängigkeit 0 % 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.		

***Lennox-Gastaut-Syndrom (Anwendungsgebiet B): Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag***

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag auf Endpunktebene (Anwendungsgebiet B: Lennox-Gastaut-Syndrom)

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer (95 %-KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Epidyolex (20 mg/kg/Tag)vs. Placebo / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes
<b>Mortalität</b>		
UE mit fatalem Ausgang	0 vs. 0 Patienten mit Ereignis	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Morbidität</b>		
Reduktion der Gesamt- Anfallshäufigkeit	Behandlungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> GWEP1414 Mediane Differenz = -33,18 (95 %-KI: -47,01; -18,06) p < 0,0001 GWEP1423 Mediane Differenz = -36,43 (95 %-KI: -51,82; -20,22) p < 0,0001  Erhaltungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> GWEP1414 Mediane Differenz = -34,07 (95 %-KI: -49,38; -18,46) p = 0,0063 GWEP1423 Mediane Differenz = -40,45 (95 %-KI: -56,09; -22,59) p < 0,0001	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Reduktion der Häufigkeit von Sturzanfällen	Behandlungszeitraum <i>Reduktion um <math>\geq 50</math> %</i> RR = 2,22 (95 %-KI: 1,45; 3,38) (Metaanalyse)  <i>Reduktion um <math>\geq 75</math> %</i> RR = 6,49 (95 %-KI: 2,42; 17,42) (Metaanalyse)  Erhaltungszeitraum	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p><i>Reduktion um <math>\geq 50\%</math></i> RR = 2,29 (95 %-KI: 1,48; 3,55) (Metaanalyse)</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 75\%</math></i> RR = 6,03 (95 %-KI: 2,49; 14,62) (Metaanalyse)</p>	
Zeit bis zur Baseline-Frequenz der Sturzanfälle	<p>Behandlungszeitraum HR = 0,49 (95 %-KI: 0,38; 0,63) (Metaanalyse)</p> <p>Erhaltungszeitraum HR = 0,35 (95 %-KI: 0,23; 0,52) (Metaanalyse)</p>	
Anzahl Tage ohne Sturzanfälle	<p>Behandlungszeitraum SMD = 0,94 (95 %-KI: 0,61; 1,27) (Metaanalyse)</p> <p>Erhaltungszeitraum SMD = 0,55 (95 %-KI: 0,29; 0,80) (Metaanalyse)</p>	
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle	<p>Behandlungszeitraum <i>Reduktion um <math>\geq 50\%</math></i> RR = 2,39 (95 %-KI: 1,53; 3,73) (Metaanalyse)</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 75\%</math></i> RR = 7,20 (95 %-KI: 2,24; 23,12) (Metaanalyse)</p> <p>Erhaltungszeitraum <i>Reduktion um <math>\geq 50\%</math></i> RR = 3,15 (95 %-KI: 1,93; 5,13) (Metaanalyse)</p> <p><i>Reduktion um <math>\geq 75\%</math></i> RR = 6,97 (95 %-KI: 2,55; 19,02) (Metaanalyse)</p>	
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	<p>Behandlungszeitraum <i>Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline</i> GWEP1414 Mediane Differenz =</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>-40,37 (95 %-KI: -66,69; -8,72)  p = 0,0036  GWEP1423  Mediane Differenz =  -38,10 (95 %-KI: -63,11; -10,62)  p = 0,0027</p> <p>Erhaltungszeitraum  <i>Prozentuale Veränderung gegenüber  Baseline</i>  GWEP1414  Mediane Differenz =  -37,04 (95 %-KI: -69,33; -3,71)  p = 0,0180  GWEP1423  Mediane Differenz =  -48,70 (95 %-KI: -77,60; -14,60)  p = 0,0001</p>	
Längstes Intervall Tage ohne Anfälle	<p><i>Sturzanfälle</i>  GWEP1414  Behandlungszeitraum  Mediane Differenz (Tage) =  9 (95 %-KI: 3; 20)  p &lt; 0,0001  Erhaltungszeitraum  Mediane Differenz (Tage) =  9 (95 %-KI: 3; 19)  p &lt; 0,0001</p> <p>GWEP1423  Behandlungszeitraum  Mediane Differenz (Tage) =  5 (95 %-KI: 3; 10)  p &lt; 0,0001  Erhaltungszeitraum  Mediane Differenz (Tage) =  5 (95 %-KI: 3; 9)  p &lt; 0,0001</p> <p><i>Jegliche Anfälle</i>  GWEP1414  Behandlungszeitraum  Mediane Differenz (Tage) =  5 (95 %-KI: 2; 11)</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p><math>p &lt; 0,0001</math> Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 5 (95 %-KI: 2; 10) <math>p &lt; 0,0001</math></p> <p>GWEP1423 Behandlungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 4 (95 %-KI: 2; 9) <math>p &lt; 0,0001</math> Erhaltungszeitraum Mediane Differenz (Tage) = 4,5 (95 %-KI: 2; 9) <math>p &lt; 0,0001</math></p>	
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	Keine relevanten Unterschiede	Kein Zusatznutzen belegt
Status epilepticus	<p>Behandlungszeitraum Konvulsiv Nicht konvulsiv</p> <p>Erhaltungszeitraum Konvulsiv Nicht konvulsiv</p>	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck	<p>Studienzeitraum Änderung zu Baseline SMD = -0,34 (95 %-KI: -0,56; -0,12) (Metaanalyse)</p> <p>Verbesserung im Eindruck RR = 2,01 (95 %-KI: 1,37; 2,97) (Metaanalyse)</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß Nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)	<p>Therapieende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physische Einschränkungen</li> <li>- Energie/Müdigkeit</li> <li>- Aufmerksamkeit/Konzentration</li> <li>- Gedächtnis</li> <li>- Sprache</li> <li>- Andere kognitive Fähigkeiten</li> <li>- Depression</li> <li>- Angst</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrolle/Hilflosigkeit</li> <li>- Selbstwertgefühl</li> <li>- Soziale Interaktion</li> <li>- Soziale Aktivitäten</li> <li>- Stigma</li> <li>- Verhalten</li> <li>- Allgemeine Gesundheit</li> <li>- Lebensqualität</li> <li>- Gesamt-Lebensqualität</li> </ul>	
Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE-31-P)	Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> <li>- Energie/Müdigkeit</li> <li>- Stimmung</li> <li>- Tägliche Aktivitäten</li> <li>- Kognition</li> <li>- Medikationseffekte</li> <li>- Angst vor Anfällen</li> <li>- Gesamt-Lebensqualität</li> <li>- Gesamtscore</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt
Vineland-II Fragebogen	Erhaltungszeitraum <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kommunikation</li> <li>- Alltagsfähigkeiten</li> <li>- Soziale Fähigkeiten</li> <li>- Motorische Fähigkeiten</li> <li>- Adaptives Verhalten</li> <li>- Index für fehlangepasstes Verhalten</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Verträglichkeit</b>		
UE	Studienzeitraum RR = 1,29 (95 %-KI: 1,11; 1,49) (Metaanalyse)	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
Schwere UE	Studienzeitraum RR = 4,62 (95 %-KI: 0,89; 24,09) (Metaanalyse)	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	Studienzeitraum RR = 3,76 (95 %-KI: 0,57; 24,69) (Metaanalyse)	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum RR = 11,22 (95 %-KI: 1,47; 85,61) (Metaanalyse)	Größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE von speziellem Interesse	Studienzeitraum Drogenentzug 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Drogenmissbrauch und Abhängigkeit 0 % vs. 0 %	
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

## **Dravet-Syndrom (Anwendungsgebiet A): Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag**

### *Mortalität*

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

### *Morbidität*

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

In der Morbidität wird der zentrale Endpunkt, die Häufigkeit konvulsiver Anfälle, in zwei Operationalisierungen dargestellt. Zum einen zeigt sich in der Reduktion der Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 75 % ein signifikanter Vorteil zugunsten Epidyolex mit einem RR in der Behandlungsphase von 3,78 (95 %-KI [1,38; 10,40]). Zudem ist die Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle dargestellt, bei der sich ein Vorteil zugunsten Epidyolex zeigt mit einem Hazard Ratio von 0,50 (95 %-KI [0,29; 0,86]). Im längsten Intervall ohne konvulsive und ohne jegliche Anfälle zeigten sich für beide Zeiträume statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo. Über alle Endpunkte zur Endpunktdimension epileptischer Anfälle hinweg ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für Epidyolex ableitbar.

Für den Endpunkt Status epilepticus und epilepsiebedingte Hospitalisierungen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist hier kein Zusatznutzen belegt.

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

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

### *Verträglichkeit*

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

In keinem Einzel-UE zeigte sich ein signifikantes relatives Risiko für den Vergleich von Epidyolex gegenüber Placebo. Die häufigsten UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Somnolenz (bei 34,0 % der Patienten gegenüber 20 % in der Placebo-Gruppe;  $p = 0,1152$ ), Fieber (20 % gegenüber 22 %;  $p = 0,6662$ ), verminderter Appetit (18 % gegenüber 15 %;  $p = 0,9032$ ), Diarrhö (16 % gegenüber 10 %;  $p = 0,3847$ ), Status epilepticus (11 % gegenüber 12 %,  $p = 0,8040$ ) und Ermüdung (9 % gegenüber 12 %;  $p = 0,5981$ ). Andere UE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen. Auch in den UE nach SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Schwere UE traten bei 7 % der Patienten mit Epidyolex und 2 % der Patienten mit Placebo auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,3457$ ; RR = 2,70 (95 %-KI: [0,31; 23,91])). Das häufigste schwere UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 7 % der Patienten unter Epidyolex gegenüber 2 % in der Placebo-Gruppe;  $p = 0,3457$ ). Es traten keine anderen schweren UE in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auf. Auch in den schweren UE nach SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

SUE traten bei 23 % der Patienten mit Epidyolex und 17 % der Patienten mit Placebo auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,6574$ ; RR = 1,21 (95 %-KI: [0,53; 2,76])). Das häufigste SUE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 11 % der Patienten gegenüber 12 % in der Placebo-Gruppe;  $p = 0,8040$ ) gefolgt vom PT Pneumonie (bei 7 % der Patienten gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe;  $p = 0,1199$ ). Andere SUE ereigneten sich bei weniger als 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen. Auch in den SUE nach SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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

Im UE von speziellem Interesse "Drogenentzug" wurden in den Sicherheits-Analysesets der in-Label Population der Studie GWEP1424 in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag keine Ereignisse berichtet.

Im UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" zeigte sich in den Sicherheits-Analysesets der in-Label Population der Studie GWEP1424 in der empfohlenen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen den Behandlungsgruppen (jegliches AESI: RR=2,80; 95 %-KI [0,12; 66,85]).

Insgesamt ist damit ist für die Verträglichkeitsendpunkte kein geringerer oder größerer Schaden belegt. Das ist hervorzuheben, da man hier eine adjuvante Kombinationstherapie gegen eine Monotherapie vergleicht.

**Dravet-Syndrom (Anwendungsgebiet A): Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag***Mortalität*

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

*Morbidität*

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

In der Morbidität wird der zentrale Endpunkt, die Häufigkeit konvulsiver Anfälle, in zwei Operationalisierungen dargestellt. Zum einen zeigen sich in der Reduktion der Anfälle bei der Reduktion um mindestens 50 % und um mindestens 75 % signifikante Vorteile zugunsten Epidyolex RR in der Behandlungsphase von 1,73 (95 %-KI [1,18; 2,53]) bzw. 2,13 (95 %-KI [1,04; 4,33]). Zudem ist die Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle dargestellt, bei der sich ein Vorteil zugunsten Epidyolex zeigt mit einem Hazard Ratio von 0,55 (95 %-KI [0,38; 0,80]) in der gesamten Behandlungsperiode, bzw. von 0,50 (95 %-KI [0,34; 0,75]) in der Erhaltungsperiode. Im längsten Intervall ohne konvulsive und ohne jegliche Anfälle zeigten sich für beide Zeiträume teils numerische, teils statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo. Über die Endpunkte zur Endpunktdimension epileptischer Anfälle hinweg ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für Epidyolex ableitbar.

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

Im globalen Betreuer-Eindruck des Gesundheitszustandes zeigt sich für den gesamten Studienzeitraum ein numerischer Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer SMD von -0,48 (95 %-KI [-0,80; -0,17]).

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

### *Verträglichkeit*

Für die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades konnte wegen beträchtlicher Heterogenität keine Metaanalyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind daher separat beschreibend dargestellt.

In den Einzel-UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe zeigten sich signifikante relative Risiken für den Vergleich von Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag in der System Organklasse (SOC) Untersuchungen mit einem RR von 3,03 (95 %-KI [1,60; 5,73]) gegenüber Placebo. Dieser Unterschied zeigt sich in den Preferred Terms im UE ALT erhöht mit einem RR von 8,74 (95 %-KI [1,11; 68,59]) in der Metaanalyse. Zudem finden sich in einzelnen UE signifikante Unterschiede zum Nachteil von Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag in den Preferred Terms Appetit vermindert (RR = 3,35 (95 %-KI [1,22; 9,22]), Diarrhoe (RR = 2,92 (95 %-KI [1,39; 6,14]), Ermüdung (RR = 3,38 (95 %-KI [1,12; 10,20]) und Somnolenz (RR = 2,28 (95 %-KI [1,12; 4,64])).

Bei den schweren UE traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Metaanalyse auf, weder in der Hauptkategorie noch in den SOC's oder PTs mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe.

Bei den SUE traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Metaanalyse auf. Einzig in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen fand sich ein signifikanter Nachteil für Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo (RR = 9,40 (95 %-KI [1,22; 72,35])).

Im Endpunkt der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich in der Metaanalyse ein signifikanter Nachteil (RR=6,12 (95 %-KI: 1,14; 32,93)). In der Studie GWEP1424 brachen 4 Patienten des Epidyolex-Arms 20 mg/kg/Tag gegenüber keinem Patienten der Placebogruppe die Therapie wegen eines UE ab, in der Studie GWEP1332B waren es 6 Patienten unter Epidyolex 20 mg/kg/Tag gegenüber einem Patienten unter Placebo. Auf SOC und PT Ebene zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag ergeben sich damit in einigen UE jeglichen Schweregrads auf SOC und PT Ebene und in einer SOC der SUE ein signifikanter Nachteil für Patienten in der Epidyolex-Gruppe. In den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich für jegliche UE ein signifikanter Nachteil, nicht aber auf Ebene der SOC's oder PTs.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im UE von speziellem Interesse "Drogenentzug" wurden in den Sicherheits-Analysesets der in-Label Population der Studien GWEP1424 und GWEP1332B in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag keine Ereignisse berichtet.

Im UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" zeigte sich in der Studie GWEP1424 kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen den Behandlungsgruppen (jegliches AESI: RR=9,00; 95 %-KI [0,50; 161,98]). In der Studie GWEP1332B wurden keine Ereignisse berichtet.

**Gesamtschau Dravet-Syndrom (Anwendungsgebiet A):**

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Kinder mit Dravet-Syndrom zeigen sich für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag insgesamt ausschließlich signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für Patienten mit einer empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag für Epidyolex zeigen sich ähnliche Behandlungseffekte gegenüber Placebo wie für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag. Im Gegensatz zur empfohlenen Erhaltungsdosis zeigen Patienten mit der maximalen Höchstdosis ein eingeschränktes Sicherheitsprofil. Aus diesem Grund wurde in der Fachinformation explizit darauf hingewiesen, dass Patienten nur nach Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos eine Dosierung über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bis maximal 20 mg/kg/Tag erhalten sollen. **Durch die Applikationsform als Flüssigarzneimittel sind dabei auch Dosierungen zwischen 10 und 20 mg/kg/Tag möglich.** Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen mit der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag stellt damit ein "Worst case" Szenario dar und ist als sehr konservative Abschätzung zu sehen, da in den RCTs alle Patienten auf die empfohlenen Höchstdosis titriert werden sollten.

**In der Gesamtschau ergibt sich damit auf Basis qualitativ hochwertiger RCT der Evidenzstufe 1b bzw. Evidenzstufe 1a sowohl für die in der Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag als auch für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag für Epidyolex ein beträchtlicher Zusatznutzen. Dieser besteht insbesondere auf Basis des beträchtlichen Zusatznutzens in der Endpunktdimension epileptischer Anfälle in beiden Dosierungen: für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag ohne Nachteile in der Verträglichkeit. Der beträchtliche Zusatznutzen besteht insgesamt auch für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, wobei das Sicherheitsprofil hier im Vergleich zur empfohlenen Erhaltungsdosis als sehr konservative Abschätzung zu bewerten ist.**

## **Lennox-Gastaut-Syndrom (Anwendungsgebiet B): Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag**

### *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 zugunsten von Epidyolex mit einem RR in der Erhaltungsphase von 2,76 (95 %-KI [1,31; 5,80]). Zudem ist die Zeit bis zur Baseline-Frequenz der Sturzanfälle dargestellt, bei der sich ein Vorteil zugunsten von Epidyolex zeigt mit einem Hazard Ratio von 0,48 (95 %-KI [0,28; 0,82]).

In der Studie GWEP1414 erreichten die Patienten mit Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Baseline eine statistisch signifikant reduzierte Gesamt-Anfallshäufigkeit sowie 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. In der Reduktion konvulsiver Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 50 % zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einem RR in der Erhaltungsphase von 3,45 (95 %-KI [1,55; 7,67]). 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]). Im längsten Intervall ohne Sturz- und ohne jegliche Anfälle zeigten sich für beide Zeiträume statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo. Insgesamt ist damit für den Endpunktdimension epileptischer Anfälle ein beträchtlicher Zusatznutzen für Epidyolex ableitbar.

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 zugunsten von Epidyolex

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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 Placebo-Gruppe ( $p = 0,1289$ ). Es erlitten 89 % der mit Epidyolex behandelten Patienten mindestens ein UE, in der Placebo-Gruppe 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 schweren UE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex behandelten Patienten und der Placebo-Gruppe (Schwere UE: RR = 1,29 (95 %-KI  $[0,37; 4,53]$ ). Das häufigste schwere UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Pneumonie (bei 6 % der Patienten gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe;  $p = 0,2449$ ). Es ereigneten sich keine weiteren schweren UE mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % (in mindestens einer der Behandlungsgruppen). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einzelner SUE nach SOC und PT.

In der Hauptkategorie der schwerwiegenden UE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex behandelten Patienten und der Placebo-Gruppe (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 Placebo-Gruppe;  $p = 0,0874$ ). 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  $[0,13; 75,24]$ ;  $p = 0,3173$ ).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In den UE von speziellem Interesse "Drogenentzug" und "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" wurden in den Sicherheits-Analysesets der in-Label Population der Studie GWEP1414 in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag keine Ereignisse berichtet.

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 Somnolenz zeigte sich ein geringerer Nutzen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

**Lennox-Gastaut-Syndrom (Anwendungsgebiet B): Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag***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 Endpunkt Häufigkeit von Sturzanfällen in zwei Operationalisierungen dargestellt. Zum einen zeigt sich in der Reduktion der Sturzanfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 50 % und um mindestens 75 % ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einem RR in der Erhaltungsphase von 2,29 (95 %-KI [1,48; 3,55]) bzw. 6,03 (95 %-KI [2,49; 14,62]). Zudem ist die Zeit bis zur Baseline-Frequenz der Sturzanfälle dargestellt, bei der sich ein Vorteil zugunsten von Epidyolex zeigt mit einem Hazard Ratio von 0,35 (95 %-KI [0,23; 0,52]).

In der Studie GWEP1414 erreichten die Patienten mit Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Baseline eine statistisch signifikant reduzierte Gesamt-Anfallshäufigkeit sowie 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 0,55 (95 %-KI [0,29; 0,80]) zugunsten von Epidyolex und übersteigt die Relevanzschwelle von 0,2. In der Reduktion konvulsiver Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 50 % und 75 % zeigen sich signifikante Vorteile zugunsten von

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Epidyolex mit einem RR in der Erhaltungsphase von 3,15 (95 %-KI [1,93; 5,13]) bzw. 6,97 (95 %-KI [2,55; 19,02]). In der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle zeigen sich signifikante Vorteile in der medianen Differenz der prozentualen Veränderung in den Häufigkeiten in der Behandlungsphase. Im längsten Intervall ohne Sturz- und ohne jegliche Anfälle zeigten sich für beide Zeiträume statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo. Insgesamt ist damit für die Endpunktdimension epileptischer Anfälle ein beträchtlicher Zusatznutzen für Epidyolex ableitbar.

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 zugunsten von Epidyolex mit einer SMD von  $-0,34$  (95 %-KI  $[-0,56; -0,12]$ ). In der Verbesserung im Eindruck des Betreuers zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem RR von 2,01 (95 %-KI [1,37; 2,97]) und damit ein Zusatznutzen, der mindestens beträchtlich 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*

Die Analysen bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades werden rein deskriptiv dargestellt.

In den Einzel-UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe zeigten sich signifikante Nachteile für Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag in der System Organklasse (SOC) Erkrankungen des Nervensystems (RR = 2,33 (95 %-KI [1,57; 3,45])), Psychiatrische Erkrankungen (2,85 (95 %-KI [1,28; 6,32])) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (5,00 (95 %-KI [1,51; 16,62])). Zudem zeigten sich in den Preferred Terms die Einzel-UE Ausschlag (RR = 6,45 (95 %-KI [1,17; 35,67]) und Sedierung (RR = 6,44 (95 %-KI [1,18; 35,05])) signifikante Nachteile von Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag gegenüber Placebo.

Bei den schweren UE traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Metaanalyse auf. Auch auf SOC-Ebene zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und Placebo. Es traten keine UE auf PT-Ebene mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in mindestens einem Studienarm auf.

Bei den schwerwiegenden UE traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Metaanalyse auf. Auch auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo.

Im Endpunkt der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich in der Metaanalyse ein signifikanter Nachteil (RR=11,22 (95 %-KI: 1,47; 85,61)). In der Studie GWEP1414 brachen 3 Patienten des Epidyolex-Arms 20 mg/kg/Tag gegenüber keinem Patienten der Placebogruppe die Therapie wegen eines UE ab, in der Studie GWEP1423 waren es 8 Patienten unter Epidyolex 20 mg/kg/Tag gegenüber einem Patienten unter Placebo. Auf SOC und PT Ebene zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag ergeben sich damit in einigen UE jeglichen Schweregrads auf SOC und PT Ebene aber in keiner SOC oder PT der SUE ein signifikanter Nachteil für Patienten in der Epidyolex-Gruppe. In den UE, die zum Studienabbruch führten, zeigt sich für jegliche UE ein signifikanter Nachteil, nicht aber auf Ebene der SOCs oder PTs.

In den UE von speziellem Interesse "Drogenentzug" und "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" wurden in den Sicherheits-Analysesets der in-Label Population der Studien GWEP1414 und GWEP1423 in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag keine Ereignisse berichtet.

### **Gesamtschau Lennox-Gastaut-Syndrom (Anwendungsgebiet B):**

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Kinder mit Lennox-Gastaut-Syndrom zeigen sich für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag insgesamt ausschließlich signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für Patienten mit einer empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag für Epidyolex zeigen sich ähnliche Behandlungseffekte gegenüber Placebo wie für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag. Im Gegensatz zur empfohlenen Erhaltungsdosis zeigen Patienten mit der Höchstdosis ein eingeschränktes Sicherheitsprofil. Aus diesem Grund wurde in der Fachinformation explizit darauf hingewiesen, dass Patienten nur nach Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos eine Dosierung über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bis maximal 20 mg/kg/Tag erhalten sollen. **Durch die Applikationsform als Flüssigarzneimittel sind dabei auch Dosierungen zwischen 10 und 20 mg/kg/Tag möglich.** Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen mit der Dosis von 20 mg/kg/Tag stellt damit ein "Worst case" Szenario dar und ist als sehr konservative Abschätzung zu sehen, da in den RCTs alle Patienten auf die empfohlenen Höchstdosis titriert werden sollten.

**In der Gesamtschau ergibt sich damit auf Basis qualitativ hochwertiger RCT der Evidenzstufe 1b bzw. Evidenzstufe 1a sowohl für die in der Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag als auch für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag für Epidyolex ein beträchtlicher Zusatznutzen. Dieser besteht insbesondere auf Basis des beträchtlichen Zusatznutzens in der Endpunktdimension epileptischer Anfälle in beiden Dosierungen: für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag ohne Nachteile in der Verträglichkeit. Der beträchtliche Zusatznutzen besteht insgesamt auch für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, wobei das Sicherheitsprofil hier im Vergleich zur empfohlenen Erhaltungsdosis als sehr konservative Abschätzung zu bewerten ist.**

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

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

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

### **Anwendungsgebiet A (Dravet-Syndrom):**

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

### **Anwendungsgebiet B (Lennox-Gastaut-Syndrom):**

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

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

### **Anwendungsgebiet A (Dravet-Syndrom):**

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

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

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

### **Anwendungsgebiet B (Lennox-Gastaut-Syndrom):**

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

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

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	2.115 Patienten [1.150 bis 3.079]
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	12.695 [2.566 bis 22.824]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Anmerkung:

Gegenüber der im Jahr 2019 erfolgten Ableitung der Patientenzahl in der Zielpopulation bestehen nur geringe Änderungen, die sich aus aktualisierten Daten des deutschen Gesundheitssystems ergeben.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Dravet-Syndrom (DS)	Patienten mit DS ab 2 Jahren	beträchtlich	2.115 Patienten [1.150 bis 3.079]
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Patienten mit LGS ab 2 Jahren	beträchtlich	12.695 [2.566 bis 22.824]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	Cannabidiol: 8.783,26 € bis 66.090,62 € * (6,5 bis 48,91 Flaschen)  Clobazam: 60,54 € - 609,96 € *
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Cannabidiol: 8.783,26 € bis 66.090,62 € * (6,5 bis 48,91 Flaschen)  Clobazam: 60,54 € - 609,96 € *
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * bei Annahme von 19 % Mehrwertsteuer-Satz		

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Dravet-Syndrom (DS)	nicht zutreffend <sup>b</sup>		
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	nicht zutreffend <sup>b</sup>		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Auf Grund des Orphan Status von Epidyolex ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

### *Transport, Lagerung, Infrastruktur*

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

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

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

### *Absetzen*

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

### *Verspätete oder vergessene Einnahme*

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

### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Patienten über 65 Jahre ist nicht erwiesen. Im Allgemeinen sollte bei der Dosisauswahl für einen älteren Patienten in Betracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig verabreichten Medikamenten vorsichtig vorgegangen werden, üblicherweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnend.

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

*Kinder und Jugendliche*

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

*Überwachung*

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

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

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

*Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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