Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex®)

GW Pharma (International) B.V.

Modul 4 C

Bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 36
4.2.1 Fragestellung ... 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 49
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 83
4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT ... 84
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT ... 87
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT ... 89

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Status epilepticus – RCT 110
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Verwendung von Notfallmedikation – RCT 112
4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung – RCT 114
4.3.1.3.1.6 Endpunkt Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT 116
4.3.1.3.1.7 Endpunkt Morbidität: Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung – RCT 120
4.3.1.3.1.8 Endpunkt Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp – RCT 124
4.3.1.3.1.9 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, 2 – 18 Jahre) – RCT 127
4.3.1.3.1.10 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre) – RCT 132
4.3.1.3.1.11 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) – RCT ... 136
4.3.1.3.1.12 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Achenbach Verhaltens-Checkliste – RCT 143
4.3.1.3.1.13 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen zur sozialen Kommunikation – RCT 150
4.3.1.3.1.14 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT 153
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 163
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 164
4.3.2 Weitere Unterlagen 164
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 164
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 164
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 165
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 165
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 166
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 168
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 168
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 168
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 169
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 169
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 170
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 170
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 172
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 172
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 172
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 172
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 173
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 173

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 173
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 174
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 174
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 175
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 175
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 176
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 185
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 185
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 185
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 185
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 185
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 186
4.6 Referenzliste 187
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 192
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 196
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 199
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 200
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 211
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 232

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen 16
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC auf Endpunktebene 28
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen 39
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Begleitende Antiepileptika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Mortalität: Gesamtüberleben 87
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Mortalität: Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: Epileptische Anfälle 89
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Epileptische Anfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit negativ-binomial Modell" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 92

Tabelle 4-21: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 93

Tabelle 4-22: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle nach Anfallstyp, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit negativ-binomial Modell" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 94

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 50% und ≥ 75%" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 96

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 96

Tabelle 4-25: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle ≥ 50% nach Anfallstyp" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 98

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Anzahl Tage ohne TSC-assoziierter Anfälle" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 99

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 100

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 102

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 103

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit anderer Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 105

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75%, 100%" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population. 106

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75%, 100%" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population - nur Patienten mit anderen Anfällen zu Baseline. 107

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt "Kombinierter Score für fokale Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 108

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität: Status epilepticus 110

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Status epilepticus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt "Status Epilepticus" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 111

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität: Verwendung von Notfallmedikation 112

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Verwendung von Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt "Verwendung von Notfallmedikation" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 113
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung 114
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 115
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung 116
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline - ordinale logistische Regression" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 117
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline - ANCOVA" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im Globalen Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung " aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 118
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Morbidität: Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung 120
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline - ordinale logistische Regression" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 121
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline - ANCOVA" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 122
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im Globalen Arzt-Eindruck der Veränderung " aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 122
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp 124
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 125

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre) 127

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE, 2−18 Jahre), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 128

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)..... 132

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy/QOLIE, Version 2, ab 19 Jahre) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE, Version 2, ab 19 Jahre, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 133

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) 136

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 137

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Achenbach Verhaltens-Checkliste 143

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Achenbach Verhaltens-Checkliste in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 144

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt "Achenbach kindliches Verhalten Checkliste, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 144

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt "Achenbach Verhalten Erwachsener Checkliste, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 147

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Soziale Kommunikation Fragebogen..... 150

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen zur sozialen Kommunikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt "Fragebogen zur sozialen Kommunikation (SCQ), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 151
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE) 153
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset)..... 154
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset). 155
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset). 157
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset)..... 159
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Endpunkte "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC " aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset). 160
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Endpunkte "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT " aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset). 161
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 165
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 166
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 166
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 167
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 167
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 170
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 170
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 171
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 171
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 173
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 174

Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC auf Endpunktebene 177
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 185
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1521 212
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1521 233

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 101

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 102

Abbildung 4-4: Flow-Chart für Patientenfluss gemäß CONSORT. 231

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptikum (*Anti-epileptic drug*)
ALP	Alkalische Phosphatase;
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*)
AST	Aspartat-Aminotransferase
CBD	Cannabidiol
CGIC	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (*Caregiver Global Impression of Change*)
CGICSD	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallshäufigkeit (*Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration*)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel (Test)
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CRF	Prüfbogen (*Case report form*)
C-SSRS	*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	*Epilepsy Study Committee*
FDA	*Food and Drug Administration*
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HR	Hazard Ratio
ICH	*International Council for Harmonization*
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*)
IQR	Interquartilsabstand (*Interquartile Range*)
ITT	*Intention to treat*
IVRS	*Interactive Voice Response System*
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	Kleinste-Quadrate Mittelwert (*Least-Squares Mean*)
LS-MWD	LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MHRA	*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, britische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
mTOR	*mammalian target of Rapamycin*
OLE	Open-Label-Verlängerungszeitraum
OR	Odds Ratio
PK	Pharmakokinetik
PT	Bevorzugte Bezeichnung (*Preferred Term*)
PU	Pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (*Quality of Life in Childhood Epilepsy*)
QOLIE	Lebensqualität in Epilepsie
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RRR	Reversiertes relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SE	Standardfehler (*Standard Error*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGIC	Globaler Patienten-Eindruck der Veränderung (*Subject Global Impression of Change*)
SGICSD	Globaler Patienten-Eindruck der Veränderung der Anfallshäufigkeit (*Subject Global Impression of Change in Seizure Duration*)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
THC	Δ9-Tetrahydrocannabinol
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*

TSC	Tuberöse Sklerose Komplex, auch: Tuberöse Sklerose
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Unterer Normwert (*Upper Limit of Normal*)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (*United States of America*)
Vineland-II	*Vineland Adaptive Behavior Scales*, Zweite Ausgabe
WHO	*World Health Organization*
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.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Indikation Tuberöse Sklerose (TSC)

Die Tuberöse Sklerose bzw. Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC), auch nach ihren Erstbeschreibern als Morbus Pringle-Bourneville benannt, ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung, die vor allem durch neurokutane Manifestation und gutartige Tumore charakterisiert ist. Es kann nahezu jedes Organsystem betroffen sein, besonders häufig jedoch Zentralnervensystem, Herz, und Haut.[1] Bei mehr als der Hälfte der betroffenen Pateinten treten epileptische Anfälle bereits vor dem dritten Lebensjahr auf.[2] Insgesamt rund 80% der Patienten in Deutschland haben eine medikamenten-refraktäre Epilepsie, obwohl die meisten Patienten mindestens zwei Antiepileptika einnehmen. Viele Patienten mit TSC haben kognitive Beeinträchtigungen [3], so dass rund 60% der Patienten im Erwachsenenalter einen rechtlichen Betreuer haben.[2] Früh einsetzende, unbehandelte oder refraktäre Krampfanfälle erhöhen das Risiko von schweren kognitiven Beeinträchtigungen, autistischen Störungen oder einer geistigen Beeinträchtigung.[4] Das Todesfall-Risiko ist bei allen Patienten mit Epilepsie generell deutlich erhöht: Spezifisch bei TSC trägt die Epilepsie entscheidend zu Mortalität (und Morbidität) bei.[1]

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. Cannabidiol übt seine antikonvulsive Wirkung nicht durch Wechselwirkungen mit Cannabinoidrezeptoren aus. Cannabidiol reduziert die neuronale Übererregbarkeit mittels der Modulation von intrazellulärem Kalzium über den G Protein gekoppelten Rezeptor 55 (GPR55) und der transienten Rezeptor Potential Kationenkanäle der Unterfamilie V1 (TRPV1) sowie der Modulation der Adenosin vermittelten Signalgebung durch Hemmung der intrazellulären Aufnahme von Adenosin über den equilibrativen Nucleosidtransporter 1 (ENT1).[5]

Hinweis: 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.

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser

Sklerose (TSC) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit aus randomisierten klinischen Studien 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".[6] Der Orphan Drug Status wurde am 17.01.2019 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/17/1959 für Epidyolex erteilt [7] und bei Zulassung bestätigt.[8]

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 von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC 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 Tuberöser Sklerose (TSC) ab 2 Jahren	A1: Patienten ohne Tuberöse Sklerose (TSC) und Patienten mit Tuberöser Sklerose (TSC) unter 2 Jahren
Indikation	E2: Tuberöse Sklerose (TSC)	A2: Keine Tuberöse Sklerose (TSC)
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: • Mortalität (z. B. medianes	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können

	Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Reduktion der Anfallshäufigkeit) • Lebensqualität (z. B. QOLCE) • 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
Studiendauer	E8: Keine Einschränkung	A8: -
Sprache	E9: Deutsch oder Englisch	A9: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E10: Publikation mit Zusatz-information	A10: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E11: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A11: 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.[9-11] 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 für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie GWEP1521 herangezogen.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie GWEP1521 erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität:
    - Epileptische Anfälle
    - Status epilepticus
    - Verwendung von Notfallmedikation
    - Epilepsiebedingte Hospitalisierung
    - Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung
    - Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung
    - Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
    - Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre)

  - Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)
  - Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
  - Achenbach Verhaltens-Checkliste
  - Fragebogen zur sozialen Kommunikation
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In der Studie GWEP1521 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 TSC-assoziierter Anfälle (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline; primärer Endpunkt)
  - Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % während der Behandlung im Vergleich zu Baseline

- Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle im Behandlungs- und Erhaltungszeitraum
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle
- Gesamt-Anfallshäufigkeit (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline)
- Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit um ≥ 25 %, ≥ 50 % oder ≥ 75 % während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
- Häufigkeit anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen) gegenüber Baseline
- Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
- Kombinierter Score für fokale Anfälle

Patientenrelevanz: Tuberöse Sklerose (Tuberous Sclerosis Complex/TSC) ist eine vererbliche Erkrankung, die sich durch die Bildung von multisystemischen Gewebewucherungen (Hamartomen) manifestiert. Darüber hinaus leidet der überwiegende Teil TSC-Patienten an häufigen epileptischen Anfällen verschiedener Formen, oftmals schon im frühkindlichen Alter. Die unvorhersehbaren, epilepsiebedingten Anfälle führen in der Folge, z. B. durch Stürze, häufig zu Verletzungen und erheblichen Beeinträchtigungen der Patienten. Somit stellt das Auftreten der Anfälle ein erhebliches Risiko für die Patienten dar, welches auch durch Angehörige und Betreuer vorwiegend als sehr belastend wahrgenommen wird.[12]

Daher ist eine Kontrolle und Reduktion der epilepsiebedingten Anfälle ein zentrales Therapieziel bei TSC. In sehr ähnlichen Anwendungsgebieten, wie dem Dravet-Syndrom oder dem Lennox-Gastaut-Syndrom, wurde durch den G-BA anerkannt, dass „Anfallshäufigkeit, Anfallstyp und Schweregrad“ ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt ist.[9, 10, 13-15] Da auch bei TSC die epilepsiebedingten Folgen und Auswirkungen auf die Patienten vergleichbar sind, ist der Morbiditätsendpunkt „Epileptische Anfälle“ für die hier vorliegende Indikation ebenfalls als patientenrelevant einzustufen.

Morbidität: Status epilepticus

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

Patientenrelevanz: Von „Status epilepticus“ spricht man, wenn bilateral eine tonisch-klonische Symptomatik länger als 5 Minuten anhält. Bei fokalen Anfällen mit und ohne Bewusstseinsstörung oder bei Absencen spricht man ab einer anhaltenden Anfallsdauer von

10 Minuten von einem Status epilepticus.[16] Ein solcher Status epilepticus stellt eine extreme Belastung dar und kann ein lebensbedrohliches Ereignis sein. Daher ist der Endpunkt „Status epilepticus“ – wie auch der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ – als patientenrelevanter Morbiditäts-Endpunkt bei tuberöser Sklerose einzustufen.

Morbidität: Verwendung von Notfallmedikation

Operationalisierung: Während der gesamten Studie wurde bei Visiten und Sicherheitstelefonaten erfasst, an wie vielen Tagen seit der letzten Visite Notfallmedikamente verwendet wurden. Zur Standardisierung wurde die Anzahl der Tage, an denen eine Notfallmedikation erfolgte, summiert und anschließend der Durchschnitt pro 28 Tage errechnet. Dies geschah sowohl für den Behandlungszeitraum, als auch Baseline.

Die Veränderung der durchschnittlichen Häufigkeit der Notfallmedikation im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline wurde mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung der Altersgruppen analysiert.

Patientenrelevanz: In der Indikation der tuberösen Sklerose bezieht sich die Verwendung von Notfallmedikamenten in aller Regel auf die Linderung epilepsiebedingter Anfälle, insbesondere bei lang anhaltenden Anfällen (siehe auch vorhergehenden Abschnitt zum Morbiditätsendpunkt „Status epilepticus“).

Da die Notfallmedikation während eines Anfalls erfolgt, stellt bereits die Verabreichung des Medikaments aufgrund der unkontrollierbaren Krämpfe und Bewegungsmuster der Patienten je nach Applikationsform (üblicherweise nasal, rektal, oral oder intravenös) ein erhebliches Risiko- und Verletzungspotential für Patienten und Verabreichende dar.[17] Auch ein Unterlassen der Medikation führt aufgrund anhaltender Anfälle zu deutlich erhöhten Verletzungsrisiken bis hin zum Tod.[18]

Der Morbiditätsendpunkt „Verwendung von Notfallmedikation“ hat unmittelbare Auswirkungen auf die Gesundheit und das Überleben der Patienten und ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung

Operationalisierung: Die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte, die nach Einschätzung des Prüfarztes auf Epilepsie zurückzuführen waren, wurden bei jeder Visite ab Tag −28 im Prüfbogen des Patienten und durch den Prozess der Berichterstattung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst und mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test ausgewertet.

Patientenrelevanz: Epilepsiebedingte Hospitalisierungen erfolgen in aller Regel, wenn eine ernstzunehmende Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten vorliegt oder anzunehmen ist. Da Hospitalisierungen selbst ungeachtet der Gründe dafür immer eine Belastung der Patienten darstellen und darüber hinaus oftmals auch eine ernstzunehmende gesundheitliche Beeinträchtigung der Patienten widerspiegeln, ist der Morbiditätsendpunkt „Epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ direkt patientenrelevant.[19]

Morbidität: Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung

Operationalisierung: Die Betreuungsperson bzw. der Patient selbst, 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 Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im globalen Patient-/Betreuer-Eindruck.

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten. Für Kinder mit schweren Behinderungen stellt dabei die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar.

In den ähnlich gelagerten Epilepsie-Indikationen Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom hat der G-BA den globalen Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung als patientenrelevant anerkannt.[9, 10]

Morbidität: Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung

Operationalisierung: Der behandelnde Arzt 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 Arzt-Eindruck der Veränderung am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im globalen Arzt-Eindruck.

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Arzt-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten. Für Kinder mit schweren Behinderungen stellt dabei die Bewertung des Arzt-Eindrucks zusätzliche zum Betreuer-

Eindruck eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar.

Der globale Arzt-Eindruck der Veränderung leistet eine fachlich fundierte Beurteilung des Gesundheitszustandes der Patienten und ist somit als patientenrelevant einzustufen.

Morbidität: Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp

Operationalisierung: Die Betreuungsperson bzw. der Patient selbst schätzte die globale Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline in 3 Kategorien ein (Verkürzung der Anfallsdauer, Verlängerung der Anfallsdauer, keine Veränderung der Anfallsdauer). Dargestellt wird der globale Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp am Therapieende.

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten. Für Kinder mit schweren Behinderungen stellt dabei die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre)

Operationalisierung: Der Fragebogen „Quality of Life in Childhood Epilepsy“ (QOLCE) wurde eigens entwickelt und validiert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre 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.[20]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie der tuberösen Sklerose, die unter anderem durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items des Fragebogens QOLCE bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie gut ab. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie und wurde in TSC validiert.[21] In den ähnlich gelagerten Epilepsie-Indikationen Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom wurden die Reliabilität und Validität des Fragebogens für die Nutzenbewertung anerkannt. [9, 10, 13-15]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)

Operationalisierung: Der Fragebogen „Quality of Life in Epilepsy version 2“ (QOLIE-31-P) wurde für erwachsene Epilepsie-Patienten ab 19 Jahren entwickelt und validiert und wird häufig eingesetzt.[22] 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.[23]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie der tuberösen Sklerose, die unter anderem durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items des Fragebogens QOLIE-31-P bilden die Aspekte der Lebensqualität von Erwachsenen mit Epilepsie gut ab. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie [22] und wurde in TSC validiert.[21] Der G-BA hat in der ähnlich gelagerten Epilepsie-Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom den Fragebogen QOLIE-31-P als patientenrelevant anerkannt.[14]

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.[24]

Patientenrelevanz: Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die bei tuberöser Sklerose 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. Der G-BA hat die Vineland-II-Skalen für ähnlich gelagerte Epilepsie-Indikationen anerkannt.[9, 10, 13-15]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Achenbach Verhaltens-Checkliste

Operationalisierung: Die Achenbach Verhaltens-Checkliste wurde nach Altersgruppen (1 – 5 Jahre, 6 – 18 Jahre, 18 – 59 Jahre) von Patienten bzw. deren Betreuern erfasst, wenn internalisierendes Verhalten (wie Depression und Angst), externalisierendes Verhalten (wie

Aggression), Stress, obsessiv-zwanghaftes Verhalten oder träges kognitives Tempo festgestellt wurden. Aussagen über das Verhalten des Patienten wurden auf einer Likert-Skala aufgezeichnet: 0 = Nicht wahr, 1 = Etwas oder manchmal wahr, 2 = Sehr wahr oder oft wahr. Die Patienten wurde dazu an Tag 1 sowie am Ende der Behandlung befragt und die Veränderung gegenüber der Baselineperiode mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. Dabei wurden die Altersgruppen und Ausgangswerte als Kovariaten und die Behandlungsgruppe als fester Faktor angenommen.

Patientenrelevanz: Die Achenbach Verhaltens-Checkliste erfasst Verhaltensauffälligkeiten und Entwicklungsstörungen, die bei tuberöser Sklerose relevant sind.[25] Die Checkliste ist ein etabliertes Instrument und zeichnet sich durch ihren multiaxialen Ansatz aus, der auf der Befragung von Eltern, Lehrern und den Patienten beruht sowie kognitive und physische Tests beinhaltet.[26] Da sie Verhalten, Entwicklung und Lebensqualität der Patienten erfasst, ist die Achenbach Verhaltens-Checkliste im Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen zur sozialen Kommunikation

Operationalisierung: Der Fragebogen zur sozialen Kommunikation (Social Communication Questionnaire/SCQ) wurde von den Betreuern aller Patienten über 4 Jahre mit einem geistigen Alter von mindestens 2 Jahren ausgefüllt. Der Fragebogen bewertet die Bereiche gegenseitige soziale Interaktion, Kommunikation und eingeschränkte, sich wiederholende und stereotype Verhaltensmuster. Die Skala bewertet das Verhalten anhand von 40 Fragen, die jeweils mit Ja oder Nein zu beantworten sind, jeweils bezogen auf den Zeitraum der letzten drei Monate. Aus den Angaben werden Scores in drei Domänen (wechselseitige soziale Interaktion, Kommunikation und stereotype Verhaltensmuster) sowie ein Gesamtscore ermittelt.

Patientenrelevanz: Der Fragebogen zur sozialen Kommunikation bewertet und erfasst Aspekte zur sozialen Entwicklung und Verhaltensmustern, die bei Patienten mit tuberöser Sklerose durch deren Begleiterscheinungen, wie Epilepsie, direkt beeinträchtigt sein können. Der Fragebogen ist dabei ein zuverlässiges Mittel, um Verhaltensauffälligkeiten und Störungen im Kindesalter bei tuberöser Sklerose zu erkennen. Somit ist dieser Endpunkt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität als patientenrelevant einzustufen.[27]

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

- Jegliche UE

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

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 19.1. 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 oder sich verschlimmerten. 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.[11]

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Epidyolex ist seit dem 16.04.2021 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 GWEP1521 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und sind damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten herangezogen, die gemäß Fachinformation behandelt wurden.

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 GWEP1521 wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die patientenrelevanten Endpunkte auf Basis patientenberichteter Endpunkte (QOLCIE, QOLIE, Vineland-II, Achenbach und der Fragebogen zur sozialen

Kommunikation) wurde als hoch eingeschätzt, da nicht alle Patienten der ITT Population in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

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: 16.03.2021), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 16.03.2021) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 16.03.2021) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

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

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	**Effektschätzer (95-%-KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Epidyolex (25 mg/kg/Tag) 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 Gesamt-Anfallshäufigkeit	Behandlungszeitraum *Reduktion um ≥ 50 %* RR = 1,61 (95-%-KI: 0,96; 2,79) 35 % vs. 21 % p = 0,0655 *Reduktion um ≥ 75 %* RR = 12,07 (95-%-KI: 1,61; 90,44) 16 % vs. 1 % p = 0,0015 Erhaltungszeitraum *Reduktion um ≥ 50 %* RR = 1,67 (95-%-KI: 1,02; 2,75) 39 % vs. 24 % p = 0,0418 *Reduktion um ≥ 75 %* RR = 2,99 (95-%-KI: 1,14; 7,85) 20 % vs. 7 % p = 0,0175	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle	Behandlungszeitraum *Reduktion um ≥ 50 %* RR = 1,61 (95-%-KI: 0,96; 2,69) 36 % vs. 22 % p = 0,0692 *Reduktion um ≥ 75 %* RR = 25,33 (95-%-KI: 1,53; 420,24) 16 % vs. 0 % p = 0,0003 Erhaltungszeitraum	

	Reduktion um ≥ 50 % RR = 1,77 (95-%-KI: 1,06; 2,94) 39 % vs. 22 % p = 0,0270 *Reduktion um ≥ 75 %* RR = 3,74 (95-%-KI: 1,30; 10,79) 20 % vs. 5 % p = 0,0075	
Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle	Behandlungszeitraum HR = 0,51 (95-%-KI: 0,35; 0,73) 43 Tage vs. 32 Tage p = 0,0002 Erhaltungszeitraum HR = 0,61 (95-%-KI: 0,42; 0,90) 50 Tage vs. 37 Tage p = 0,0116	
Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle	Behandlungszeitraum SMD = 0,48 (95-%-KI: 0,16; 0,81) p = 0,0034 Erhaltungszeitraum SMD = 0,51 (95-%-KI: 0,18; 0,84) p = 0,0023	
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	Behandlungszeitraum *Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline* Verhältnis prozentuale Reduktion = −56 % (95-%-KI: −297 %; 39 %) p = 0,3470 Erhaltungszeitraum *Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline* Verhältnis prozentuale Reduktion = Nicht berechenbar	

Kombinierter Score für fokale Anfälle	Behandlungszeitraum *Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline* Verhältnis prozentuale Reduktion = 28 % (95-%-KI: 8 %; 44 %) p = 0,0080 Erhaltungszeitraum *Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline* Verhältnis prozentuale Reduktion = 35 % (95-%-KI: 14 %; 52 %) p = 0,0034	
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	Behandlungszeitraum RR = 7,09 (95-%-KI: 0,37; 134,98) 4 % vs. 0 % p = 0,0809	Kein Zusatznutzen belegt
Verwendung von Notfallmedikation	Behandlungszeitraum SMD = 0,47 (95-%-KI: -0,19; 1,14) p = 0,1607	Kein Zusatznutzen belegt
Status epilepticus	Behandlungszeitraum RR = 0,78 (95-%-KI: 0,25; 2,44) 7 % vs. 9 % p = 0,5636 Erhaltungszeitraum RR = 0,47 (95-%-KI: 0,09; 2,46) 3 % vs. 7 % p = 0,2677	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck	Studienzeitraum Änderung zu Baseline SMD = −0,37 (95-%-KI: −0,70; −0,04) p = 0,0265 Verbesserung im Eindruck RR = 1,74 (95-%-KI: 1,26; 2,39) 69 % vs. 40 % p = 0,0004	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Globaler Arzt-Eindruck	Studienzeitraum Änderung zu Baseline SMD = −0,48 (95-%-KI: −0,81; −0,15) p = 0,0040	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich

	Verbesserung im Eindruck RR = 1,68 (95-%-KI: 1,18; 2,40) 60 % vs. 36 % p = 0,0033	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
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)	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
Achenbach Verhaltens-Checkliste	Therapieende (Kinder) - Emotionale Reaktivität - Ängstlich/Depressiv	Kein Zusatznutzen belegt

	- Körperliche Beschwerden - Sozialer Rückzug - Aufmerksamkeitsprobleme - Aggressives Verhalten - Andere Probleme - Schlafprobleme - Internalisierte Auffälligkeiten - Externalisierte Auffälligkeiten - Andere Auffälligkeiten - Gesamtauffälligkeit Therapieende (Erwachsene) - Ängstlich/Depressiv - Rückzug - Körperliche Beschwerden - Aggressives Verhalten - Regelverletzendes Verhalten - Aufdringlich - Denk- und repetitive Probleme - Aufmerksamkeitsprobleme - Andere Probleme - Internalisierende Probleme - Externalisierende Probleme - Andere Probleme - Gesamtauffälligkeit - Kritische Elemente - Freunde-Skala	
Fragebogen zur sozialen Kommunikation	Therapieende - Wechselseitige soziale Interaktion - Kommunikation - Stereotype Verhaltensmuster - Gesamtscore	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
UE	Studienzeitraum RR = 1,02 (95-%-KI: 0,92; 1,13) 93 % vs. 95 %	-
Schwere UE	Studienzeitraum RR = 7,07 (95-%-KI: 0,90; 55,73) 9 % vs. 1 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	Studienzeitraum RR = 8,22 (95-%-KI: 1,96; 34,45) 21 % vs. 3 %	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich

UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum RR = 4,04 (95-%-KI: 0,90; 18,20) 11 % vs. 3 %	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 Gesamtanfallshäufigkeit, der TSC-assoziierten Anfälle, anderer Anfälle, des Status epilepticus und des globalen Patienten-/Betreuer-Eindrucks sowie des Arzt-Eindrucks bewertet.

In der Morbidität zeigt sich in den zentralen Endpunkten, Gesamtanfallshäufigkeit und Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 75 % ein deutlicher, signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einem RR in der Behandlungsphase von 12,07 (95-%-KI [1,61; 90,44]) bzw. 25,33 (95-%-KI [1,53; 420,24]). Auch in der Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle zeigt sich der deutliche, signifikante Effekt im Hazard Ratio (HR = 0,51 (95-%-KI [0,35; 0,73]). Für den kombinierten Score für fokale Anfälle ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline für Epidyolex (p = 0,0080). Weitere numerische Vorteile zeigen sich zudem in der Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle. Insgesamt ergibt sich damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunktkomplex epileptische Anfälle.

Für die Endpunkte Status epilepticus, Verwendung von Notfallmedikation und epilepsiebedingte Hospitalisierung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist hier kein Zusatznutzen belegt.

Im globalen Patienten-/Betreuer- und auch im Arzt-Eindruck der Verbesserung zeigen sich für den gesamten Studienzeitraum signifikante und relevante Vorteile zugunsten von Epidyolex mit relativen Risiken von 1,74 (95-%-KI [1,26; 2,39]) und 1,68 (95-%-KI [1,18; 2,40]) und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der drei explizit für die Epilepsie entwickelten und validierten Fragebögen QOLCE, QOLIE-31-P und Vineland-II, sowie mittels Achenbach Verhaltens-Checkliste und dem Fragebogen zur sozialen Kommunikation erhoben. In keiner Domäne wurde ein Vorteil oder Nachteil von Epidyolex gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

In der Studie GWEP1521 war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrades unter Epidyolex im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant anders. Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 93,3 % mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 94,7 %. Das RR beträgt 1,02 (95-%-KI: [0,92; 1,13]). Statistisch signifikante Nachteile zu Ungunsten von Epidyolex zeigten sich in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit einem RR von 2,02 (95-%-KI: [1,06; 3,85]) sowie der SOC „A. Untersuchungen“ mit einem RR von 2,77 (95-%-KI: 1,50; 5,12]). Bei einzelnen UE nach PT ergaben sich signifikante Nachteile zu Ungunsten von Epidyolex. Dabei handelt es sich um erhöhte Alaninaminotransferase-Werte (12,0 % mit Epidyolex gegenüber 0,0 % mit Placebo, RR = 19,25; 95-%-KI: [1,14; 324,93]), erhöhte Aspartat-aminotransferase-Werte (10,7 % gegenüber 0,0 %, RR = 17,22; 95-%-KI: [1,01; 293,18]), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte (16,0 % gegenüber 0,0 %, RR = 25,33; 95-%-KI: [1,53; 420,24]) und Fieber (18,7 % gegenüber 7,9 %, RR = 2,51; 95-%-KI: [1,05; 5,99]).

Schwere UE ereigneten sich bei 9,3 % der Patienten mit Epidyolex und 1,3 % der Patienten mit Placebo. Das RR beträgt 7,07 (95-%-KI: [0,90; 55,73]) und zeigt damit keinen signifikanten Unterschied, da das 95-%-Konfidenzintervall des RR den Wert 1 überstreicht. Auf SOC- und PT-Ebene traten keine schweren UE bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Schwerwiegende UE wurden bei 21,3 % der mit Epidyolex behandelten Patienten und 2,6 % der Patienten mit Placebo verzeichnet. Damit war der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE unter Epidyolex signifikant höher als in der Placebogruppe mit einem RR von 8,22 (95-%-KI: [1,96; 34,45]). Schwerwiegende UE traten nur in der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auf, bei 5,3 % der Patienten mit Epidyolex gegenüber 1,3 % in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einem RR von 4,05 (95-%-KI: [0,47; 35,11]). In den PTs traten keine SUE bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten (10,7 % mit Epidyolex gegenüber 2,6 % mit Placebo). Das RR beträgt 4,04 (95-%-KI: [0,90; 18,20]); der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit statistisch nicht signifikant. Bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, führte am häufigsten ein UE in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zum Therapieabbruch, bei vier Patienten (5,3 %), mit Placebo betraf dies keinen Patienten mit einem RR = 9,12 (95-%-KI: [0,50; 166,47]). Drei Patienten (4,0 %) brachen die Epidyolex-Behandlung aufgrund eines UE der SOC „Untersuchungen“ ab, mit Placebo betraf dies wiederum keinen Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant. Weitere

UE, die zum Behandlungsabbruch führten, waren auf SOC-Ebene jeweils Einzelfälle (ein Patient in der Epidyolex- und/oder Placebogruppe). Das einzige Einzel-UE, das bei mehr als einem Patienten zum Therapieabbruch führte, war das UE „Ausschlag“ bei zwei Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich keine.

Insgesamt zeigt sich ein überschaubares Sicherheitsprofil, in dem sich in den Hauptkategorien der UE außer bei den SUE keine signifikanten Unterschiede zeigten. Eine detaillierte Analyse der SUEs zeigte keine spezifischen Risiken, sondern viele einzelne Ereignisse, einzelne Patienten betrafen wie virale Gastroenteritis (n=2), Erbrechen (n=2), erhöhter Leberwert ALT (n=2) oder erhöhter Leberwert AST (n=2). Nur die Hälfte der 16 SUEs konnte auf die Behandlung zurückgeführt werden. Dabei ist hervorzuheben, dass man hier eine zusätzliche Therapie in Kombination mit einer unterliegenden Basistherapie gegen die unterliegende Basistherapie vergleicht. Relevante Nachteile in den UE zeigten sich in der SOC Untersuchungen und dort in einzelnen PTs. Hierbei handelt es sich um Laborwertänderungen, bei denen die Patientenrelevanz für jegliche Schweregrade nicht klar ist. Relevante Nachteile auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich damit in keiner Kategorie.

Gesamtschau

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC) ergaben sich insgesamt fast ausschließlich signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex im Vergleich zur Kontrollgruppe. Epidyolex zeigte einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Reduktion der Anfallshäufigkeit bei hoch refraktären, schwer beeinträchtigten Patienten. Der Zusatznutzen besteht hierbei nicht nur für TSC-assoziierte Anfälle, sondern für eine Vielzahl von Operationalisierungen der Anfallslast.

In der Gesamtschau ergibt sich damit auf Basis einer qualitativ hochwertigen RCT der Evidenzstufe 1b für Epidyolex insbesondere auf Basis des beträchtlichen Zusatznutzens in der Endpunktdimension epileptischer Anfälle ein beträchtlicher Zusatznutzen. Die Nebenwirkungen stellen die Vorteile nicht infrage.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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 Tuberöse Sklerose (TSC)

Die Tuberöse Sklerose bzw. Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC), auch nach ihren Erstbeschreibern als Morbus Pringle-Bourneville benannt, ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung, die vor allem durch neurokutane Manifestation und gutartige Tumore charakterisiert ist. Es kann nahezu jedes Organsystem betroffen sein, besonders häufig jedoch Zentralnervensystem, Herz, und Haut.[1] Bei mehr als der Hälfte der betroffenen Pateinten treten epileptische Anfälle bereits vor dem dritten Lebensjahr auf.[2] Insgesamt rund 80% der Patienten in Deutschland haben eine medikamenten-refraktäre Epilepsie, obwohl die meisten Patienten mindestens zwei Antiepileptika einnehmen. Viele Patienten mit TSC haben kognitive Beeinträchtigungen [3], so dass rund 60 % der Patienten im Erwachsenenalter einen rechtlichen Betreuer haben.[2] Früh einsetzende, unbehandelte oder refraktäre Krampfanfälle erhöhen das Risiko von schweren kognitiven Beeinträchtigungen, autistischen Störungen oder einer geistigen Beeinträchtigung.[4] Das Todesfall-Risiko ist bei allen Patienten mit Epilepsie generell deutlich erhöht: spezifisch bei TSC trägt die Epilepsie entscheiden zu Mortalität (und Morbidität) bei.[1]

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. Cannabidiol übt seine antikonvulsive Wirkung nicht durch Wechselwirkungen mit Cannabinoidrezeptoren aus. Cannabidiol reduziert die neuronale Übererregbarkeit mittels der Modulation von intrazellulärem Kalzium über den G Protein gekoppelten Rezeptor 55 (GPR55) und der transienten Rezeptor Potential Kationenkanäle der Unterfamilie V1 (TRPV1) sowie der Modulation der Adenosin vermittelten Signalgebung durch Hemmung der intrazellulären Aufnahme von Adenosin über den equilibrativen Nucleosidtransporter 1 (ENT1).[5]

Hinweis: 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.

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit aus randomisierten klinischen Studien 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“.[6] Der Orphan Drug Status wurde am 17.01.2019 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/17/1959 für Epidyolex erteilt [7] und bei Zulassung bestätigt.[8]

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 zur Behandlung von Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) .[5]

Intervention

Die für die Nutzenbewertung relevante Therapie ist Epidyolex, 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 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 GWEP1521 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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

Kriterium	**Einschlussgrund**	**Ausschlussgrund**
Population	E1: Patienten mit Tuberöser Sklerose (TSC) ab 2 Jahren	A1: Patienten ohne Tuberöse Sklerose (TSC) und Patienten mit Tuberöser Sklerose (TSC) unter 2 Jahren
Indikation	E2: Tuberöse Sklerose (TSC)	A2: Keine Tuberöse Sklerose (TSC)
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Reduktion der Anfallshäufigkeit) • Lebensqualität (z. B. QOLCE) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE))	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Epidyolex (Cannabidiol)	A4: Kein Epidyolex (Cannabidiol)
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z. B. Reviews).
Studiendesign	E7: RCT	A7: keine RCT
Studiendauer	E8: Keine Einschränkung	A8: -

Sprache	E9: Deutsch oder Englisch	A9: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E10: Publikation mit Zusatz-information	A10: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E11: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A11: 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) 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 16.03.2021. Gesucht wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche Ovid, sowie in der Cochrane-Library.

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

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet.[28] Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf, sondern es wurden abschließend die Studien der Kategorie „Trials“ selektiert. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen, aber Einschränkungen hinsichtlich der Sprache (Englisch und Deutsch) 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/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu), in den Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und zusätzlich im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde am 16.03.2021 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen von Arzneimitteln sind in den Anlagen I-XII der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) aufgeführt. Folgende Anlagen wurden nicht betrachtet, da sie keine Beschlüsse zu patientenrelevantem Nutzen von Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Therapieverfahren enthalten:

- Anlage I: Diese Anlage enthält eine Übersicht. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage II: In dieser Anlage sind Lifestyle-Arzneimittel gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage III: In dieser Anlage sind diverse Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage IX: In dieser Anlage ist das Verfahren zur Bildung von Festbetragsgruppen gelistet. Es besteht keine Relevanz für die Fragestellung.
- Anlage X: In dieser Anlage sind Aktualisierungen von Vergleichsgrößen für die Berechnung von Festbeträgen gelistet.
- Anlage XI: Die Anlage zum Zweitmeinungsverfahren ist seit dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) am 01.01.2011 nicht mehr gültig.

Die folgenden verbliebenen Anlagen der AM-RL wurden bezüglich ihrer Relevanz von der G-BA Homepage (www.g-ba.de) am 16.03.2021 heruntergeladen und auf Beschlüsse zu den in der relevanten Indikation zugelassenen Arzneimitteln (s. Kriterium 1) bzw. nicht-medikamentösen Verfahren (s. Kriterium 2) überprüft.

- Anlage IV: In dieser Anlage sind Therapiehinweise gelistet.
- Anlage V: In dieser Anlage sind verordnungsfähige Medizinprodukte gelistet.
- Anlage VI: In dieser Anlage sind Medikamente für den Off-Label-Use gelistet.
- Anlage VII: In dieser Anlage ist die Austauschbarkeit von Darreichungsformen innerhalb von Wirkstoffen gelistet.
- Anlage VIII: In dieser Anlage sind Hinweise zu Analogpräparaten gelistet.
- Anlage XII: In dieser Anlage sind die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gelistet.

Darüber hinaus wurde am 16.03.2021 eine Handrecherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) mit den Begriffen „Tuberöse Sklerose“, „Tuberöse-Sklerose-Komplex“ bzw. „TSC” durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse

relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Ergaben sich bei den Bewertungen der beiden Reviewer Unterschiede, so wurden diese Diskrepanzen durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für jede eingeschlossene Studie beurteilt und dabei wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben von G-BA und IQWiG systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen Studienberichten und sofern vorhanden aus Publikationen. Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst (Anhang 4-F).

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

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

Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

GWEP1521

Die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden in der Studie GWEP1521 erhoben und berichtet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Alter (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum; Anzahl und prozentualer Anteil in den Altersgruppen 1 – 6 Jahre, 7 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre, 18 – 65 Jahre)
- Geschlecht (Anzahl und prozentualer Anteil weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl und prozentualer Anteil weiß/kaukasisch, schwarz/afroamerikanisch, amerikanische(r) oder alaskische(r) Ureinwohner(in), asiatisch, andere)
- Land (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten in Australien, den Niederlanden, Polen, Spanien, dem UK und den USA)
- Region (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten in den USA und dem Rest der Welt)
- Körpergewicht (zu Baseline) in kg (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
- Körpergröße (zu Baseline) in cm (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
- Body Mass Index (zu Baseline) in kg/m² (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
- Anfallsgruppe und -typen (Anzahl und prozentualer Anteil an TSC-assoziierten Anfällen [Atonisch, Klonisch, Tonisch, Tonisch-klonisch, Typ-1 Fokal-motorisch, Typ-2 Fokal, Typ-3 Fokal] und anderen Anfällen [Absencen, Infantile oder epileptische Spasmen, Myoklonisch, Partiell (Fokal-)sensorisch])

- Anzahl begleitender Antiepileptika, die nicht mehr eingenommen werden (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
- Anzahl begleitender Antiepileptika, die aktuell eingenommen werden (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
- Anzahl TSC-assoziierter Anfälle während der Baselineperiode (Mittelwert pro 28 Tage, Median, Interquartilsabstand [Interquartile Range/IQR])
- Anzahl Gesamtheit der Anfälle während der Baselineperiode (Mittelwert pro 28 Tage, Median, Interquartilsabstand [Interquartile Range/IQR])
- Abbruch der Einnahme der Studienmedikation (Anzahl und prozentualer Anteil Aufgrund von UEs, Entzug der Einverständniserklärung, andere Gründe)
- Behandlungsdauer (Median, Interquartilsabstand [Interquartile Range/IQR], Minimum, Maximum)
- Beobachtungsdauer (Median, Interquartilsabstand [Interquartile Range/IQR], Minimum, Maximum)
- Relevante Protokollverletzungen (Anzahl und prozentualer Anteil)

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie GWEP1521 erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität:
    - Epileptische Anfälle
        - Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline; primärer Endpunkt)
        - Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
        - Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle im Behandlungs- und Erhaltungszeitraum
        - Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle
        - Gesamt-Anfallshäufigkeit (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline)

- Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit um ≥ 25%, ≥ 50% oder ≥ 75% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
- Häufigkeit anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen) gegenüber Baseline
- Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
- Kombinierter Score für fokale Anfälle

- Status epilepticus
- Verwendung von Notfallmedikation
- Epilepsiebedingte Hospitalisierung
- Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung
- Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung
- Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre)
  - Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)
  - Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
  - Achenbach Verhaltens-Checkliste
  - Fragebogen zur sozialen Kommunikation
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Jegliche UE
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Schwere UE
  - UE, die zum Therapieabbruch führten

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

Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In der Studie GWEP1521 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 TSC-assoziierter Anfälle (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline; primärer Endpunkt)
- Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
- Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle im Behandlungs- und Erhaltungszeitraum
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle
- Gesamt-Anfallshäufigkeit (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline)
- Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit um ≥ 25%, ≥ 50% oder ≥ 75% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline

- Häufigkeit anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen) gegenüber Baseline
- Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
- Kombinierter Score für fokale Anfälle

Patientenrelevanz: Tuberöse Sklerose (Tuberous Sclerosis Complex/TSC) ist eine Erbkrankheit, die sich durch die Bildung von multisystemischen Gewebewucherungen (Hamartomen) manifestiert. Darüber hinaus leidet der überwiegende Teil TSC-Patienten an häufigen epileptischen Anfällen verschiedener Formen, oftmals schon im frühkindlichen Alter. Die unvorhersehbaren, epilepsiebedingten Anfälle führen in der Folge, z. B. durch Stürze, häufig zu Verletzungen und erheblichen Beeinträchtigungen der Patienten. Somit stellt das Auftreten der Anfälle ein erhebliches Risiko für die Patienten dar, welches auch durch Angehörige und Betreuer vorwiegend als sehr belastend wahrgenommen wird.[12]

Daher ist eine Kontrolle und Reduktion der epilepsiebedingten Anfälle ein zentrales Therapieziel bei TSC. In sehr ähnlichen Anwendungsgebieten, wie dem Dravet-Syndrom oder dem Lennox-Gastaut-Syndrom, wurde durch den G-BA anerkannt, dass „Anfallshäufigkeit, Anfallstyp und Schweregrad“ ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt ist.[9, 10, 13-15] Da auch bei TSC die epilepsiebedingten Folgen und Auswirkungen auf die Patienten vergleichbar sind, ist der Morbiditätsendpunkt „Epileptische Anfälle“ für die hier vorliegende Indikation ebenfalls als patientenrelevant einzustufen.

Morbidität: Status epilepticus

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

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

Morbidität: Verwendung von Notfallmedikation

Operationalisierung: Während der gesamten Studie wurde bei Visiten und Sicherheitstelefonaten erfasst, an wie vielen Tagen seit der letzten Visite Notfallmedikamente verwendet wurden. Zur Standardisierung wurde die Anzahl der Tage, an denen eine Notfallmedikation erfolgte, summiert und anschließend der Durchschnitt pro 28 Tage errechnet. Dies geschah sowohl für den Behandlungszeitraum, als auch Baseline.

Die Veränderung der durchschnittlichen Häufigkeit der Notfallmedikation im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline wurde mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung der Altersgruppen analysiert.

Patientenrelevanz: In der Indikation der tuberösen Sklerose bezieht sich die Verwendung von Notfallmedikamenten in aller Regel auf die Linderung epilepsiebedingter Anfälle, insbesondere bei lang anhaltenden Anfällen (siehe auch vorhergehenden Abschnitt zum Morbiditätsendpunkt „Status epilepticus“).

Da die Notfallmedikation während eines Anfalls erfolgt, stellt bereits die Verabreichung des Medikaments aufgrund der unkontrollierbaren Krämpfe und Bewegungsmuster der Patienten je nach Applikationsform (üblicherweise nasal, rektal, oral oder intravenös) ein erhebliches Risiko- und Verletzungspotential für Patienten und Verabreichende dar.[17] Auch ein Unterlassen der Medikation führt aufgrund anhaltender Anfälle zu deutlich erhöhten Verletzungsrisiken bis hin zum Tod.[18]

Der Morbiditätsendpunkt „Verwendung von Notfallmedikation“ hat unmittelbare Auswirkungen auf die Gesundheit und das Überleben der Patienten und ist daher als patientenrelevant einzustufen.

Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung

Operationalisierung: Die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte, die nach Einschätzung des Prüfarztes auf Epilepsie zurückzuführen waren, wurden bei jeder Visite ab Tag −28 im Prüfbogen des Patienten und durch den Prozess der Berichterstattung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst und mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test ausgewertet.

Patientenrelevanz: Epilepsiebedingte Hospitalisierungen erfolgen in aller Regel, wenn eine ernstzunehmende Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten vorliegt oder anzunehmen ist. Da Hospitalisierungen selbst ungeachtet der Gründe dafür immer eine Belastung der Patienten darstellen und darüber hinaus oftmals auch eine ernstzunehmende gesundheitliche Beeinträchtigung der Patienten widerspiegeln, ist der Morbiditätsendpunkt „Epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ direkt patientenrelevant.[19]

Morbidität: Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung

Operationalisierung: Die Betreuungsperson bzw. der Patient selbst, 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 Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im globalen Patient-/Betreuer-Eindruck.

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten. Für Kinder mit schweren Behinderungen stellt dabei die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar.

In den ähnlich gelagerten Epilepsie-Indikationen Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom hat der G-BA den globalen Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung als patientenrelevant anerkannt.[9, 10, 14, 15]

Morbidität: Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung

Operationalisierung: Der behandelnde Arzt 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 Arzt-Eindruck der Veränderung am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im globalen Arzt-Eindruck.

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Arzt-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten. Für Kinder mit schweren Behinderungen stellt dabei die Bewertung des Arzt-Eindrucks zusätzliche zum Betreuer-Eindruck eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar.

Der globale Arzt-Eindruck der Veränderung leistet eine fachlich fundierte Beurteilung des Gesundheitszustandes der Patienten und ist somit als patientenrelevant einzustufen.

Morbidität: Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp

Operationalisierung: Die Betreuungsperson bzw. der Patient selbst schätzte die globale Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline in 3 Kategorien ein (Verkürzung der Anfallsdauer, Verlängerung der Anfallsdauer, keine Veränderung der Anfallsdauer). Dargestellt wird der globale Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp am Therapieende.

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität" zu erachten. Für Kinder mit schweren Behinderungen stellt dabei die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre)

Operationalisierung: Der Fragebogen „Quality of Life in Childhood Epilepsy" (QOLCE) wurde eigens entwickelt und validiert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre 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.[20]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie der tuberösen Sklerose, die unter anderem durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items des Fragebogens QOLCE bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie gut ab. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie und wurde in TSC validiert.[21] In den ähnlich gelagerten Epilepsie-Indikationen Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom wurden die Reliabilität und Validität des Fragebogens für die Nutzenbewertung anerkannt.[9, 10, 13-15]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)

Operationalisierung: Der Fragebogen „Quality of Life in Epilepsy version 2" (QOLIE-31-P) wurde für erwachsene Epilepsie-Patienten ab 19 Jahren entwickelt und validiert und wird häufig eingesetzt.[22] 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.[23]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie der tuberösen Sklerose, die unter anderem durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items des Fragebogens QOLIE-31-P bilden die Aspekte der Lebensqualität von Erwachsenen mit Epilepsie gut ab. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie [22] und wurde in TSC validiert.[21] Der G-BA hat in der ähnlich gelagerten Epilepsie-Indikation Lennox-Gastaut-Syndrom den Fragebogen QOLIE-31-P als patientenrelevant anerkannt.[14]

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.[24]

Patientenrelevanz: Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die bei tuberöser Sklerose 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. Der G-BA hat die Vineland-II-Skalen für ähnlich gelagerte Epilepsie-Indikationen anerkannt.[9, 10, 13-15]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Achenbach Verhaltens-Checkliste

Operationalisierung: Die Achenbach Verhaltens-Checkliste wurde nach Altersgruppen (1 – 5 Jahre, 6 – 18 Jahre, 18 – 59 Jahre) von Patienten bzw. deren Betreuern erfasst, wenn internalisierendes Verhalten (wie Depression und Angst), externalisierendes Verhalten (wie Aggression), Stress, obsessiv-zwanghaftes Verhalten oder träges kognitives Tempo festgestellt wurden. Aussagen über das Verhalten des Patienten wurden auf einer Likert-Skala aufgezeichnet: 0 = Nicht wahr, 1 = Etwas oder manchmal wahr, 2 = Sehr wahr oder oft wahr. Die Patienten wurde dazu an Tag 1 sowie am Ende der Behandlung befragt und die Veränderung gegenüber der Baselineperiode mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. Dabei wurden die Altersgruppen und Ausgangswerte als Kovariaten und die Behandlungsgruppe als fester Faktor angenommen.

Patientenrelevanz: Die Achenbach Verhaltens-Checkliste erfasst Verhaltensauffälligkeiten und Entwicklungsstörungen, die bei tuberöser Sklerose relevant sind.[25] Die Checkliste ist

ein etabliertes Instrument und zeichnet sich durch ihren multiaxialen Ansatz aus, der auf der Befragung von Eltern, Lehrern und den Patienten beruht sowie kognitive und physische Tests beinhaltet.[26] Da sie Verhalten, Entwicklung und Lebensqualität der Patienten erfasst, ist die Achenbach Verhaltens-Checkliste im Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen zur sozialen Kommunikation

Operationalisierung: Der Fragebogen zur sozialen Kommunikation (Social Communication Questionnaire/SCQ) wurde von den Betreuern aller Patienten über 4 Jahre mit einem geistigen Alter von mindestens 2 Jahren ausgefüllt. Der Fragebogen bewertet die Bereiche gegenseitige soziale Interaktion, Kommunikation und eingeschränkte, sich wiederholende und stereotype Verhaltensmuster. Die Skala bewertet das Verhalten anhand von 40 Fragen, die jeweils mit Ja oder Nein zu beantworten sind, jeweils bezogen auf den Zeitraum der letzten drei Monate. Aus den Angaben werden Scores in drei Domänen (wechselseitige soziale Interaktion, Kommunikation und stereotype Verhaltensmuster) sowie ein Gesamtscore ermittelt.

Patientenrelevanz: Der Fragebogen zur sozialen Kommunikation bewertet und erfasst Aspekte zur sozialen Entwicklung und Verhaltensmustern, die bei Patienten mit tuberöser Sklerose durch deren Begleiterscheinungen, wie Epilepsie, direkt beeinträchtigt sein können. Der Fragebogen ist dabei ein zuverlässiges Mittel, um Verhaltensauffälligkeiten und Störungen im Kindesalter bei tuberöser Sklerose zu erkennen. Somit ist dieser Endpunkt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität als patientenrelevant einzustufen.[27]

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

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

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 19.1. 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 oder sich verschlimmerten. 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.[11]

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 Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes’sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), 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 (GWEP1521), sodass 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

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

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [29-32]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

[13] 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.

[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Trifft nicht zu. Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt und dargestellt.

[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten 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 ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
GWEP1521 (auch GWPCARE6 genannt)	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	1. Epidyolex 25 mg/kg/Tag 2. Epidyolex 50 mg/kg/Tag 3. Placebo
GWPCARE6 Open-label Extension Trial	Nein	ja	laufend	2 Jahre	1. Epidyolex bis maximal 50 mg/kg/Tag

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 16.03.2021 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**
GWPCARE6 Open-label Extension Trial	A7: Keine RCT, einarmig

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 16.03.2021 nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Epidyolex (bzw. auch „Epidiolex" oder „Cannabidiol" oder „GWP42003-P") im Anwendungsgebiet Tuberöse Sklerose (TSC) erzielte insgesamt 36 Treffer (siehe Abbildung 4-1). Nach Ausschluss der Duplikate (n=9) wurden die verbleibenden 27 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 2 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprach 1 Publikation nicht den gesetzten Anforderungen und wurde begründet ausgeschlossen (siehe auch Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche 1 relevante Publikation für die Indikation Tuberöse Sklerose (TSC).

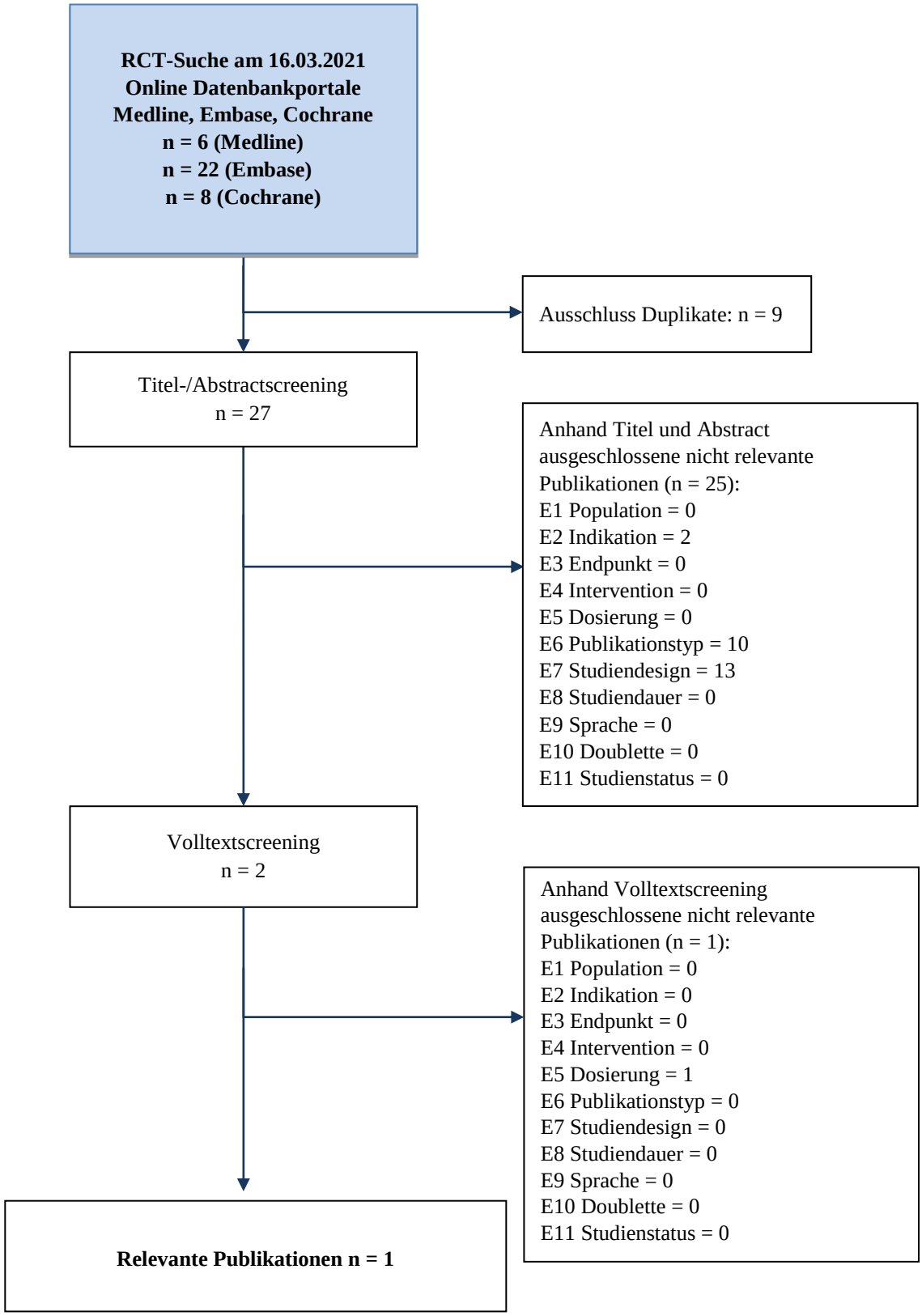

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)**
GWEP1521 (auch GWPCARE 6 genannt)	clinicaltrials.gov: NCT02544763 [33] Studienergebnisse [34] EU Clinical Trials Register: 2015-002154-12 [35] WHO ICTRP[b]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Bei der Suche in der Datenbank WHO ICTRP am 16.03.2021 wurde trotz einer breit angelegten Suchstrategie für die Studie GWPCARE6 nur der ausgeschlossene Open-label Extension Teil der Studie (NCT02544750) identifiziert. Auch die Suche mit dem Suchbegriff „NCT02544763" führte nur zum Open-label Extension Trial (NCT02544750) [36]. Auf die WHO ICTRP Datenbank kann seit Monaten nur sehr eingeschränkt funktionsfähig zugegriffen werden.				

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 16.03.2021 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). 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 bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Trifft nicht zu. Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien für das im Dossier dargestellte Indikationsgebiet identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 geben den Stand zum 16.03.2021 wieder.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-8: 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)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
GWEP1521 (auch GWPCARE6 genannt)	ja	ja	nein	ja [37]	ja [33, 35] Studien-ergebnisse [34]	ja [38]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: 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/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durch-führung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
GWEP1521	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3	Patienten von 1 bis 65 Jahre mit tuberöser Sklerose (TSC). Keine vollständige Kontrolle der Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika, Einnahme von mind. 1 Antiepileptikum. Stabil eingestellte Medikation für Epilepsie für 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline), Beibehaltung während der Studie. ≥ 8 TSC-assoziierte Anfälle in den ersten 28 Tagen (Baseline).	Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag (N = 75) Epidyolex (GWP42003-P) 50 mg/kg/Tag (N = 73), Gruppe für die Nutzenbewertung nicht relevant Placebo (N = 76; N = 34 mit Placebo für 25 mg/kg/Tag Epidyolex und N = 34 mit Placebo für 50 mg/kg/Tag Epidyolex)	Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline. Behandlung für 16 Wochen. Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis.	USA (23 Zentren), Polen (6 Zentren), Spanien (5 Zentren), Australien (4 Zentren), UK (4 Zentren), Niederlande (2 Zentren). April 2016 – Februar 2019	**Primärer Endpunkt** Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber Baseline). **Sekundäre Schlüssel-endpunkte** - Anzahl der Patienten mit einer mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 50% gegenüber Baseline. - Veränderung des globalen Betreuer-Eindrucks (CGIC) oder des globalen Eindrucks des Patienten (SGIC) gegenüber Baseline. - Veränderung der Gesamtzahl der Krampfanfälle.
Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1521 [37]						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag**	**Epidyolex (GWP42003-P) 50 mg/kg/Tag**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
GWEP1521	Dosierungs-volumen 25 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)	Dosierungs-volumen 50 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)	Volumenäquivalente Dosierung zu 25 bzw. 50 mg/kg/Tag 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 25 mg/kg/Tag Epidyolex (oder entsprechendes Volumen Placebo) in 9 Tagen. 12-wöchiger Erhaltungszeitraum. Ausschleichen über 10 Tage (10 % pro Tag).
Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1521 [37]				

Die Gruppe, die mit 50 mg/kg/Tag Epidyolex behandelt wurde, ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Dosierung nicht der Anwendung von Epidyolex gemäß Fachinformation entspricht. Im Folgenden werden daher nur die Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden:

- Epidyolex (GWP42003-P), 25 mg/kg/Tag
- Placebo (gepoolt)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Demografische Charakterisierung mit Kennzahlen	**25 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) (N = 75)**	**Placebo[a] (N = 76)**
Alter (Jahre)		
N	75	75
Mittelwert (Standardabweichung)	14,112 (10,8131)	13,918 (10,6302)

Demografische Charakterisierung mit Kennzahlen	25 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) (N = 75)	Placebo[a] (N = 76)
Median	11,573	11,055
Min. – Max.	1,05 – 56,78	1,20 – 55,77
Altersgruppe [n (%)]		
1 – 6 Jahre	21 (28,0)	22 (29,0)
7 – 11 Jahre	18 (24,0)	18 (23,7)
12 – 17 Jahre	16 (21,3)	16 (21,1)
18 – 65 Jahre	20 (26,7)	20 (26,3)
Geschlecht [n (%)]		
Weiblich	32 (42,7)	31 (41,3)
Männlich	43 (57,3)	44 (58,7)
Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]		
Weiß/kaukasisch	68 (90,7)	66 (88,0)
Schwarz/afroamerikanisch	2 (2,7)	0
Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in)	1 (1,3)	0
Asiatisch	1 (1,3)	3 (4,0)
Andere	3 (4,0)	6 (8,0)
Land [n (%)]		
Australien	5 (6,7)	10 (13,3)
Niederlande	3 (4,0)	3 (4,0)
Polen	23 (30,7)	16 (21,3)
Spanien	6 (8,0)	2 (2,7)
UK	2 (2,7)	3 (4,0)
USA	36 (48,0)	41 (54,7)
Region [n (%)]		
Rest der Welt	39 (52,0)	34 (45,3)
USA	36 (48,0)	41 (54,7)
Körpergewicht (Baseline) (kg)		
N	75	75
Mittelwert (Standardabweichung)	42,79 (23,988)	44,90 (27,972)
Median	40,40	36,90
Min. – Max.	12,1 – 143,7	10,4 – 115,7
Körpergröße (Baseline) (cm)		
N	75	75
Mittelwert (Standardabweichung)	142,08 (27,072)	138,67 (29,490)
Median	146,00	140,60
Min. – Max.	81,0 – 196,0	80,0 – 182,0
Body Mass Index (Baseline) (kg/m^2)		
N	75	75
Mittelwert (Standardabweichung)	19,66 (5,823)	20,90 (6,359)
Median	18,39	19,20
Min. – Max.	8,4 – 44,4	13,2 – 40,5
Anfallsgruppe und -typen n (%)		
TSC-assoziierte Anfälle	**75 (100)**	**76 (100)**
Atonisch	10 (13,3)	13 (17,1)
Klonisch	3 (4,0)	2 (2,6)
Tonisch	27 (36,0)	15 (19,7)
Tonisch-klonisch	22 (29,3)	14 (18,4)
Typ-1 Fokal-motorisch	29 (38,7)	33 (43,4)
Typ-2 Fokal	46 (61,3)	50 (65,8)
Typ-3 Fokal	17 (22,7)	24 (31,6)

Demografische Charakterisierung mit Kennzahlen		25 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) (N = 75)	Placebo[a] (N = 76)
Andere Anfälle		**12 (16,0)**	**15 (19,7)**
Absencen		5 (6,7)	7 (9,2)
Infantile oder epileptische Spasmen		5 (6,7)	3 (3,9)
Myoklonisch		3 (4,0)	4 (5,3)
Partiell (Fokal-)sensorisch		2 (2,7)	3 (3,9)
Anzahl begleitender Antiepileptika, die nicht mehr eingenommen werden			
N		75	76
Mittelwert (Standardabweichung)		4,84 (3,162)	4,59 (3,327)
Median		4	4
Min. – Max.		0 – 13	0 – 15
Anzahl begleitender Antiepileptika, die aktuell eingenommen werden			
N		75	76
Mittelwert (Standardabweichung)		2,65 (0,979)	2,58 (0,898)
Median		3	3
Min. – Max.		0[b] – 4	1 – 5
Anzahl TSC-assoziierter Anfälle während der Baselineperiode Median (IQR)		56,0 (21,2 – 101,0)	54,0 (26,4 – 102,0)
Anzahl Gesamtheit der Anfälle während der Baselineperiode Median (IQR)		56,0 (22,6 – 101,0)	56,5 (27,5 – 138,1)
Charakterisierung der Teilpopulation FI-konform der Studie GWEP1521			
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	Aufgrund von UE	8 (10,7)	0
	Entzug der Einverständniserklärung	1 (1,3)	1 (1,3)
	Andere	1 (1,3)	0
Behandlungsdauer	Median (IQR)	113,0 (111,0 – 114,0)	113,0 (113,0 – 114,0)
	(Min. – Max.)	(13,0 – 121,0)	(106,0 – 123,0)
Beobachtungsdauer	Median (IQR)	113,0 (111,0 – 114,0)	113,0 (113,0 – 114,0)
	(Min. – Max.)	(13,0 – 121,0)	(106,0 – 123,0)
Relevante Protokollverletzungen, n (%)		19 (25,3)	13 (17,1)

[a] Zwei Patienten (1 aus der 50 mg/kg/Tag GWP42003 P-Gruppe und 1 aus der gepoolten Placebogruppe) wurden aus der demographischen Zusammenfassung ausgeschlossen, da ihre Körpergröße beim Screening in Zoll gemessen, aber in cm angegeben wurde. Dadurch ergaben sich beim Screening falsche Werte für den Body Mass Index der beiden Patienten.

[b] Ein Patient wurde in die Studie aufgenommen, obwohl er keine laufenden begleitenden Antiepileptika einnahm. Der Patient wurde nach Protokollversion 5 aufgenommen, die in Abschnitt 6.1 nicht ausdrücklich vorsah, dass die Patienten ein oder mehrere andere Antiepileptika einnehmen mussten. Das Protokoll wurde in der Folge durch entsprechende Änderungen aktualisiert.

FI: Fachinformation, IQR: Interquartile Range (Interquartilsabstand), UE: Unerwünschte/s Ereignis/se, UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom), USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1521 [37]

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Begleitende Antiepileptika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Begleitende Antiepileptika (ausgenommen Notfallmedikamente)		
Substanzklasse Gebräuchliche Bezeichnung	**25 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) (N = 75)**	**Placebo[a] (N = 76)**
Patienten, die begleitende Antiepileptika einnehmen n (%)	**74 (98,7)[a]**	**76 (100)**
Barbiturate und Derivate	**3 (4,0)**	**2 (2,6)**
Phenobarbital	2 (2,7)	1 (1,3)
Primidon	1 (1,3)	1 (1,3)
Benzodiazepinderivate	**25 (33,3)**	**32 (42,1)**
Clobazam	17 (22,7)	25 (32,9)
Clonazepam	6 (8,0)	4 (5,3)
Lorazepam	2 (2,7)	2 (2,6)
Midazolam	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Dikaliumclorazepat	0	0
Nitrazepam	0	0
Carboxamidderivate	**30 (40,0)**	**24 (31,6)**
Oxcarbazepin	13 (17,3)	10 (13,2)
Carbamazepin	11 (14,7)	6 (7,9)
Rufinamid	7 (9,3)	8 (10,5)
Eslicarbazepinacetat	2 (2,7)	1 (1,3)
Fettsäurenderivate	**42 (56,0)**	**46 (60,5)**
Valproinsäure	29 (38,7)	35 (46,1)
Vigabatrin	28 (37,3)	17 (22,4)
Tiagabin	0	1 (1,3)
Hydantoinderivate	**0**	**3 (3,9)**
Phenytoin	0	3 (3,9)
Andere Antiepileptika	**56 (74,7)**	**58 (76,3)**
Levetiracetam	19 (25,3)	24 (31,6)
Lamotrigin	17 (22,7)	18 (23,7)
Lacosamid	16 (21,3)	12 (15,8)
Topiramat	7 (9,3)	12 (15,8)
Zonisamid	9 (12,0)	7 (9,2)
Felbamat	6 (8,0)	4 (5,3)
Perampanel	4 (5,3)	1 (1,3)
Gabapentin	1 (1,3)	1 (1,3)
Pregabalin	0	1 (1,3)
Brivaracetam	0	1 (1,3)
Selektive Immunsuppressiva	**1 (1,3)**	**1 (1,3)**
Everolimus[b]	1 (1,3)	0
Sirolimus[c]	0	1 (1,3)
Succinimidderivate	**1 (1,3)**	**0**
Ethosuximid	1 (1,3)	0

[a] Ein Patient wurde in die Studie aufgenommen, obwohl er keine laufenden begleitenden Antiepileptika einnahm. Der Patient wurde nach Protokollversion 5 aufgenommen, die in Abschnitt 6.1 nicht ausdrücklich vorsah, dass die Patienten ein oder mehrere andere Antiepileptika einnehmen mussten. Das Protokoll wurde in der Folge durch entsprechende Änderungen aktualisiert.

[b] Die orale Einnahme von Everolimus war nach Protokoll nicht erlaubt. Für einen Patienten der Gruppe mit 25 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) wurde die Everolimus-Einnahme aufgeführt, jedoch wurde er aus der Behandlungsphase der Studie ausgeschlossen und

Begleitende Antiepileptika (ausgenommen Notfallmedikamente)		
Substanzklasse Gebräuchliche Bezeichnung	**25 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) (N = 75)**	**Placebo[a] (N = 76)**
Patienten, die begleitende Antiepileptika einnehmen n (%)	**74 (98,7)[a]**	**76 (100)**

beendete am 9. Tag die Einnahme von Epidyolex (GWP42003-P) vollständig; der Patient begann am 21. Tag mit der Einnahme von Everolimus. Ein Patient in der Placebogruppe nahm während der gesamten Blindphase der Studie Everolimus oral ein, aber das Studienzentrum bestätigte, dass er tatsächlich erst an Tag 148 mit der Einnahme von Everolimus begann, nachdem er bereits in die OLE-Phase der Studie übergegangen war (wo die orale Einnahme von Everolimus erlaubt war).

[c] Die orale Einnahme von Sirolimus war während der Blindphase nach Protokoll nicht erlaubt. Ein Patient wurde als Sirolimus-Patient aufgelistet, aber die Einnahme begann erst nach Ende der Studienphase (Tag 143).

Anmerkung: Die Bezeichnungen Ergenyl Chrono, Valproat-Halbnatrium, Natriumvalproat und Magensiumvalproat wurden unter der Bezeichnung Valproinsäure zusammengefasst.

Quelle: Klinischer Studienbericht GWEP1521 [37]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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 (GWP42003-P) wird die Studie GWEP1521 herangezogen. Im Folgenden wird diese Studie zusammenfassend beschrieben, im Hinblick auf Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevante Endpunkte, statistische Methoden, Patientencharakteristika und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

GWEP1521

Die Studie GWEP1521 ist eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase 3 in Kindern und Erwachsenen mit tuberöser Sklerose (TSC) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie wurde in 23 Zentren in den USA, 6 Zentren in Polen, 5 Zentren in Spanien, 4 Zentren in Australien, 4 Zentren im Vereinigten Königreich und 2 Zentren in den Niederlanden durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden 224 Patienten im Alter von 1 bis 65 Jahren mit TSC, die mindestens ein Antiepileptikum einnahmen und deren Anfälle durch die Medikation nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Die Einnahme der Antiepileptika musste in den 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline) stabil eingestellt sein und durfte während der Behandlungsphase nicht mehr verändert werden. Es wurden 255 Patienten gescreent, von denen 224 im Anschluss an eine 28-tägige Baselineperiode mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (IVRS) randomisiert und einer der vier Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:2:1:1 zugeteilt wurden: Epidyolex 25 mg/kg/Tag: N = 75, Epidyolex 50 mg/kg/Tag: N = 73, Placebo mit Dosierungsvolumen 25 mg/kg/Tag: N = 38, Placebo mit Dosierungsvolumen 50 mg/kg/Tag: N = 38. Die Behandlungsgruppen wurden nach Alter stratifiziert (1 – 6 Jahre, 7 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre, 18 – 65 Jahre) und die Placebogruppen für die Wirksamkeitsanalyse gepoolt. Für die Nutzenbewertung wird nur die Behandlungsgruppe mit Epidyolex mit einer Dosis von 25 mg/kg/Tag herangezogen (Behandlung gemäß Fachinformation) und mit der gepoolten Placebogruppe verglichen.

Nach einer Titrationsphase von 9 Tagen (Epidyolex 25 mg/kg/Tag und entsprechendes Placebo) bzw. 29 Tagen (Epidyolex 50 mg/kg/Tag und entsprechendes Placebo), wurden die Patienten über einen 12-wöchigen Erhaltungszeitraum gemäß der randomisierten Gruppenzuteilung mit Epidyolex mit der entsprechenden Zieldosis oder einem volumenäquivalenten Placebo behandelt. Die Einnahme erfolgte zweimal täglich oral oder gegebenenfalls durch eine gastrostomische/nasogastrische Sonde; die Einnahme anderer Antiepileptika blieb davon unberührt. 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 im Rahmen einer offenen Extensionsstudie (OLE) mit separatem Protokoll fort.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle während der Behandlungszeit im Vergleich zu Baseline.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die Zahl der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline, der globale Betreuer- bzw. Patienten-Eindruck der Veränderung (Global Impression of Change/CGIC, Subject Impression of Change/SGIC), die Veränderung der Gesamtzahl TSC-assoziierter Anfälle, die Veränderung der Zahl der Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle, Veränderung der Anzahl anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen),

Veränderung der Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE; Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren) oder der Lebensqualität in der Epilepsie (QOLIE-31-P; Patienten ab 19 Jahre) und Veränderungen in den Tanner-Stadien (für Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren).

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 TSC-assoziierter Anfälle (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline; primärer Endpunkt)
        - Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
        - Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle im Behandlungs- und Erhaltungszeitraum
        - Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle
        - Gesamt-Anfallshäufigkeit (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline)
        - Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit um ≥ 25%, ≥ 50% oder ≥ 75% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
        - Häufigkeit anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen) gegenüber Baseline
        - Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline
        - Kombinierter Score für fokale Anfälle
    - Status epilepticus
    - Verwendung von Notfallmedikation
    - Epilepsiebedingte Hospitalisierung
    - Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung
    - Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung

  - Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre)
  - Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)
  - Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
  - Achenbach Verhaltens-Checkliste
  - Fragebogen zur sozialen Kommunikation
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Jegliche UE
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Schwere UE
  - UE, die zum Therapieabbruch führten

Statistische Methoden

Der primäre Endpunkt (Veränderung der Anzahl TSC-assoziierter Anfälle im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline) wurde mittels negativer binomialer Regression ausgewertet, um das Verhältnis und die 95-%-Konfidenzintervalle (KI) des Verhältnisses der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Means) für die Behandlung gegenüber dem Ausgangswert für jede Epidyolex-Gruppe gegenüber Placebo zu schätzen, zusammen mit dem p-Wert, der die Nullhypothese, dass dieses Verhältnis 1 war, testet. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppen, wurde verwendet, um den Anteil der Responder zu ermitteln, definiert als der Anteil der Patienten, die im Behandlungszeitraum eine ≥ 50%ige Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber Baseline erreichten (ermittelt anhand der Patienten, die während des Behandlungszeitraums nicht aus der Studie ausschieden).

Die Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde zur Analyse der QOLCE- und QOLIE-31-P-Scores verwendet, wobei Baseline und die stratifizierte Altersgruppe als Kovariate und die Behandlungsgruppe als fester Faktor definiert wurden. Zur Analyse des globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung der Anfallsdauer und des globalen Betreuer-Eindrucks der

Veränderung wurde ein kumulatives Logit-Modell verwendet, mit der Behandlung und der Altersgruppe als Faktoren. ANCOVA oder logistische Regression wurde verwendet, um die Bereiche der Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten zu analysieren.

Für die Primäranalysen wurde der ITT-Analysesatz (Intention-to-treat; Patienten, die in der Studie randomisiert und das Prüfpräparat erhielten und über Daten zur Wirksamkeit nach Baseline verfügten) verwendet. Nur die primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden zusätzlich mit dem Per-Protokoll-Analyseset analysiert. Alle statistischen Tests waren zweiseitig und verwendeten das Signifikanzniveau von 5%. Die statistischen Auswertungen waren *a priori* in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie GWEP1521 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 tuberöser Sklerose entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Epidyolex behandelt wird. Die Studienpopulation umfasste Kinder und Erwachsene zwischen 1 und 65 Jahren, entsprechend der Prävalenz von tuberöser Sklerose. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation.

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

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.[5]

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GWEP1521	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 (Epidyolex 25 mg/kg/Tag; Epidyolex 50 mg/kg/Tag; Placebo volumenäquivalent 25 mg/kg/Tag; Placebo volumenäquivalent 50 mg/kg/Tag), stratifiziert nach Altersgruppen (1 – 6 Jahre; 7 – 11 Jahre; 12 – 17 Jahre; 18 – 65 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. Es lag ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan (SAP) vor, somit war eine ergebnisunabhängige Berichterstattung 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 GWEP1521 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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Morbidität	Morbidität
	Gesamtüberleben	Epileptische Anfälle	Status epilepticus	Verwendung von Notfallmedikation
GWEP1521	Ja[a]	Ja	Ja	Ja

Studie	Morbidität	Morbidität	Morbidität
	Epilepsiebedingte Hospitalisierung	Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung	Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung
GWEP1521	Ja	Ja	Ja

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre)	Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)	Vineland-II
GWEP1521	Ja	Ja	Ja

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
	Achenbach Verhaltens-Checkliste	Fragebogen zur sozialen Kommunikation	Unerwünschte Ereignisse
GWEP1521	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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Mortalität: Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	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.

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 4-16: 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. 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. 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 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Mortalität: Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
GWEP1521	Es traten keine Todesfälle auf.

In der Studie GWEP1521 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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: Epileptische Anfälle

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	<u>Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline; primärer Endpunkt):</u> Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber der Baselineperiode für den gesamten Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestimmt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Anzahl Anfälle als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten, Patient als Zufallseffekt und die Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset. Angegeben wird für jede Behandlungsgruppe das Verhältnis in der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber Baseline und für den Vergleich der Behandlungsgruppen das Verhältnis gemäß negativ-binomial Modell mit 95-%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert. Ergänzend wird eine Auswertung mit Rang-ANCOVA dargestellt. Die Ränge der prozentualen Veränderungen gegenüber Baseline erfolgte mit einem ANCOVA-Modell mit dem Rank der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit bei Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt. Niedrige Ränge bedeuten eine niedrige Anfallshäufigkeit zu Baseline oder eine geringe prozentuale Veränderung gegenüber Baseline. Angeben wird für jede Behandlungsgruppe die mediane Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle und die prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt, für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95-%-KI sowie die p-Werte gemäß Wilcoxon-Test und Rang-ANCOVA. <u>Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline:</u> Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 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 Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestimmt. 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). <u>Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle im Behandlungs- und Erhaltungszeitraum:</u> Für jede Behandlungsgruppe wurde die Anzahl von Tagen ohne TSC-assoziierte Anfälle im Behandlungszeitraum bzw. im Erhaltungszeitraum bestimmt. Zur Auswertung wurde ein Vergleich mit der Baselineperiode 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 Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95-%-Konfidenzintervall (KI). <u>Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle:</u> 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 TSC-assoziierter Anfälle größer oder genauso groß war wie die Anzahl der Anfälle in 28 Tagen der Baseline-Periode. Eine längere Zeit stellt somit ein besseres Ergebnis dar. Für jede Behandlungsgruppe wurde die Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle für den Behandlungszeitraum und für den

Studie	Operationalisierung
	Erhaltungszeitraum separat berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Log-Rank-Test, angegeben wird die Hazard Ratio (HR) mit 95-%-KI. Gesamt-Anfallshäufigkeit (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline): Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Häufigkeit aller Anfälle gegenüber der Baselineperiode für den gesamten Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestimmt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Anzahl Anfälle als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten, Patient als Zufallseffekt und die Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset. Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit um ≥ 25%, ≥ 50% oder ≥ 75% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline: Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit aller Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 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 Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestimmt. 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 anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen) gegenüber Baseline: Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Häufigkeit anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen) gegenüber der Baselineperiode für den gesamten Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestimmt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Anzahl Anfälle als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset. Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline: Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 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 Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestimmt. 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). Kombinierter Score für fokale Anfälle: Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung des kombinierten Scores für fokale Anfälle gegenüber der Baselineperiode für den gesamten Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestimmt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit dem kombinierten Score als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset. Das Auftreten von Anfällen wurde in der Studie jeweils über ein interaktives sprachbasiertes

Studie	Operationalisierung
	System (interactive voice response system, IVRS) berichtet. Datenbasis jeweils: ITT-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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Epileptische 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip 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.

4.3.1.3.1.2.1 Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit negativ-binomial Modell" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]	Prozentuale Reduktion [95-%-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]	Prozentuale Reduktion [95-%-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95-%-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95-%-KI]
Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle - Behandlungszeitraum							
75	0,51 [0,45; 0,59]	49% [41%; 55%]	76	0,73 [0,64; 0,84]	27% [16%; 36%]	0,70 [0,58; 0,85] 0,0003	30% [15%; 42%]
Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle - Erhaltungszeitraum							
71	0,44 [0,37; 0,52]	56% [48%; 63%]	76	0,70 [0,59; 0,82]	30% [18%; 41%]	0,63 [0,50; 0,80] 0,0002	37% [20%; 50%]

KI = Konfidenzintervall; neg. bin. Modell = Negativ-binomial Modell

TSC-assoziierte Anfälle umfassen fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-1 fokal motorisch); fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-2 fokal); fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen (Typ-3 fokal) und tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Anzahl Anfälle als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.

In der Epidyolex-Gruppe zeigte sich eine signifikant größere prozentuale Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber der Baselineperiode als in der Placebogruppe.

Im Behandlungszeitraum betrug die prozentuale Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber Baseline 49% in der Epidyolex-Gruppe und 27% in der Placebogruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion lag bei 30% (95-%-KI: [15%, 42%]) und war signifikant zu Gunsten von Epidyolex (p = 0,0003).

Im Erhaltungszeitraum betrug die prozentuale Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber Baseline 56% in der Epidyolex-Gruppe und 30% in der Placebogruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion lag bei 37% (95-%-KI: [20%, 50%]) und war signifikant zu Gunsten von Epidyolex (p = 0,0002).

Tabelle 4-21: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			**Placebo**			**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo**		
N	**Median (IQR) zu Studien-beginn**	**Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**Median (IQR) zu Studien-beginn**	**Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Median-Differenz [95-%-KI] nach-Hodges-Lehmann**	**p (Wil-coxon-Test)**	**p (Rang-AN-COVA)**
Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle (Ränge) - Behandlungszeitraum								
75	78,0 (33,0; 114,0)	59,0 (23,0; 106,0)	76	74,3 (40,5; 114,0)	92,0 (54,5; 117,0)	−18,77 [−31,32; −6,28]	0,0038	0,0030
Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle (Ränge) - Erhaltungszeitraum								
71	76,0 (32,0; 111,0)	54,0 (24,0; 97,0)	76	72,3 (39,5; 111,0)	89,5 (56,0; 116,5)	−22,01 [−34,40; −7,73]	0,0018	0,0013
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range); KI = Konfidenzintervall; Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse								
TSC-assoziierte Anfälle umfassen fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-1 fokal motorisch); fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-2 fokal); fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen (Typ-3 fokal) und tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.								
Die Ränge der prozentualen Veränderungen gegenüber Baseline erfolgte mit einem ANCOVA-Modell mit dem Rank der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit bei Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt. Niedrige Ränge bedeuten eine niedrige Anfallshäufigkeit zu Baseline oder eine geringe prozentuale Veränderung gegenüber Baseline.								

Im Behandlungszeitraum verringerte sich die Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle in der Epidyolex-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Ränge im nicht-parametrischen Modell. Ein kleinerer medianer Rang zeigt einen Vorteil. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p im Wilcoxon-Rangsummentest: 0,0038; p nach Rang-ANCOVA: 0,0030).

Bei Betrachtung des Erhaltungszeitraums ergeben sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten der Epidyolex-Gruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p im Wilcoxon-Rangsummentest: 0,0018; p nach Rang-ANCOVA: 0,0013).

Tabelle 4-22: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle nach Anfallstyp, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit negativ-binomial Modell" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**N**	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**Verhältnis neg. bin. Modell [95-%-KI] p**	**Verhältnis proz. Red. [95-%-KI]**
Häufigkeit von Typ-1-Anfällen - Behandlungszeitraum							
75	0,30 [0,19; 0,47]	70% [53%; 81%]	76	0,34 [0,22; 0,51]	66% [49%; 78%]	0,89 [0,48; 1,65] 0,7140	11% [−65%; 52%]
Häufigkeit von Typ-1-Anfällen - Erhaltungszeitraum							
71	0,28 [0,17; 0,46]	72% [54%; 83%]	76	0,26 [0,16; 0,41]	74% [58%; 84%]	1,06 [0,53; 2,12] 0,8574	−6% [−112%; 47%]
Häufigkeit von Typ-2-Anfällen - Behandlungszeitraum							
75	0,43 [0,34; 0,54]	57% [46%; 66%]	76	0,69 [0,55; 0,85]	31% [15%; 45%]	0,63 [0,46; 0,86] 0,0042	37% [14%; 54%]
Häufigkeit von Typ-2-Anfällen - Erhaltungszeitraum							
71	0,33 [0,25; 0,44]	67% [56%; 75%]	76	0,65 [0,51; 0,82]	35% [18%; 49%]	0,51 [0,36; 0,74] 0,0003	49% [26%; 64%]
Häufigkeit von Typ-3-Anfällen - Behandlungszeitraum							
75	0,37 [0,23; 0,58]	63% [42%; 77%]	76	0,67 [0,46; 0,99]	33% [1%; 54%]	0,54 [0,30; 0,99] 0,0470	46% [1%; 70%]
Häufigkeit von Typ-3-Anfällen - Erhaltungszeitraum							
71	0,37 [0,22; 0,60]	63% [40%; 78%]	76	0,67 [0,45; 1,00]	33% [−0%; 55%]	0,55 [0,29; 1,04] 0,0661	45% [−4%; 71%]
Häufigkeit tonisch-klonischer Anfälle - Behandlungszeitraum							
75	0,44 [0,26; 0,72]	56% [28%; 74%]	76	0,65 [0,37; 1,14]	35% [−14%; 63%]	0,67 [0,32; 1,42] 0,2978	33% [−42%; 68%]
Häufigkeit tonisch-klonischer Anfälle - Erhaltungszeitraum							
71	0,42 [0,25; 0,73]	58% [27%; 75%]	76	0,69 [0,39; 1,22]	31% [−22%; 61%]	0,62 [0,28; 1,36] 0,2277	38% [−36%; 72%]
Häufigkeit tonischer Anfälle - Behandlungszeitraum							
75	0,45 [0,33; 0,61]	55% [39%; 67%]	76	0,84 [0,57; 1,22]	16% [−22%; 43%]	0,53 [0,33; 0,87] 0,0119	47% [13%; 67%]
Häufigkeit tonischer Anfälle - Erhaltungszeitraum							
71	0,37 [0,26; 0,53]	63% [47%; 74%]	76	0,75 [0,48; 1,17]	25% [−17%; 52%]	0,50 [0,28; 0,87] 0,0152	50% [13%; 72%]
KI = Konfidenzintervall; neg. bin. Modell = Negativ-binomial Modell							
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Anzahl Anfälle als abhängiger Variablen,							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]	Prozentuale Reduktion [95-%-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]	Prozentuale Reduktion [95-%-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95-%-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95-%-KI]
Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.							

Die Auswertung des Endpunktes "Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle nach Anfallstyp“ mit negativ-binomial Modell zeigte teils signifikante prozentuale Veränderungen zu Gunsten von Epidyolex gegenüber Placebo.

Dies traf auf Typ-2-Anfälle während des Behandlungszeitraumes (Verhältnis der prozentualen Veränderung [95-%-KI]: 37% [14%; 54%], p-Wert des negativ-binomial Modells: 0,0042) als auch des Erhaltungszeitraumes zu (Verhältnis der prozentualen Veränderung [95-%-KI]: 49% [26%; 64%], p-Wert des negativ-binomial Modells: 0,0003). Für Typ-3-Anfälle zeigte sich ebenfalls eine signifikante Veränderung zu Gunsten von Epidyolex, hier jedoch nur im Behandlungszeitraum (Verhältnis der prozentualen Veränderung [95-%-KI]: 46% [1%; 70%], p-Wert des negativ-binomial Modells: 0,0470).

Auch die prozentuale Reduktion der Häufigkeit tonischer Anfälle war in der Behandlungsgruppe mit Epidyolex während des Behandlungs- und Erhaltungszeitraumes signifikant höher als in der Placebogruppe (Verhältnis der prozentualen Veränderung im Behandlungszeitraum [95-%-KI]: 47% [13%; 67%], p-Wert des negativ-binomial Modells: 0,0119; (Verhältnis der prozentualen Veränderung im Erhaltungszeitraum [95-%-KI]: 50% [13%; 72%], p-Wert des negativ-binomial Modells: 0,0152).

Für andere Anfallstypen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.2.2 Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 50% und ≥ 75%" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 50% - Behandlungszeitraum							
75	27 (36,0)	76	17 (22,4)	1,95 [0,95; 4,01]	1,61 [0,96; 2,69]	0,14 [−0,01; 0,28]	0,0692
Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
71	28 (39,4)	76	17 (22,4)	2,26 [1,10; 4,64]	1,77 [1,06; 2,94]	0,17 [0,02; 0,32]	0,0270
Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 75% - Behandlungszeitraum							
75	12 (16,0)	76	0 (0,0)	30,12 [1,75; 518,71][a]	25,33 [1,53; 420,24][a]	0,16 [0,08; 0,24][a]	0,0003
Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 75% - Erhaltungszeitraum							
71	14 (19,7)	76	4 (5,3)	4,57 [1,41; 14,77]	3,74 [1,30; 10,79]	0,14 [0,04; 0,25][a]	0,0075
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							
TSC-assoziierte Anfälle umfassen fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins (mir au fokal motorisch); fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ 2 fokal); fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen (Typ 3 fokal) und tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
Patienten, die während des Behandlungszeitraums aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet.							

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25% - Behandlungszeitraum							
75	43 (57,3)	76	33 (43,4)	1,76 [0,92; 3,38]	1,29 [0,93; 1,77]	0,14 [−0,02; 0,30]	0,0910
Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25% - Erhaltungszeitraum							
71	45 (63,4)	76	37 (48,7)	1,82 [0,94; 3,53]	1,26 [0,94; 1,70]	0,14 [−0,02; 0,30]	0,0807
KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests							
TSC-assoziierte Anfälle umfassen fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-1 fokal motorisch); fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-2 fokal); fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen (Typ-3 fokal) und tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
Patienten, die während des Behandlungszeitraums aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet.							

Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um mindestens 75% war im Behandlungs- und Erhaltungszeitraum in der Epidyolex-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe. Im Behandlungszeitraum zeigten 16% der Epidyolex-Gruppe eine entsprechende Reduktion und in der Placebogruppe 0%, bei einer OR von 30,12 (95-%-KI: [1,75; 518,71]), einem RR von 25,33 (95-%-KI: [1,53; 420,24]) und einem p-Wert von 0,0003. Im Erhaltungszeitraum zeigten 19,7% der Epidyolex-Gruppe eine entsprechende Reduktion und in der Placebogruppe 5,3%, bei einer OR von 4,57 (95-%-KI: [1,41; 14,77]), einem RR von 3,74 (95-%-KI: [1,30; 10,79]) und einem p-Wert von 0,0075.

Eine Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um mindestens 50% gegenüber der Baselineperiode erreichten 39,4% der Patienten, die im Erhaltungszeitraum mit Epidyolex behandelt wurden. Bei den mit Placebo behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 22,4%. Die OR beträgt 2,26 (95 % KI: [1,10; 4,64]), das RR 1,77 (95-%-KI: [1,06; 2,94], p=0,0270) zu Gunsten von Epidyolex. Für den Behandlungszeitraum ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bezüglich einer Reduktion TSC-assoziierter Anfälle um mindestens 25% gegenüber der Baselineperiode, sowohl während des Behandlungs- als auch Erhaltungszeitraums.

Tabelle 4-25: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle ≥ 50% nach Anfallstyp" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 Typ-1-Anfällen ≥ 50% - Behandlungszeitraum							
29	15 (51,7)	33	21 (63,6)	0,61 [0,21; 1,80]	0,87 [0,58; 1,30]	−0,10 [−0,34; 0,14]	0,3815
Reduktion der Häufigkeit von Typ-1-Anfällen ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
27	15 (55,6)	33	22 (66,7)	0,67 [0,21; 2,08]	1,07 [0,65; 1,78]	−0,03 [−0,29; 0,24]	0,5000
Reduktion der Häufigkeit von Typ-2-Anfällen ≥ 50% - Behandlungszeitraum							
46	20 (43,5)	50	16 (32,0)	1,68 [0,72; 3,91]	1,40 [0,83; 2,34]	0,12 [−0,08; 0,31]	0,2350
Reduktion der Häufigkeit von Typ-2-Anfällen ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
43	24 (55,8)	50	18 (36,0)	2,28 [0,98; 5,28]	1,58 [1,00; 2,49]	0,20 [−0,00; 0,40]	0,0591
Reduktion der Häufigkeit von Typ-3-Anfällen ≥ 50% - Behandlungszeitraum							
17	8 (47,1)	24	8 (33,3)	1,71 [0,47; 6,20]	1,38 [0,64; 2,99]	0,13 [−0,18; 0,43]	0,4399
Reduktion der Häufigkeit von Typ-3-Anfällen ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
16	8 (50,0)	24	8 (33,3)	1,91 [0,51; 7,06]	1,45 [0,68; 3,12]	0,16 [−0,15; 0,47]	0,3571
Reduktion der Häufigkeit tonisch-klonischer Anfälle ≥ 50% - Behandlungszeitraum							
22	9 (40,9)	14	5 (35,7)	1,29 [0,28; 5,92]	1,15 [0,48; 2,72][a]	0,09 [−0,22; 0,40]	0,7582
Reduktion der Häufigkeit tonisch-klonischer Anfälle ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
21	9 (42,9)	14	5 (35,7)	1,37 [0,30; 6,36]	1,20 [0,51; 2,83][a]	0,10 [−0,21; 0,42]	0,7030
Reduktion der Häufigkeit tonischer Anfälle ≥ 50% - Behandlungszeitraum							
27	12 (44,4)	15	3 (20,0)	3,48 [0,75; 16,13]	2,23 [0,76; 6,60]	0,24 [−0,03; 0,52][a]	0,1189
Reduktion der Häufigkeit tonischer Anfälle ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
27	13 (48,1)	15	3 (20,0)	3,92 [0,86; 17,85]	2,43 [0,82; 7,16]	0,32 [0,01; 0,63]	0,0822
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
Patienten, die während des Behandlungszeitraums aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet.							

Die Auswertung der Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um mindestens 50% nach Anfallstyp gegenüber der Baselineperiode zeigte überwiegend numerische Vorteile von Epidyolex gegenüber der Placebogruppe.

4.3.1.3.1.2.3 Anzahl Tage ohne TSC-assoziierter Anfälle

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Anzahl Tage ohne TSC-assoziierter Anfälle" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle - Behandlungszeitraum							
75	7,5 (7,7)	6,19 (0,68)	76	7,0 (7,0)	3,36 (0,67)	2,84 [0,95; 4,72] 0,0034	0,48 [0,16; 0,81]
Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle - Erhaltungszeitraum							
71	7,4 (7,7)	7,26 (0,80)	76	7,0 (7,0)	3,84 (0,77)	3,42 [1,24; 5,61] 0,0023	0,51 [0,18; 0,84]
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							
TSC-assoziierte Anfälle umfassen fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-1 fokal motorisch); fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-2 fokal); fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen (Typ-3 fokal) und tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.							
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit der Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle bei Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt.							

Im Behandlungszeitraum zeigte sich in der Epidyolex-Gruppe eine mittlere Verlängerung der Anzahl der Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle um einen Kleinste-Quadrate-Mittelwert von 6,19 gegenüber der Baselineperiode, in der Placebogruppe um 3,36. Die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz beträgt 2,84 (95-%-KI: [0,95; 4,72]) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Epidyolex auf (p = 0,0034). Die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g beträgt 0,48 (95-%-KI: [0,16; 0,81]), der Vorteil zu Gunsten von Epidyolex ist damit nicht als klinisch relevant einzustufen, weil das 95-%-KI nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt.[11]

Bei Betrachtung des Erhaltungszeitraums ergaben sich ähnliche Werte (SMD: 0,51; 95-%-KI: [0,18; 0,84]).

4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 TSC-assoziierter Anfälle - Behandlungszeitraum					
53/75 (70,67)	43 [37; 60]	74/76 (97,37)	32 [30; 39]	0,51 [0,35; 0,73]	0,0002
Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle - Erhaltungszeitraum					
46/71 (64,79)	50 [41; 60]	65/76 (85,53)	36,5 [33; 42]	0,61 [0,42; 0,90]	0,0116
KI = Konfidenzintervall; p (lr) = p-Wert des log-rank Tests					
TSC-assoziierte Anfälle umfassen fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-1 fokal motorisch); fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins (Typ-2 fokal); fokale Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen (Typ-3 fokal) und tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle.					

In der Studie GWEP1521 war mit Epidyolex die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle statistisch signifikant länger als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

Im Behandlungszeitraum dauerte es bei den mit Epidyolex behandelten Patienten im Median länger als bei Patienten mit Placebo, bis sich die Frequenz TSC-assoziierter Anfälle vor Behandlungsbeginn (Baseline) wiedereinstellte: 43 Tage mit Epidyolex, 32 Tage mit Placebo. Der Unterschied zu Gunsten von Epidyolex ist statistisch signifikant (p = 0,0002), die Hazard-Ratio (HR) beträgt 0,51 (95-%-KI: [0,35; 0,73]) zu Gunsten von Epidyolex. Im Erhaltungszeitraum war die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle ebenfalls mit Epidyolex signifikant länger als mit Placebo (Median: 50 Tage vs. 36,5 Tage, p = 0,0116), die HR beträgt 0,61 (95-%-KI: [0,42; 0,90]) zu Gunsten von Epidyolex.

Die Kaplan–Meier-Kurven für den Behandlungs- und Erhaltungszeitraum sind in den folgenden Abbildungen dargestellt. Sie bestätigen die genannten Ergebnisse.

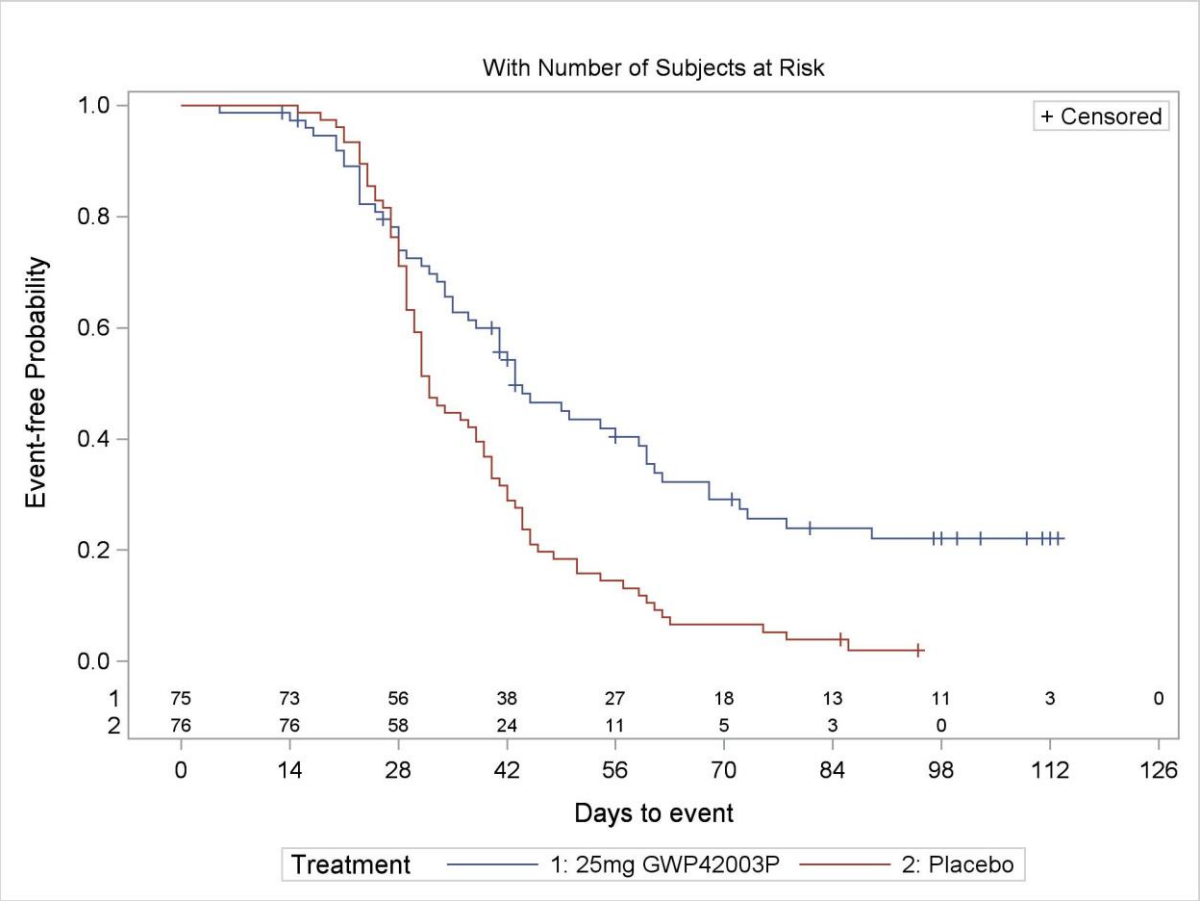

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

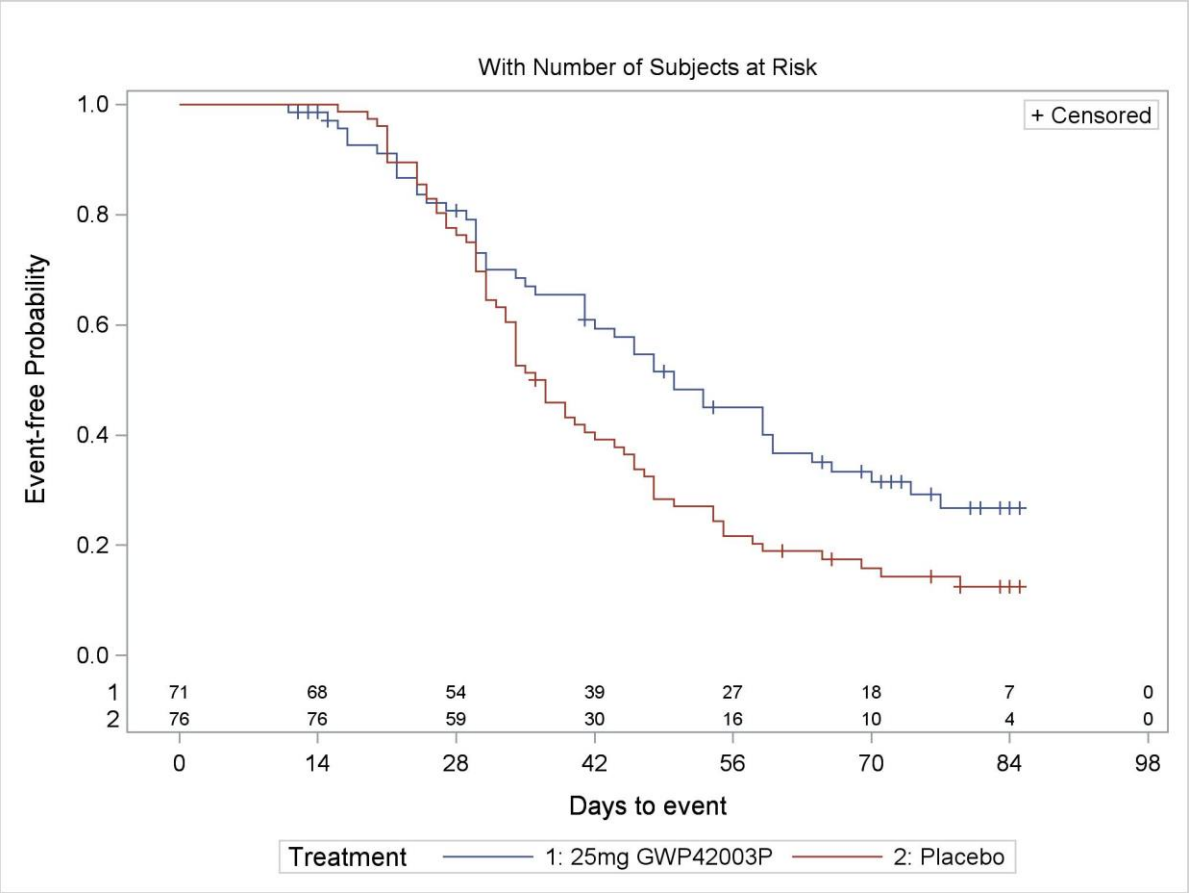

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

4.3.1.3.1.2.5 Gesamt-Anfallshäufigkeit

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**N**	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**Verhältnis neg. bin. Modell [95-%-KI] p**	**Verhältnis proz. Red. [95-%-KI]**
Gesamt-Anfallshäufigkeit – Behandlungszeitraum							
75	0,52 [0,45; 0,60]	48% [40%; 55%]	76	0,73 [0,64; 0,84]	27% [16%; 36%]	0,71 [0,58; 0,86] 0,0007	29% [14%; 42%]
Gesamt-Anfallshäufigkeit – Erhaltungszeitraum							
71	0,45	55%	76	0,70	30%	0,64 [0,50; 0,82]	36%

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**N**	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**Verhältnis neg. bin. Modell [95-%-KI] p**	**Verhältnis proz. Red. [95-%-KI]**
	[0,38; 0,53]	[47%; 62%]		[0,59; 0,83]	[17%; 41%]	0,0004	[18%; 50%]
KI = Konfidenzintervall; neg. bin. Modell = Negativ-binomial Modell							
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Anzahl Anfälle als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.							

In der Studie GWEP1521 verringerte sich die Häufigkeit aller Anfälle gegenüber der Baselineperiode mit Epidyolex statistisch signifikant stärker als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

Im Behandlungszeitraum verringerte sich die prozentuale Gesamt-Anfallshäufigkeit bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, um 48% gegenüber der Baselineperiode, bei den Patienten mit Placebo um 27%. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion betrug 29 % (95-%-KI: [14%; 42]) und war statistisch signifikant zu Gunsten von Epidyolex (p im negativ-binomial Modell: 0,0007).

Bei Betrachtung des Erhaltungszeitraums ergeben sich vergleichbare, ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Epidyolex. Die prozentuale Gesamt-Anfallshäufigkeit verringerte sich bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, um 55% gegenüber der Baselineperiode, mit Placebo um 30%. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion betrug 36% (95-%-KI: [18%; 50%]) und war ebenfalls statistisch signifikant zu Gunsten von Epidyolex (p im negativ-binomial Modell: 0,0004).

4.3.1.3.1.2.6 Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 der Gesamtzahl von Anfällen um ≥ 75% - Behandlungszeitraum							
75	12 (16,0)	76	1 (1,3)	14,39 [1,82; 114,00]	12,07 [1,61; 90,44]	0,15 [0,06; 0,23][a]	0,0015
Reduktion der Häufigkeit der Gesamtzahl von Anfällen um ≥ 75% - Erhaltungszeitraum							
71	14 (19,7)	76	5 (6,6)	3,58 [1,21; 10,63]	2,99 [1,14; 7,85]	0,13 [0,02; 0,24][a]	0,0175

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 der Gesamtzahl von Anfällen um ≥ 50% - Behandlungszeitraum							
75	26 (34,7)	76	16 (21,1)	2,00 [0,96; 4,15]	1,64 [0,96; 2,79]	0,14 [−0,00; 0,28]	0,0655
Reduktion der Häufigkeit der Gesamtzahl von Anfällen um ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
71	28 (39,4)	76	18 (23,7)	2,10 [1,03; 4,29]	1,67 [1,02; 2,75]	0,16 [0,01; 0,31]	0,0418
Reduktion der Häufigkeit der Gesamtzahl von Anfällen um ≥ 25% - Behandlungszeitraum							
75	42 (56,0)	76	34 (44,7)	1,58 [0,83; 3,01]	1,22 [0,89; 1,68]	0,11 [−0,04; 0,27]	0,1733
Reduktion der Häufigkeit der Gesamtzahl von Anfällen um ≥ 25% - Erhaltungszeitraum							
71	45 (63,4)	76	37 (48,7)	1,82 [0,94; 3,52]	1,28 [0,96; 1,73]	0,14 [−0,02; 0,30]	0,0791
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
Patienten, die während des Behandlungszeitraums aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet.							

In der Studie GWEP1521 war die Reduktion der Häufigkeit aller Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50% und ≥ 75% gegenüber der Baselineperiode mit Epidyolex teils numerisch teils statistisch signifikant besser als mit Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

So zeigte sich im Behandlungszeitraum bei 16,0% der Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, eine Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit um mindestens 75% gegenüber der Baselineperiode, bei den mit Placebo behandelten Patienten belief sich der entsprechende Anteil auf 1,3%. Die RR beträgt 12,07 (95-%-KI: [1,61; 90,44]) zu Gunsten von Epidyolex. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,0015). Auch im Erhaltungszeitraums ergab sich für die Reduktion der Gesamt-Anfallshäufigkeit um mindestens 75% ein signifikanter Vorteil zu Gunsten von Epidyolex (RR = 2,99; 95-%-KI: [1,14; 7,85]); p = 0,0175).

Untermauert werden die Vorteile durch die teils numerischen teils signifikanten Vorteile bei der Reduktion um mindestens 50% und mindestens 25%.

4.3.1.3.1.2.7 Häufigkeit anderer Anfälle

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit anderer Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**N**	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**Verhältnis neg. bin. Modell [95-%-KI] p**	**Verhältnis proz. Red. [95-%-KI]**
Häufigkeit anderer Anfälle - Behandlungszeitraum							
75	0,61 [0,30; 1,22]	39% [−22%; 70%]	76	0,39 [0,21; 0,72]	61% [28%; 79%]	1,56 [0,61; 3,97] 0,3470	−56% [−297%; 39%]
Häufigkeit anderer Anfälle - Erhaltungszeitraum							
71	NA[a]	NA[a]	76	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
a = Modell konvergierte nicht							
KI = Konfidenzintervall; neg. bin. Modell = Negativ-binomial Modell; NA = nicht berechenbar							
Andere Anfälle umfassen Absence, myoklonische, partiell sensorische Anfälle,und infantile oder epileptischer Spasmen.							
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Anzahl Anfälle als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.							

Im Behandlungszeitraum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der prozentualen Reduktion der Häufigkeit von anderen Anfällen (Absencen, myoklonische, partiell sensorische Anfälle, infantile oder epileptischer Spasmen) gegenüber der Baselineperiode zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe. Für den Erhaltungszeitraum konnte keine Berechnung durchgeführt werden, da das statistische Modell nicht konvergierte. Zu berücksichtigen ist, dass nur in 12 Patienten der Epidyolex-Gruppe und 15 Patienten in der Placebo-Gruppe in der Baseline-Periode andere Anfälle berichtet wurden.

4.3.1.3.1.2.8 Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle

Die Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle wurde als Hauptanalyse in der gesamten ITT Population, als ergänzende Analyse in den Patienten analysiert, für die in der Baseline-Periode andere Anfälle berichtet wurden. Patienten ohne andere Anfälle in der Baseline-Periode konnten keine Reduktion der Anfälle erfahren und wurden in der Hauptanalyse als Patienten ohne Reduktion eingeschlossen, in der ergänzenden Analyse nicht berücksichtigt.

In der Studie GWEP1521 zeigten sich in der ITT Population keine relevanten Unterschiede in der Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle zwischen Epidyolex und Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75%, 100%" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 anderer Anfälle >=25% - Behandlungszeitraum							
75	6 (8,0)	76	12 (15,8)	0,46 [0,16; 1,31]	0,52 [0,21; 1,31]	-0,08 [-0,18; 0,02][a]	0,1448
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle >=25% - Erhaltungszeitraum							
71	5 (7,0)	76	12 (15,8)	0,41 [0,13; 1,23]	0,46 [0,17; 1,24]	-0,09 [-0,19; 0,01][a]	0,1074
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle >=50% - Behandlungszeitraum							
75	4 (5,3)	76	10 (13,2)	0,36 [0,11; 1,24]	0,42 [0,14; 1,27]	-0,08 [-0,17; 0,01][a]	0,1005
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle >=50% - Erhaltungszeitraum							
71	5 (7,0)	76	10 (13,2)	0,50 [0,16; 1,59]	0,56 [0,20; 1,54]	-0,06 [-0,16; 0,04][a]	0,2420
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle >=75% - Behandlungszeitraum							
75	2 (2,7)	76	8 (10,5)	0,23 [0,05; 1,12]	0,27 [0,06; 1,19]	-0,08 [-0,16; -0,00][a]	0,0537
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle >=75% - Erhaltungszeitraum							
71	3 (4,2)	76	9 (11,8)	0,33 [0,08; 1,29]	0,39 [0,11; 1,36]	-0,08 [-0,16; 0,01][a]	0,1023
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle zum 100% - Behandlungszeitraum							
75	2 (2,7)	76	5 (6,6)	0,38 [0,07; 2,10]	0,43 [0,09; 2,07]	-0,04 [-0,11; 0,03][a]	0,2588
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle zum 100% - Erhaltungszeitraum							
71	2 (2,8)	76	7 (9,2)	0,29 [0,06; 1,46]	0,33 [0,07; 1,50]	-0,06 [-0,14; 0,01][a]	0,1173
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
Patienten, die während des Behandlungszeitraums aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet.							

In der ergänzenden Analyse der Patienten mit berichteten anderen Anfällen zu Baseline zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, partiell sensorische Anfälle, infantile oder epileptischer Spasmen) um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% und 100% gegenüber der Baselineperiode zwischen Epidyolex und Placebo, sowohl im gesamten Behandlungszeitraum als auch im Erhaltungszeitraum. Da für deutlich weniger als 70% der eingeschlossenen Patienten andere Anfälle berichtet wurden, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75%, 100%" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population - nur Patienten mit anderen Anfällen zu Baseline.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		**Placebo**		**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 anderer Anfälle um ≥ 25% - Behandlungszeitraum							
12[b]	6 (50,0)	15[b]	12 (80,0)	0,19 [0,03; 1,26]	0,62 [0,34; 1,16][a]	−0,30 [−0,65; 0,05][a]	0,0970
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 25% - Erhaltungszeitraum							
12[b]	5 (41,7)	15[b]	12 (80,0)	0,13 [0,02; 0,90]	0,52 [0,25; 1,07][a]	−0,38 [−0,73; −0,04][a]	0,0423
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 50% - Behandlungszeitraum							
12[b]	4 (33,3)	15[b]	10 (66,7)	0,09 [0,01; 0,98]	0,50 [0,21; 1,20][a]	−0,33 [−0,69; 0,02][a]	0,0416
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 50% - Erhaltungszeitraum							
12[b]	5 (41,7)	15[b]	10 (66,7)	0,18 [0,02; 1,37]	0,62 [0,29; 1,34][a]	−0,25 [−0,62; 0,12][a]	0,1095
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 75% - Behandlungszeitraum							
12[b]	2 (16,7)	15[b]	8 (53,3)	0,06 [0,00; 0,87]	0,31 [0,08; 1,21][a]	−0,37 [−0,70; −0,04][a]	0,0321
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um ≥ 75% - Erhaltungszeitraum							
12[b]	3 (25,0)	15[b]	9 (60,0)	0,08 [0,01; 0,98]	0,42 [0,14; 1,21][a]	−0,35 [−0,70; −0,00][a]	0,0400
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um 100% - Behandlungszeitraum							
12[b]	2 (16,7)	15[b]	5 (33,3)	0,30 [0,03; 2,72]	0,50 [0,12; 2,14][a]	−0,17 [−0,49; 0,15][a]	0,3119
Reduktion der Häufigkeit anderer Anfälle um 100% - Erhaltungszeitraum							
12[b]	2 (16,7)	15[b]	7 (46,7)	0,17 [0,02; 1,29]	0,39 [0,10; 1,57]	−0,30 [−0,63; 0,03][a]	0,0953

a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren
b: Patienten, für die andere Anfälle berichtet wurden

KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests

Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.

Patienten, die während des Behandlungszeitraums aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet.

4.3.1.3.1.2.9 Kombinierter Score für fokale Anfälle

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt "Kombinierter Score für fokale Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**N**	**Verhältnis Behandlung / Baseline [95-%-KI]**	**Prozentuale Reduktion [95-%-KI]**	**Verhältnis neg. bin. Modell [95-%-KI] p**	**Verhältnis proz. Red. [95-%-KI]**
Kombinierter Score für fokale Anfälle - Behandlungszeitraum							
75	0,48 [0,40; 0,57]	52% [43%; 60%]	76	0,66 [0,56; 0,78]	34% [22%; 44%]	0,72 [0,56; 0,92] 0,0080	28% [8%; 44%]
Kombinierter Score für fokale Anfälle - Erhaltungszeitraum							
71	0,40 [0,32; 0,49]	60% [51%; 68%]	76	0,61 [0,51; 0,74]	39% [26%; 49%]	0,65 [0,48; 0,86] 0,0034	35% [14%; 52%]
KI = Konfidenzintervall; neg. bin. Modell = Negativ-binomial Modell							
Der kombinierte Score für fokale Anfälle wurde berechnet als die Summe von 1x Anzahl fokaler motorischer Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins, 2x Anzahl fokaler Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins und 3x Anzahl fokaler Anfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen.							
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit dem kombinierten Score als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.							

Die Auswertung des kombinierten Scores für fokale Anfälle mittels negativ-binomial Modell zeigte im Behandlungs- und Erhaltungszeitraum signifikante Unterschiede zu Gunsten von Epidyolex.

Dabei lag das Verhältnis der prozentualen Reduktion fokaler Anfälle gegenüber der Baselineperiode im Behandlungszeitraum bei 28% (95-%-KI: [8%; 44%]), mit einem p-Wert von 0,0080. Ähnlich verhielt es sich im Erhaltungszeitraum mit einem Verhältnis der prozentualen Reduktion um 35% (95-%-KI: [14%; 52%]) und einem p-Wert von 0,0034.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Status epilepticus – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität: Status epilepticus

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	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. Für jede Behandlungsgruppe wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Status-epilepticus-Episoden im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum jeweils gegenüber Baseline bestimmt. 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). Datenbasis: ITT-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 4-35: 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip 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 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt "Status Epilepticus" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			**Placebo**			**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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)**
Status Epilepticus - Behandlungszeitraum									
75	0 (0,0)	5 (6,7)	76	3 (4,0)	7 (9,2)	0,78 [0,23; 2,71]	0,78 [0,25; 2,44]	0,01 [−0,10; 0,12]	0,5636
Status Epilepticus - Erhaltungszeitraum									
71	0 (0,0)	2 (2,8)	76	3 (4,0)	5 (6,6)	0,47 [0,08; 2,69]	0,47 [0,09; 2,46]	−0,02 [−0,24; 0,20][a]	0,2677
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 Auswertung des Endpunktes „Status epilepticus“ ergab keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Status-epilepticus-Episoden zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe im Behandlungszeitraum und dem Erhaltungszeitraum gegenüber der Baselineperiode.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Verwendung von Notfallmedikation – 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: Verwendung von Notfallmedikation

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Während der gesamten Studie wurde bei Visiten und Sicherheitstelefonaten erfasst, an wie vielen Tagen seit der letzten Visite Notfallmedikamente verwendet wurden. Zur Standardisierung wurde die Anzahl der Tage, an denen eine Notfallmedikation erfolgte, summiert und anschließend der Durchschnitt pro 28 Tage errechnet. Dies geschah sowohl für den Behandlungszeitraum, als auch die Baselineperiode. Die Veränderung der durchschnittlichen Häufigkeit der Notfallmedikation im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline wurde mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, mit der Anzahl Tage mit Verwendung von Notfall-Medikation bei Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt. Datenbasis: Patienten der ITT-Population, die in der Baselineperiode eine Notfallmedikation erhalten haben.

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: Verwendung von Notfallmedikation 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen, die in der Baselineperiode eine Notfallmedikation erhalten haben. 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 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 "Verwendung von Notfallmedikation" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 Tage mit Verwendung von Notfallmedikation - Behandlungszeitraum							
16[a]	2,1 (2,2)	0,08 (0,57)	20[a]	2,3 (3,2)	−0,97 (0,48)	1,05 [−0,44; 2,55] 0,1607	0,47 [−0,19; 1,14]
a: Patienten der ITT-Population, die in der Baselineperiode eine Notfallmedikation erhalten haben.							
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 Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit der Anzahl Tage mit Verwendung von Notfall-Medikation bei Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt.							

In der Verwendung von Notfallmedikation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe bezüglich der Veränderung im Behandlungszeitraum gegenüber der Baselineperiode. Für den Erhaltungszeitraum liegen keine Daten vor.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte, die nach Einschätzung des Prüfarztes auf Epilepsie zurückzuführen waren, wurden bei jeder Visite ab Tag −28 im Prüfbogen des Patienten und durch den Prozess der Berichterstattung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst. Für die Baselineperiode und den Behandlungszeitraum wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test ausgewertet. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95-%-Konfidenzintervall (KI). Datenbasis: ITT-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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip 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 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		**Placebo**		**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo**			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95-%-KI]**	**RR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p (CMH)**
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen während des Baseline-Zeitraumes							
75	0 (0,0)	76	1 (1,3)	0,33 [0,01; 8,31][a]	0,34 [0,01; 8,16][a]	−0,01 [−0,04; 0,01][a]	0,3173
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen während des Behandlungszeitraums							
75	3 (4,0)	76	0 (0,0)	7,38 [0,37; 145,50]	7,09 [0,37; 134,98][a]	0,04 [-0,00; 0,08][a]	0,0809
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							

Während des Behandlungszeitraumes wurden drei Patienten der Epidyolex-Gruppe (4,0%) und kein Patient der Placebogruppe aufgrund von Epilepsie hospitalisiert. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex und der Kontrollgruppe mit einem RR von 7,09 (95-%-KI: [0,37; 134,98]) und einem p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests von 0,0809. In der Baselineperiode zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Die Betreuungsperson und/oder der Patient selbst 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“). Falls nur der Betreuer- oder nur der Patienten-Eindruck der Veränderung erhoben wurde, wurde dieser Wert verwendet; wenn beide Versionen vorlagen, wurde die Betreuer-Version genutzt. Der Wert wurde am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums erhoben. Fehlende Werte am Ende des Studienzeitraums wurden durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt (last observation carried forward/LOCF). Analysiert wurde die Veränderung im globalen Patient-/Betreuer-Eindruck gegenüber Baseline. Die Auswertung erfolgte zum einen mittels ordinaler logistischer Regression mit Behandlung als festem Effekt, zum anderen mittels ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt. Die Analyse erfolgte zum Therapieende und zum Ende des Studienzeitraums, jeweils gegenüber Baseline. Für die Analyse mittels ordinaler logistischer Regression werden die Odds-Ratio (OR) mit 95-%-KI und der p-Wert für die Veränderung gegenüber Baseline dargestellt. Für die ANCOVA werden dargestellt: der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) des globalen Patient-/Betreuer-Eindrucks der Veränderung im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline für jede Behandlungsgruppe sowie für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges’ g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). 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. Datenbasis: ITT-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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip 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 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline - ordinale logistische Regression" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	N	Odds Ratio [95-%-KI]	p-Wert
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung - Therapieende			
70	76	2,428 [1,327; 4,442]	0,004
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung - Ende des Studienzeitraums (LOCF)			
70	76	2,428 [1,327; 4,442]	0,004
KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward			
Der globale Patienten-/Betreuer-Eindruck nutzt entweder die Patienten- oder die Betreuer-Version falls nur eine Version ausgefüllt wurde. Falls beide Versionen ausgefüllt wurden, wurde die Betreuer-Version genutzt.			
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer ordinalen logistischen Regression mit Behandlung als festem Effekt.			

Die statistische Auswertung des Endpunktes „Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung“ am Therapieende gegenüber Baseline zeigte signifikante Unterschiede zu

Gunsten der Epidyolex-Gruppe mit einer OR von 2,428 (95-%-KI: [1,327; 4,442]) mit einem p-Wert von 0,004. Ein identisches Bild ergab sich am Ende des Studienzeitraums.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline - ANCOVA" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		**Placebo**		**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung - Therapieende					
70	3,03 (0,14)	76	3,46 (0,13)	−0,43 [−0,81; −0,05] 0,0265	−0,37 [−0,70; −0,04]
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung - Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
70	3,03 (0,14)	76	3,46 (0,13)	−0,43 [−0,81; −0,05] 0,0265	−0,37 [−0,70; −0,04]
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; LOCF = Last Observation Carried Forward					
Der globale Patienten-/Betreuer-Eindruck nutzt entweder die Patienten- oder die Betreuer-Version falls nur eine Version ausgefüllt wurde. Falls beide Versionen ausgefüllt wurden, wurde die Betreuer-Version genutzt.					
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit Behandlung als festem Effekt.					

Die Auswertung des Globalen Patient-/Betreuer-Eindrucks der Veränderung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) belegte signifikante Unterschiede zu Gunsten von Epidyolex mit einem p-Wert von 0,0265, jedoch keine relevanten Unterschiede bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g von −0,37 (95-%-KI: [−0,70; −0,04]), da das 95-%-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzgrenze von −0,20 gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt.[11] Die Ergebnisse sind für beide Erhebungszeitpunkte (nach Therapieende und nach Ende des Studienzeitraums) identisch.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im Globalen Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung " aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		**Placebo**		**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung - Therapieende							
70	48 (68,6)	76	30 (39,5)	3,35 [1,69; 6,62]	1,74 [1,26; 2,39]	0,29 [0,14; 0,45]	0,0004
Verbesserung im Globalen Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95-%-KI]**	**RR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p (CMH)**
70	48 (68,6)	76	30 (39,5)	3,35 [1,69; 6,62]	1,74 [1,26; 2,39]	0,29 [0,14; 0,45]	0,0004
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 Patienten-/Betreuer-Eindruck nutzt entweder die Patienten- oder die Betreuer-Version falls nur eine Version ausgefüllt wurde. Falls beide Versionen ausgefüllt wurden, wurde die Betreuer-Version genutzt.							

Gegenüber der Baselineperiode zeigte sich bei 68,8% der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 39,5% der Patienten in der Placebogruppe eine Verbesserung im Globalen Patienten/Betreuer-Eindruck der Veränderung. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Epidyolex mit einem RR von 1,74 (95-%-KI: [1,26; 2,39]) und einem p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests von 0,0004. Die Ergebnisse sind für beide Erhebungszeitpunkte (nach Therapieende und nach Ende des Studienzeitraums) identisch.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Morbidität: Globaler Arzt-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 4-48: Operationalisierung von Morbidität: Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Der behandelnde Arzt 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“). Der Wert wurde am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums erhoben. Fehlende Werte am Ende des Studienzeitraums wurden durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt (last observation carried forward/LOCF). Analysiert wurde die Veränderung im globalen Arzt-Eindruck gegenüber Baseline. Die Auswertung erfolgte zum einen mittels ordinaler logistischer Regression mit Behandlung als festem Effekt, zum anderen mittels ANCOVA mit Behandlung als festem Effekt. Die Analyse erfolgte zum Therapieende und zum Ende des Studienzeitraums, jeweils gegenüber Baseline. Für die Analyse mittels ordinaler logistischer Regression werden die Odds-Ratio (OR) mit 95-%-KI und der p-Wert für die Veränderung gegenüber Baseline dargestellt. Für die ANCOVA werden dargestellt: der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) des globalen Arzt-Eindrucks der Veränderung im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline für jede Behandlungsgruppe sowie für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges’ g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). 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. Datenbasis: ITT-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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Globaler Arzt-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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip 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 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline - ordinale logistische Regression" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	N	Odds Ratio [95-%-KI]	p-Wert
Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung - Therapieende			
72	76	2,574 [1,394; 4,754]	0,0025
Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung - Ende des Studienzeitraums (LOCF)			
72	76	2,574 [1,394; 4,754]	0,0025
KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward			
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer ordinalen logistischen Regression mit Behandlung als festem Effekt.			

Die statistische Auswertung des Endpunktes „Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung“ am Therapieende gegenüber Baseline zeigte signifikante Unterschiede zu Gunsten der Epidyolex-Gruppe mit einer OR von 2,574 (95-%-KI: [1,394; 4,754]) mit einem p-Wert von 0,0025. Ein identisches Bild ergab sich am Ende des Studienzeitraums.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline - ANCOVA" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 Arzt-Eindruck der Veränderung - Therapieende					
72	3,07 (0,12)	76	3,55 (0,12)	−0,48 [−0,81; −0,16] 0,0040	−0,48 [−0,81; −0,15]
Globaler Arzt-Eindruck der Veränderung - Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
72	3,07 (0,12)	76	3,55 (0,12)	−0,48 [−0,81; −0,16] 0,0040	−0,48 [−0,81; −0,15]
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; LOCF = Last Observation Carried Forward					
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit Behandlung als festem Effekt.					

Die Auswertung des Globalen Arzt-Eindrucks der Veränderung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) belegte signifikante Unterschiede zu Gunsten von Epidyolex mit einem p-Wert von 0,0040, jedoch keine relevanten Unterschiede bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges' g von −0,48 (95-%-KI: [−0,81; −0,16]), da das 95-%-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzgrenze von −0,20 gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt.[11] Die Ergebnisse sind für beide Erhebungszeitpunkte (nach Therapieende und nach Ende des Studienzeitraums) identisch.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im Globalen Arzt-Eindruck der Veränderung " aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 Arzt-Eindruck der Veränderung - Therapieende							
72	43 (59,7)	76	27 (35,5)	2,69 [1,38; 5,23]	1,68 [1,18; 2,40]	0,24 [0,09; 0,40]	0,0033
Verbesserung im Globalen Arzt-Eindruck der Veränderung - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
72	43 (59,7)	76	27 (35,5)	2,69 [1,38; 5,23]	1,68 [1,18; 2,40]	0,24 [0,09; 0,40]	0,0033
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							

Gegenüber der Baselineperiode zeigte sich bei 59,7% der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 35,5% der Patienten in der Placebogruppe eine Verbesserung im Globalen Arzt-Eindruck der Veränderung. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Epidyolex mit einem RR von 1,68 (95-%-KI: [1,18; 2,40]) und einem p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests von 0,0033. Die Ergebnisse sind für beide Erhebungszeitpunkte (nach Therapieende und nach Ende des Studienzeitraums) identisch.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp – 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 Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Die Betreuungsperson bzw. der Patient selbst schätzte die globale Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline in 3 Kategorien ein (Verkürzung der Anfallsdauer, Verlängerung der Anfallsdauer, keine Veränderung der Anfallsdauer). Falls nur der Betreuer- oder nur der Patienten-Eindruck der Veränderung erhoben wurde, wurde dieser Wert verwendet; wenn beide Versionen vorlagen, wurde die Betreuer-Version genutzt. Der Wert wurde am Therapieende erhoben. Analysiert wurde die Veränderung im globalen Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle gegenüber Baseline. Die Auswertung erfolgte mittels ordinaler logistischer Regression mit Altersgruppe als Kovariate und Behandlung als festem Effekt, dargestellt werden die Odds-Ratio (OR) mit 95-%-KI und der p-Wert für die Veränderung gegenüber Baseline dargestellt. Datenbasis: ITT-Population, wobei für jeden Anfallstyp nur Patienten in die Analysen eingeschlossen wurden, die während des Behandlungszeitraums mindestens einen Anfall des jeweiligen Typs hatten.

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 Morbidität: Globaler Patient-/ Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip 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 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 "Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag	**Placebo**	**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo**	
N	**N**	**Odds Ratio [95-%-KI]**	**p-Wert**
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonisch-klonischer Anfälle - Therapieende			
14	8	1,228 [0,196; 7,678]	0,8260
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonischer Anfälle - Therapieende			
19	15	3,359 [0,749; 15,074]	0,1137
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer klonischer Anfälle - Therapieende			
1	0	NA	NA
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer atonischer Anfälle - Therapieende			
5	9	>999,999 [<0,001; >999,999]	0,8875
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer myoklonischer Anfälle - Therapieende			
4	3	1,000 [<0,001; >999,999]	1,0000
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer partiell sensorischer Anfälle - Therapieende			
0	0	NA	NA
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer von Absencen - Therapieende			
2	2	1,000 [<0,001; >999,999]	1,0000
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer fokaler Typ-1-Anfälle - Therapieende			
12	14	1,327 [0,269; 6,542]	0,7284
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer fokaler Typ-2-Anfälle - Therapieende			
40	50	3,071 [1,296; 7,276]	0,0108
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer fokaler Typ-3-Anfälle - Therapieende			
13	17	3,281 [0,689; 15,623]	0,1357
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer infantiler epileptischer Spasmen - Therapieende			
4	4	3,236 [0,071; 147,123]	0,5465
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Status epileptici - Therapieende			
1	2	NA	NA
KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar			
Der globale Patienten-/Betreuer-Eindruck nutzt entweder die Patienten- oder die Betreuer-Version falls nur eine Version ausgefüllt wurde. Falls beide Versionen ausgefüllt wurden, wurde die Betreuer-Version genutzt.			
Für jeden Anfallstyp wurden nur Patienten in die Analysen eingeschlossen, die während des Behandlungszeitraums mindestens einen Anfall des jeweiligen Typs hatten.			
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer ordinalen logistischen Regression mit Altersgruppe als Kovariate und Behandlung			

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	N	Odds Ratio [95-%-KI]	p-Wert
als festem Effekt.			

Die statistische Auswertung des Endpunktes "Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp" zeigte teils signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der durchschnittlichen Anfallsdauer fokaler Typ-2-Anfälle zeigte sich eine signifikante Veränderung zu Gunsten von Epidyolex mit einer OR von 3,071 (95-%-KI: [1,296; 7,276]) und einem p-Wert von 0,0108.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, 2 – 18 Jahre) – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre)

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Der Fragebogen „Quality of Life in Childhood Epilepsy“ (QOLCE) wurde eigens entwickelt und validiert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre 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. Die Scores liegen jeweils zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte einen besseren Zustand bedeuten. Die Auswertung erfolgte für jede Subskala sowie die Gesamt-Lebensqualität mittels ANCOVA mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt. Dargestellt werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit Standardabweichung zu Studienbeginn und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler für die Veränderung zum Therapieende gegenüber Baseline, für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen werden der Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95-%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges’ g mit 95-%-KI angegeben. Abweichungen zu den im CSR beschriebenen Ergebnissen ergeben sich daraus, dass in den vorliegenden Analysen nur die beiden Studienarme Epidyolex 25 mg/kg/Tag und Placebo eingeschlossen wurden, nicht aber die Patienten der nicht zugelassenen Hochdosis Epidyolex. Datenbasis: ITT-Population (Patienten bis 18 Jahre). Diese umfasste 55 Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 56 Patienten in der Placebogruppe. Das Item "Allgemeine Gesundheit" wurde in der Studie versehentlich auch von 6 Patienten ausgeüllt, die zu Baseline 19 Jahre oder älter waren. In der vorliegenden Analyse wurden Patienten im Alter über 18 ausgeschlossen.

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre) 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE, 2−18 Jahre), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende							
43	29,6 (16,8)	7,57 (2,42)	51	25,0 (18,5)	1,55 (2,30)	6,03 [0,64; 11,41] 0,0287	0,46 [0,05; 0,87]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende							
53	55,4 (20,9)	2,89 (2,87)	54	53,5 (16,4)	1,78 (2,86)	1,11 [-5,16; 7,39] 0,7260	0,07 [-0,31; 0,45]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
36	37,7 (22,4)	0,17 (3,83)	41	37,5 (23,2)	-0,48 (3,67)	0,65 [-8,36; 9,66] 0,8862	0,03 [-0,42; 0,48]
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende							
22	48,2 (25,0)	4,32 (3,21)	20	40,0 (25,3)	5,16 (3,23)	-0,83 [-9,38; 7,71] 0,8441	-0,06 [-0,67; 0,55]
QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende							
29	34,2 (23,4)	4,23 (3,60)	27	32,5 (24,9)	-1,62 (3,60)	5,85 [-3,35; 15,05] 0,2072	0,34 [-0,19; 0,86]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende							
33	33,5 (26,8)	4,97 (4,05)	33	32,1 (26,5)	0,19 (4,00)	4,77 [-5,20; 14,75] 0,3423	0,23 [-0,25; 0,72]
QOLCE Subskala: Depression - Therapieende							
33	83,3 (12,0)	-0,57 (2,72)	36	77,1 (10,2)	-1,97 (2,59)	1,40 [-5,27; 8,08] 0,6763	0,10 [-0,37; 0,57]
QOLCE Subskala: Angst - Therapieende							
27	76,5 (18,3)	-3,27 (2,85)	28	76,2 (13,4)	-4,49 (2,82)	1,22 [-6,06; 8,50] 0,7373	0,09 [-0,44; 0,62]
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende							
27	67,5 (20,4)	-0,42 (3,45)	30	63,3 (15,7)	-3,27 (3,32)	2,85 [-5,92; 11,62] 0,5173	0,17 [-0,35; 0,69]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende							
26	71,1 (19,0)	3,91 (2,75)	24	71,3 (15,5)	-3,48 (2,76)	7,39 [0,07; 14,71] 0,0478	0,57 [0,00; 1,13]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende							
35	58,0 (33,6)	6,48 (5,16)	38	55,5 (27,9)	6,49 (5,02)	-0,01 [-12,40; 12,37] 0,9984	-0,00 [-0,46; 0,46]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende							
45	44,9 (30,3)	8,64 (3,71)	45	38,3 (27,9)	6,29 (3,72)	2,34 [-6,23; 10,92] 0,5883	0,11 [-0,30; 0,53]
QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende							
38	55,3 (34,5)	3,91 (4,91)	40	58,1 (34,6)	11,81 (4,82)	-7,90 [-19,50; 3,70] 0,1788	-0,30 [-0,75; 0,14]
QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende							
42	48,9 (16,9)	4,91 (1,84)	47	49,9 (14,9)	2,35 (1,78)	2,57 [-1,62; 6,76]	0,26 [-0,16; 0,67]

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
						0,2263	
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende							
54	37,5 (24,2)	3,59 (3,29)	56	33,9 (25,0)	5,36 (3,27)	-1,78 [-8,94; 5,39] 0,6238	-0,09 [-0,47; 0,28]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende							
46	45,7 (24,9)	2,52 (3,57)	49	48,5 (22,5)	5,38 (3,48)	-2,86 [-10,87; 5,15] 0,4799	-0,14 [-0,55; 0,26]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende							
35	52,1 (13,2)	3,50 (1,98)	43	48,2 (13,9)	2,48 (1,84)	1,03 [-3,61; 5,67] 0,6609	0,10 [-0,35; 0,55]

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 Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA Modells mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt.

Die statistische Auswertung des Fragebogens zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE, bis 18 Jahre) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe. Dies gilt für alle Subskalen sowie die Gesamt-Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte am Therapieende und bezog sich auf die Veränderung gegenüber der Baselineperiode.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten

gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.10 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre) – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Der Fragebogen „Quality of Life in Epilepsy, Version 2“ (QOLIE-31-P) wurde für erwachsene Epilepsie-Patienten ab 19 Jahren entwickelt und validiert und wird häufig eingesetzt. 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. Die Scores liegen jeweils zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte einen besseren Zustand bedeuten. Die Auswertung erfolgte für jede QOLIE-Subskala sowie den Gesamtscore mittels ANCOVA mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt. Dargestellt werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit Standardabweichung zu Studienbeginn und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler für die Veränderung zum Therapieende gegenüber Baseline, für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen werden der Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95-%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges’ g mit 95-%-KI angegeben. Abweichungen zu den im CSR beschriebenen Ergebnissen ergeben sich daraus, dass in den vorliegenden Analysen nur die beiden Studienarme Epidyolex 25 mg/kg/Tag und Placebo eingeschlossen wurden, nicht aber die Patienten der nicht zugelassenen Hochdosis Epidyolex. Datenbasis: ITT-Population (Patienten ab 19 Jahren, 20 Patienten im Epidyolex-Arm, 20 Patienten im Placebo-Arm).

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy/QOLIE, Version 2, ab 19 Jahre) 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in Epilepsie (QOLIE, Version 2, ab 19 Jahre, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95-%-KI]
QOLIE Subskala: Energie/Müdigkeit, gewichteter Score - Therapieende							
13	51,3 (29,2)	−9,23 (10,93)	10	33,9 (25,1)	−16,44 (13,65)	7,22 [−12,83; 27,26] 0,4604	0,31 [−0,52; 1,13]
QOLIE Subskala: Stimmung, gewichteter Score - Therapieende							
14	66,6 (24,0)	−15,83 (13,02)	10	46,4 (26,4)	0,28 (15,43)	−16,11 [−39,80; 7,58] 0,1714	−0,57 [−1,39; 0,26]

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95-%-KI]**
QOLIE Subskala: Tägliche Aktivitäten, gewichteter Score: - Therapieende							
13	48,4 (34,5)	6,18 (12,60)	10	28,8 (27,1)	9,74 (15,88)	−3,56 [−26,55; 19,43] 0,7496	−0,13 [−0,96; 0,69]
QOLIE Subskala: Kognition, gewichteter Score - Therapieende							
12	45,3 (37,1)	−12,01 (16,07)	10	32,5 (22,8)	2,25 (19,56)	−14,26 [−43,17; 14,66] 0,3141	−0,43 [−1,28; 0,42]
QOLIE Subskala: Medikationseffekte, gewichteter Score - Therapieende							
13	60,6 (37,9)	6,55 (18,71)	10	38,6 (38,4)	16,65 (20,97)	−10,09 [−41,84; 21,65] 0,5138	−0,27 [−1,10; 0,56]
QOLIE Subskala: Sorgen wegen Anfällen, gewichteter Score - Therapieende							
12	44,0 (33,3)	2,64 (13,14)	10	32,2 (39,7)	−3,72 (15,86)	6,36 [−16,97; 29,70] 0,5739	0,24 [−0,61; 1,08]
QOLIE Subskala: Gesamt-Lebensqualität, gewichteter Score - Therapieende							
13	48,1 (29,6)	−10,12 (13,12)	10	36,8 (31,2)	−10,20 (15,89)	0,08 [−22,90; 23,06] 0,9943	0,00 [−0,82; 0,83]
QOLIE Gesamtscore - Therapieende							
12	69,3 (16,3)	−1,63 (7,60)	10	58,0 (13,3)	2,01 (8,96)	−3,64 [−17,87; 10,59] 0,5975	−0,22 [−1,06; 0,62]

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 Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt.

Die statistische Auswertung des Fragebogens zur Lebensqualität in der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe. Dies gilt für alle Subskalen des QOLIE und den Gesamtscore. Die Auswertung erfolgte am Therapieende und bezog sich auf die Veränderung gegenüber der Baselineperiode.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.11 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 4-62: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	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. Daraus werden der zusammengesetzte Standardscore für adaptives Verhalten sowie Indizes für fehlgeleitetes Verhalten ermittelt. Höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand. Der Endpunkt wurde zum Ende des Studienzeitraums sowie zu Therapieende erhoben. Fehlende Werte wurden gemäß durch Fortschreibung des letzten Wertes imputiert (last observation carried forward/LOCF). Die Auswertung erfolgte für jede Komponente der Vineland-II-Skalen mittels ANCOVA mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt. Dargestellt werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit Standardabweichung zu Studienbeginn und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler für die Veränderung zum Therapieende gegenüber Baseline, für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen werden der Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95-%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95-%-KI angegeben.Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Abweichungen zu den im CSR beschriebenen Ergebnissen ergeben sich daraus, dass in den vorliegenden Analysen nur die beiden Studienarme Epidyolex 25 mg/kg/Tag und Placebo eingeschlossen wurden, nicht aber die Patienten der nicht zugelassenen Hochdosis Epidyolex. Datenbasis: ITT-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 4-63: 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95-%-KI]
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
57	7,3 (4,8)	0,25 (0,21)	58	6,2 (4,7)	0,24 (0,21)	0,00 [−0,58; 0,59] 0,9870	0,00 [−0,36; 0,37]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
52	6,5	0,13	53	5,9	0,16	−0,03	−0,02

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95-%-KI]**
	(4,9)	(0,21)		(4,5)	(0,20)	[−0,60; 0,54] 0,9178	[−0,40; 0,36]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
52	6,8 (3,8)	0,02 (0,09)	57	6,7 (3,7)	−0,11 (0,09)	0,12 [−0,13; 0,38] 0,3361	0,18 [−0,19; 0,56]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
49	52,5 (23,5)	−0,08 (0,89)	49	49,9 (24,7)	1,28 (0,90)	−1,36 [−3,82; 1,09] 0,2723	−0,22 [−0,62; 0,18]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
55	6,4 (5,1)	0,25 (0,20)	58	6,7 (4,5)	−0,24 (0,20)	0,49 [−0,06; 1,04] 0,0786	0,33 [−0,04; 0,70]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
53	7,1 (4,6)	0,11 (0,21)	62	7,2 (4,2)	−0,08 (0,19)	0,19 [−0,36; 0,74] 0,4911	0,13 [−0,24; 0,50]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
51	5,9 (4,3)	−0,14 (0,18)	58	6,1 (4,8)	−0,18 (0,16)	0,04 [−0,44; 0,51] 0,8839	0,03 [−0,35; 0,40]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
48	49,9 (22,8)	0,01 (0,83)	54	52,7 (24,3)	−0,58 (0,77)	0,59 [−1,63; 2,80] 0,5999	0,10 [−0,29; 0,49]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
48	6,5 (4,0)	0,04 (0,20)	52	6,8 (4,2)	−0,16 (0,19)	0,20 [−0,35; 0,74] 0,4749	0,14 [−0,25; 0,54]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
46	5,6 (4,0)	0,11 (0,24)	53	6,3 (4,5)	−0,16 (0,22)	0,28 [−0,37; 0,92] 0,3964	0,17 [−0,23; 0,57]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
53	9,0 (4,2)	0,07 (0,20)	58	8,5 (4,1)	0,02 (0,19)	0,06 [−0,48; 0,60] 0,8274	0,04 [−0,33; 0,41]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
43	54,2 (20,9)	0,66 (1,01)	48	55,7 (24,0)	0,34 (0,95)	0,33 [−2,37; 3,02] 0,8100	0,05 [−0,36; 0,46]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
44	9,2 (4,6)	0,20 (0,31)	51	9,4 (3,7)	−0,15 (0,29)	0,35 [−0,48; 1,19]	0,17 [−0,23; 0,57]

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95-%-KI]**
						0,4054	
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
43	7,9 (5,5)	0,20 (0,25)	54	7,7 (4,5)	0,32 (0,22)	−0,12 [−0,77; 0,53] 0,7217	−0,07 [−0,47; 0,33]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
39	63,2 (29,7)	0,57 (0,81)	49	61,7 (23,2)	0,38 (0,72)	0,19 [−1,93; 2,31] 0,8616	0,04 [−0,38; 0,46]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
43	49,8 (22,0)	−0,02 (0,76)	47	51,3 (25,4)	−0,01 (0,73)	−0,00 [−2,03; 2,02] 0,9967	−0,00 [−0,41; 0,41]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
50	19,6 (2,7)	−0,01 (0,29)	55	19,9 (2,4)	−0,21 (0,27)	0,20 [−0,58; 0,98] 0,6071	0,10 [−0,28; 0,48]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
48	17,5 (2,7)	0,59 (0,29)	53	17,1 (2,5)	−0,22 (0,28)	0,81 [0,01; 1,60] 0,0472	0,40 [0,00; 0,79]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
42	19,1 (2,5)	0,25 (0,30)	42	19,5 (2,2)	−0,15 (0,29)	0,40 [−0,42; 1,23] 0,3344	0,21 [−0,22; 0,64]
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Therapieende							
57	7,3 (4,8)	0,25 (0,21)	58	6,2 (4,7)	0,24 (0,21)	0,00 [−0,58; 0,59] 0,9870	0,00 [−0,36; 0,37]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Therapieende							
52	6,5 (4,9)	0,13 (0,21)	53	5,9 (4,5)	0,16 (0,20)	−0,03 [−0,60; 0,54] 0,9178	−0,02 [−0,40; 0,36]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Therapieende							
52	6,8 (3,8)	0,02 (0,09)	57	6,7 (3,7)	−0,11 (0,09)	0,12 [−0,13; 0,38] 0,3361	0,18 [−0,19; 0,56]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Therapieende							
49	52,5 (23,5)	−0,08 (0,89)	49	49,9 (24,7)	1,28 (0,90)	−1,36 [−3,82; 1,09] 0,2723	−0,22 [−0,62; 0,18]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Therapieende							
55	6,4 (5,1)	0,25 (0,20)	58	6,7 (4,5)	−0,24 (0,20)	0,49 [−0,06; 1,04]	0,33 [−0,04; 0,70]

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95-%-KI]**
						0,0786	
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Therapieende							
53	7,1 (4,6)	0,11 (0,21)	62	7,2 (4,2)	−0,08 (0,19)	0,19 [−0,36; 0,74] 0,4911	0,13 [−0,24; 0,50]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Therapieende							
51	5,9 (4,3)	−0,14 (0,18)	58	6,1 (4,8)	−0,18 (0,16)	0,04 [−0,44; 0,51] 0,8839	0,03 [−0,35; 0,40]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Therapieende							
48	49,9 (22,8)	0,01 (0,83)	54	52,7 (24,3)	−0,58 (0,77)	0,59 [−1,63; 2,80] 0,5999	0,10 [−0,29; 0,49]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Therapieende							
48	6,5 (4,0)	0,04 (0,20)	52	6,8 (4,2)	−0,16 (0,19)	0,20 [−0,35; 0,74] 0,4749	0,14 [−0,25; 0,54]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Therapieende							
46	5,6 (4,0)	0,11 (0,24)	53	6,3 (4,5)	−0,16 (0,22)	0,28 [−0,37; 0,92] 0,3964	0,17 [−0,23; 0,57]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Therapieende							
53	9,0 (4,2)	0,07 (0,20)	58	8,5 (4,1)	0,02 (0,19)	0,06 [−0,48; 0,60] 0,8274	0,04 [−0,33; 0,41]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Therapieende							
43	54,2 (20,9)	0,66 (1,01)	48	55,7 (24,0)	0,34 (0,95)	0,33 [−2,37; 3,02] 0,8100	0,05 [−0,36; 0,46]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Therapieende							
44	9,2 (4,6)	0,20 (0,31)	51	9,4 (3,7)	−0,15 (0,29)	0,35 [−0,48; 1,19] 0,4054	0,17 [−0,23; 0,57]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Therapieende							
43	7,9 (5,5)	0,20 (0,25)	54	7,7 (4,5)	0,32 (0,22)	−0,12 [−0,77; 0,53] 0,7217	−0,07 [−0,47; 0,33]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Therapieende							
39	63,2 (29,7)	0,57 (0,81)	49	61,7 (23,2)	0,38 (0,72)	0,19 [−1,93; 2,31] 0,8616	0,04 [−0,38; 0,46]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Therapieende							
43	49,8 (22,0)	−0,02 (0,76)	47	51,3 (25,4)	−0,01 (0,73)	−0,00 [−2,03; 2,02] 0,9967	−0,00 [−0,41; 0,41]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Therapieende							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95-%-KI]**
50	19,6 (2,7)	−0,01 (0,29)	55	19,9 (2,4)	−0,21 (0,27)	0,20 [−0,58; 0,98] 0,6071	0,10 [−0,28; 0,48]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Therapieende							
48	17,5 (2,7)	0,59 (0,29)	53	17,1 (2,5)	−0,22 (0,28)	0,81 [0,01; 1,60] 0,0472	0,40 [0,00; 0,79]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Therapieende							
42	19,1 (2,5)	0,25 (0,30)	42	19,5 (2,2)	−0,15 (0,29)	0,40 [−0,42; 1,23] 0,3344	0,21 [−0,22; 0,64]
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 Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt.							

Die statistische Auswertung der Vineland-II-Skalen zum adaptiven Verhalten wies bis auf wenige Ausnahmen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe auf. Die Auswertung erfolgte sowohl am Therapieende als auch am Ende des Studienzeitraums und bezog sich auf die Veränderung gegenüber der Baselineperiode.

Signifikante, jedoch nicht relevante Veränderungen waren zu beiden Erhebungszeitpunkten in der Kategorie „Fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung“ zu sehen. Bei einem p-Wert von 0,0472, einer Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz von 0,81 (95-%-KI: [0,01; 1,60]) und einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges’ g von 0,40 (95-%-KI: [0,00; 0,79]) waren die Werte für beide Erhebungszeitpunkte identisch.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.12 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Achenbach Verhaltens-Checkliste – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Achenbach Verhaltens-Checkliste

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Die Achenbach Verhaltens-Checkliste wurde nach Altersgruppen (1 – 5 Jahre, 6 – 18 Jahre, 18 – 59 Jahre) von Patienten bzw. deren Betreuern verwendet, um internalisierendes Verhalten (wie Depression und Angst), externalisierendes Verhalten (wie Aggression), Stress, obsessiv-zwanghaftes Verhalten oder träges kognitives Tempo zu bewerten. Aussagen über das Verhalten des Patienten wurden auf einer Likert-Skala aufgezeichnet: 0 = Nicht wahr, 1 = Etwas oder manchmal wahr, 2 = Sehr wahr oder oft wahr. Die Werte wurden zu Baseline sowie am Therapieende erhoben. Die Auswertung erfolgte für jede Komponente der der Achenbach Verhaltens-Checkliste mittels ANCOVA mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt. Dargestellt werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit Standardabweichung zu Studienbeginn und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler für die Veränderung zum Therapieende gegenüber Baseline, für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen werden der Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95-%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95-%-KI angegeben.Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Abweichungen zu den im CSR beschriebenen Ergebnissen ergeben sich daraus, dass in den vorliegenden Analysen nur die beiden Studienarme Epidyolex 25 mg/kg/Tag und Placebo eingeschlossen wurden, nicht aber die Patienten der nicht zugelassenen Hochdosis Epidyolex. Datenbasis: ITT-Population (Patienten bis 18 Jahre). Diese umfasste 15 Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 17 Patienten in der Placebogruppe im Alter von 1,5 bis 5 Jahren, 40 Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 39 Patienten in der Placebogruppe im Alter von 6 bis <18 Jahren und 20 Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 20 Patienten in der Placebogruppe im Alter ab 18 Jahren.

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Achenbach Verhaltens-Checkliste 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt "Achenbach kindliches Verhalten Checkliste, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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]
CBCL (1,5−5 Jahre), Syndrom-Skala: Emotionale Reaktivität - Therapieende							
14	4,4 (2,9)	−0,13 (0,58)	15	2,9 (3,3)	−1,01 (0,56)	0,88 [−0,82; 2,57] 0,2971	0,38 [−0,35; 1,12]
CBCL (1,5−5 Jahre), Syndrom-Skala: Ängstlich/Depressiv - Therapieende							
14	4,5 (2,7)	−1,31 (0,52)	15	2,9 (2,4)	−0,31 (0,51)	−0,99 [−2,53; 0,54] 0,1953	−0,48 [−1,22; 0,26]
CBCL (1,5−5 Jahre), Syndrom-Skala: Körperliche Beschwerden - Therapieende							
14	2,6 (1,8)	−0,07 (0,63)	15	1,9 (2,0)	−0,34 (0,61)	0,27 [−1,54; 2,08]	0,11 [−0,62; 0,84]

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95-%-KI]
						0,7622	
CBCL 1,5−5, Syndrom-Skala: Sozialer Rückzug - Therapieende							
14	4,6 (2,6)	−0,35 (0,56)	15	5,0 (3,0)	−0,81 (0,54)	0,46 [−1,14; 2,05] 0,5611	0,21 [−0,52; 0,94]
CBCL (1,5−5 Jahre), Syndrom-Skala: Aufmerksamkeitsprobleme - Therapieende							
14	6,2 (2,0)	−0,82 (0,48)	15	5,3 (2,9)	−0,17 (0,46)	−0,66 [−2,03; 0,72] 0,3359	−0,35 [−1,09; 0,38]
CBCL (1,5−5 Jahre), Syndrom-Skala: Aggressives Verhalten - Therapieende							
14	16,0 (7,0)	−2,90 (1,39)	15	11,2 (8,6)	−0,63 (1,34)	−2,28 [−6,34; 1,79] 0,2604	−0,42 [−1,15; 0,32]
CBCL (1,5−5 Jahre), Syndrom-Skala: Andere Probleme - Therapieende							
14	19,6 (7,6)	−3,62 (1,52)	15	16,9 (9,4)	−1,35 (1,47)	−2,27 [−6,66; 2,11] 0,2964	−0,38 [−1,12; 0,35]
CBCL (1,5−5 Jahre), Syndrom-Skala: Schlafprobleme - Therapieende							
14	4,3 (3,2)	−0,18 (0,46)	15	3,4 (2,9)	−0,97 (0,45)	0,79 [−0,54; 2,11] 0,2324	0,44 [−0,30; 1,18]
CBCL (1,5−5 Jahre), Problem-Skala: Internalisierende Auffälligkeiten - Therapieende							
14	16,1 (8,7)	−1,92 (1,78)	15	12,7 (7,9)	−2,40 (1,72)	0,48 [−4,66; 5,62] 0,8496	0,07 [−0,66; 0,80]
CBCL (1,5−5 Jahre), Problem-Skala: Externalisierende Auffälligkeiten - Therapieende							
14	22,2 (8,3)	−3,76 (1,41)	15	16,5 (10,6)	−0,76 (1,36)	−3,00 [−7,13; 1,12] 0,1467	−0,54 [−1,28; 0,20]
CBCL (1,5−5 Jahre), Problem-Skala: Andere Auffälligkeiten - Therapieende							
14	23,9 (10,0)	−3,82 (1,74)	15	20,3 (11,0)	−2,30 (1,68)	−1,52 [−6,55; 3,50] 0,5382	−0,23 [−0,96; 0,51]
CBCL (1,5−5 Jahre), Gesamtauffälligkeit - Therapieende							
14	62,3 (25,2)	−9,48 (4,15)	15	49,5 (28,1)	−5,49 (4,01)	−3,99 [−16,03; 8,05] 0,5020	−0,25 [−0,98; 0,49]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Ängstlich/depressiv - Therapieende							
30	3,5 (4,2)	−0,25 (0,65)	32	3,1 (2,7)	−0,62 (0,66)	0,37 [−0,97; 1,72] 0,5780	0,14 [−0,36; 0,64]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Rückzug/depressiv - Therapieende							
30	2,9 (2,0)	−0,45 (0,45)	32	3,2 (2,8)	−0,36 (0,46)	−0,09 [−1,01; 0,84] 0,8493	−0,05 [−0,55; 0,45]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Körperliche Beschwerden - Therapieende							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95-%-KI]**
30	2,7 (2,7)	−0,34 (0,63)	32	2,8 (2,6)	−0,93 (0,64)	0,59 [−0,71; 1,89] 0,3663	0,23 [−0,27; 0,73]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Regelverletzendes Verhalten - Therapieende							
30	2,3 (2,7)	−0,03 (0,37)	32	1,9 (2,2)	−0,35 (0,38)	0,32 [−0,44; 1,08] 0,4022	0,21 [−0,29; 0,71]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Aggressives Verhalten - Therapieende							
30	7,9 (6,8)	0,21 (0,88)	32	7,7 (5,8)	0,25 (0,90)	−0,04 [−1,85; 1,78] 0,9687	−0,01 [−0,51; 0,49]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Soziale Probleme - Therapieende							
30	6,5 (4,2)	−0,37 (0,59)	32	6,5 (3,4)	−0,04 (0,61)	−0,33 [−1,56; 0,90] 0,5950	−0,13 [−0,63; 0,36]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Denk- und repetitive Probleme - Therapieende							
30	4,7 (4,5)	−0,73 (0,62)	32	5,0 (4,0)	−0,30 (0,63)	−0,43 [−1,71; 0,85] 0,5027	−0,17 [−0,67; 0,33]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Aufmerksamkeitsprobleme - Therapieende							
30	9,6 (4,2)	−0,75 (0,73)	32	10,6 (3,4)	−0,54 (0,74)	−0,21 [−1,72; 1,30] 0,7828	−0,07 [−0,57; 0,43]
CBCL (6−18 Jahre), Syndrom-Skala: Andere Probleme - Therapieende							
30	6,0 (4,1)	−1,46 (0,62)	32	5,5 (3,4)	−1,00 (0,64)	−0,46 [−1,74; 0,82] 0,4729	−0,18 [−0,68; 0,32]
CBCL (6−18 Jahre), Problem-Skala: Internalisierende Probleme - Therapieende							
30	9,1 (7,3)	−1,07 (1,34)	32	9,1 (6,2)	−1,94 (1,37)	0,87 [−1,91; 3,64] 0,5341	0,16 [−0,34; 0,66]
CBCL (6−18 Jahre), Problem-Skala: Externalisierende Probleme - Therapieende							
30	10,2 (9,1)	0,18 (1,04)	32	9,6 (7,3)	−0,04 (1,07)	0,23 [−1,93; 2,38] 0,8333	0,05 [−0,45; 0,55]
CBCL (6−18 Jahre), Problem-Skala: Andere Probleme - Therapieende							
30	26,8 (12,9)	−3,32 (1,94)	32	27,5 (10,8)	−1,81 (1,98)	−1,51 [−5,50; 2,49] 0,4538	−0,19 [−0,69; 0,31]
CBCL (6−18 Jahre), Problem-Skala: Gesamtauffälligkeit - Therapieende							
30	46,1 (27,1)	−4,02 (3,76)	32	46,1 (20,9)	−3,76 (3,86)	−0,27 [−8,04; 7,51] 0,9457	−0,02 [−0,52; 0,48]
CBCL (6−18 Jahre), Aktivitäten - Therapieende							
28	5,1 (4,0)	0,45 (0,44)	32	4,1 (3,4)	1,06 (0,43)	−0,61 [−1,53; 0,31]	−0,34 [−0,85; 0,17]

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95-%-KI]
						0,1908	
CBCL (6−18 Jahre), Soziale Kompetenzen - Therapieende							
29	2,8 (2,2)	0,01 (0,33)	31	3,0 (2,4)	0,07 (0,34)	−0,06 [−0,75; 0,63] 0,8616	−0,04 [−0,55; 0,46]
CBCL (6−18 Jahre), Schule - Therapieende							
15	2,3 (1,3)	0,16 (0,29)	15	2,0 (1,2)	−0,12 (0,25)	0,27 [−0,25; 0,80] 0,2924	0,38 [−0,34; 1,10]
CBCL (6−18 Jahre), Gesamtkompetenz - Therapieende							
14	12,6 (5,3)	0,13 (1,09)	13	11,2 (5,8)	0,44 (0,95)	−0,31 [−2,36; 1,73] 0,7527	−0,12 [−0,87; 0,64]
CBCL = Child Behaviour Checklist; 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 Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt.							

Die statistische Auswertung der Achenbach-Checkliste für das Verhalten von Kindern (1,5 – 6 Jahre bzw. 6 – 18 Jahre) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe zum Therapieende gegenüber den jeweiligen Baseline-Werten.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt "Achenbach Verhalten Erwachsener Checkliste, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95-%-KI]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Ängstlich/depressiv - Therapieende							
18	5,8 (5,6)	−0,69 (0,63)	15	4,3 (4,7)	0,23 (0,69)	−0,92 [−2,85; 1,01] 0,3361	−0,33 [−1,02; 0,36]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Rückzug - Therapieende							
18	3,6 (2,5)	0,42 (0,66)	15	3,2 (2,7)	0,50 (0,72)	−0,08 [−2,07; 1,91] 0,9351	−0,03 [−0,71; 0,66]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Körperliche Beschwerden - Therapieende							
18	4,4	0,00	15	4,1	−0,14	0,14 [−2,66; 2,93]	0,03

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien-beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95-%-KI]
	(3,9)	(0,92)		(2,7)	(1,01)	0,9208	[−0,65; 0,72]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Aggressives Verhalten - Therapieende							
18	6,1 (6,3)	−0,76 (0,70)	15	5,7 (4,5)	0,38 (0,76)	−1,14 [−3,25; 0,97] 0,2786	−0,38 [−1,07; 0,31]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Regelverletzendes Verhalten - Therapieende							
18	2,7 (3,2)	0,24 (0,50)	15	1,9 (2,3)	0,98 (0,55)	−0,74 [−2,26; 0,79] 0,3325	−0,34 [−1,03; 0,35]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Aufdringlich - Therapieende							
18	2,5 (2,6)	0,17 (0,26)	15	2,3 (1,4)	−0,27 (0,28)	0,43 [−0,35; 1,21] 0,2664	0,39 [−0,31; 1,08]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Denk- und repetitive Probleme - Therapieende							
18	2,6 (2,1)	−0,51 (0,35)	15	3,7 (2,4)	−0,39 (0,38)	−0,12 [−1,20; 0,96] 0,8191	−0,08 [−0,76; 0,61]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Aufmerksamkeitsprobleme - Therapieende							
18	7,9 (6,4)	−1,03 (1,17)	15	8,4 (5,4)	2,04 (1,29)	−3,08 [−6,64; 0,48] 0,0878	−0,60 [−1,30; 0,10]
ABCL (18−59 Jahre), Syndrom-Skala: Andere Probleme - Therapieende							
18	8,8 (5,5)	−0,19 (1,07)	15	9,5 (3,7)	1,16 (1,17)	−1,36 [−4,59; 1,88] 0,3995	−0,29 [−0,98; 0,40]
ABCL (18−59 Jahre), Problem-Skala: Internalisierende Probleme - Therapieende							
18	13,8 (9,7)	−0,28 (1,84)	15	11,6 (7,4)	0,60 (2,01)	−0,88 [−6,46; 4,70] 0,7501	−0,11 [−0,80; 0,58]
ABCL (18−59 Jahre), Problem-Skala: Externalisierende Probleme - Therapieende							
18	11,3 (11,4)	−0,36 (1,06)	15	9,9 (7,1)	1,10 (1,17)	−1,46 [−4,69; 1,76] 0,3613	−0,32 [−1,01; 0,37]
ABCL (18−59 Jahre), Problem-Skala: Andere - Therapieende							
18	19,3 (12,3)	−1,70 (2,38)	15	21,5 (8,8)	2,77 (2,60)	−4,47 [−11,68; 2,75] 0,2162	−0,43 [−1,12; 0,26]
ABCL (18−59 Jahre), Problem-Skala: Gesamtauffälligkeit - Therapieende							
18	44,4 (31,0)	−2,15 (5,01)	15	43,0 (21,0)	4,24 (5,49)	−6,39 [−21,56; 8,79] 0,3968	−0,29 [−0,98; 0,40]
ABCL (18−59 Jahre), Kritische Elemente - Therapieende							
17	4,9 (4,1)	−1,07 (0,54)	14	6,0 (3,1)	−0,05 (0,59)	−1,02 [−2,66; 0,63] 0,2151	−0,45 [−1,16; 0,27]
ABCL (18−59 Jahre), Freunde-Skala: Gesamtauffälligkeit - Therapieende							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95-%-KI]**
18	5,7 (3,4)	0,39 (0,49)	15	4,9 (4,2)	0,26 (0,53)	0,13 [−1,35; 1,61] 0,8571	0,06 [−0,62; 0,75]
ABCL = Adult Behaviour Checklist; 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 Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt.							

Die statistische Auswertung der Achenbach-Checkliste zum Verhalten Erwachsener (18 – 59 Jahre) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe zum Therapieende gegenüber den jeweiligen Baseline-Werten.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.13 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen zur sozialen Kommunikation – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Soziale Kommunikation Fragebogen

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Der Fragebogen zur sozialen Kommunikation (Social Communication Questionnaire/SCQ) wurde von den Betreuern aller Patienten über 4 Jahre mit einem geistigen Alter von mindestens 2 Jahren ausgefüllt. Der Fragebogen bewertet die Bereiche gegenseitige soziale Interaktion, Kommunikation und eingeschränkte, sich wiederholende und stereotype Verhaltensmuster. Die Skala bewertet das Verhalten anhand von 40 Fragen, die jeweils mit Ja oder Nein zu beantworten sind, jeweils bezogen auf den Zeitraum der letzten drei Monate. Aus den Angaben werden Scores in drei Domänen (wechselseitige soziale Interaktion, Kommunikation und stereotype Verhaltensmuster) sowie ein Gesamtscore ermittelt. Niedrigere Werte bedeuten einen besseren Zustand. Die Auswertung erfolgte für jede Domäne und den Gesamtscore mittels ANCOVA mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt. Dargestellt werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert mit Standardabweichung zu Studienbeginn und der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler für die Veränderung zum Therapieende gegenüber Baseline, für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen werden der Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95-%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95-%-KI angegeben.Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Abweichungen zu den im CSR beschriebenen Ergebnissen ergeben sich daraus, dass in den vorliegenden Analysen nur die beiden Studienarme Epidyolex 25 mg/kg/Tag und Placebo eingeschlossen wurden, nicht aber die Patienten der nicht zugelassenen Hochdosis Epidyolex. Datenbasis: ITT-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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fragebogen zur sozialen Kommunikation 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt "Fragebogen zur sozialen Kommunikation (SCQ), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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]
SCQ, Wechselseitige soziale Interaktion - Therapieende							
59	6,1 (4,1)	−0,22 (0,25)	60	6,5 (4,1)	−0,16 (0,25)	−0,06 [−0,76; 0,64] 0,8657	−0,03 [−0,39; 0,33]
SCQ, Kommunikation - Therapieende							
59	5,5 (2,7)	−0,11 (0,22)	60	5,6 (2,3)	0,11 (0,21)	−0,22 [−0,81; 0,38] 0,4719	−0,13 [−0,49; 0,23]
SCQ, Stereotype Verhaltensmuster - Therapieende							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Aus-wertungs-zeitpunkt**	**Unterschied LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95-%-KI]**
59	3,5 (2,4)	−0,10 (0,18)	60	3,4 (2,3)	0,13 (0,18)	−0,23 [−0,74; 0,28] 0,3699	−0,16 [−0,52; 0,20]
SCQ, Gesamtscore - Therapieende							
59	15,8 (7,4)	−0,46 (0,45)	60	16,4 (7,0)	0,19 (0,44)	−0,65 [−1,89; 0,60] 0,3063	−0,19 [−0,55; 0,17]
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 Auswertung erfolgte mit Hilfe eines ANCOVA-Modells mit Baseline-Wert und Altersgruppe als Kovariaten und Behandlung als festem Effekt.							

Die statistische Auswertung des Fragebogens zur sozialen Kommunikation (SCQ) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebogruppe zum Therapieende gegenüber den jeweiligen Werten der Baselineperiode.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.3.1.14 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 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Die Verträglichkeit wird im vorliegenden Nutzendossier anhand folgender Endpunkte dargestellt: • Jegliche UE • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE • UE, die zum Therapieabbruch führten Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 19.1. 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 oder sich verschlimmerten. Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt. Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, SUE oder UE, das zum Therapieabbruch führte, dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (p-Wert stratifiziert nach Altersgruppen). Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Für die Auswertung der UE nach SOC und PT werden nur diejenigen UE dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten (jegliche UE) bzw. mindestens 5% der Patienten (SUE, schwere UE) in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten. Datenbasis: Sicherheits-Analyseset (alle Patienten, die mit mindestens einer Dosis der jeweiligen Studienmedikation behandelt wurden).

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten, somit ist das ITT-Prinzip erfüllt. 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 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.14.1 Überblick

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset).

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		**Placebo**		**Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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							
75	70 (93,3)	76	72 (94,7)	0,78 [0,20; 3,04]	1,02 [0,92; 1,13]	0,01 [−0,08; 0,11]	0,7209
Schwerwiegende UE							
75	16 (21,3)	76	2 (2,6)	10,16 [2,24; 46,05]	8,22 [1,96; 34,45]	0,19 [0,09; 0,29][a]	0,0004
Schwere UE							
75	7 (9,3)	76	1 (1,3)	8,01 [0,95; 67,43]	7,07 [0,90; 55,73]	0,08 [0,01; 0,15][a]	0,0277
UE, die zum Therapieabbruch führten							
75	8 (10,7)	76	2 (2,6)	4,53 [0,92; 22,39]	4,04 [0,90; 18,20]	0,08 [0,00; 0,16][a]	0,0484
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; UE = Unerwünschte Ereignisse							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							

In der Studie GWEP1521 war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrades unter Epidyolex im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant anders. Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 93,3% mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 94,7%. Das RR beträgt 1,02 (95-%-KI: [0,92; 1,13]).

Schwerwiegende UE wurden bei 21,3% der mit Epidyolex behandelten Patienten und 2,6% der Patienten mit Placebo verzeichnet. Damit war der Anteil der Patienten mit

schwerwiegenden UE unter Epidyolex signifikant höher als in der Placebogruppe mit einem RR von 8,22 (95-%-KI: [1,96; 34,45]).

Schwere UE ereigneten sich bei 9,3% der Patienten mit Epidyolex und 1,3% der Patienten mit Placebo. Das RR beträgt 7,07 (95-%-KI: [0,90; 55,73]) und zeigt damit keinen signifikanten Unterschied, da das 95-%-Konfidenzintervall des RR den Wert 1 überstreicht.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten (10,7% mit Epidyolex gegenüber 2,6% mit Placebo). Das RR beträgt 4,04 (95-%-KI: [0,90; 18,20]); der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.14.2 Jegliche UE nach SOC

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset).

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 Blutes und des Lymphsystems							
75	8 (10,7)	76	4 (5,3)	2,19 [0,62; 7,68]	2,06 [0,65; 6,51]	0,05 [−0,03; 0,14][a]	0,2178
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
75	37 (49,3)	76	27 (35,5)	1,83 [0,94; 3,58]	1,39 [0,96; 2,01]	0,13 [−0,02; 0,28]	0,0799
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
75	21 (28,0)	76	11 (14,5)	2,37 [1,04; 5,40]	2,02 [1,06; 3,85]	0,11 [−0,02; 0,25]	0,0404
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
75	41 (54,7)	76	37 (48,7)	1,31 [0,67; 2,55]	1,11 [0,83; 1,48]	0,06 [−0,09; 0,22]	0,4344
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
75	5 (6,7)	76	10 (13,2)	0,47 [0,15; 1,46]	0,49 [0,18; 1,35]	−0,04 [−0,14; 0,07]	0,1891
SOC Untersuchungen							
75	30 (40,0)	76	11 (14,5)	3,95 [1,79; 8,71]	2,77 [1,50; 5,12]	0,26 [0,12; 0,39]	0,0005
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
75	20 (26,7)	76	13 (17,1)	1,78 [0,80; 3,97]	1,54 [0,84; 2,84]	0,09 [−0,04; 0,22]	0,1597
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
75	27 (36,0)	76	32 (42,1)	0,77 [0,40; 1,49]	0,86 [0,58; 1,28]	−0,06 [−0,22; 0,09]	0,4450
SOC Psychiatrische Erkrankungen							
75	19 (25,3)	76	16 (21,1)	1,27 [0,59; 2,73]	1,21 [0,68; 2,16]	0,04 [−0,09; 0,17]	0,5442

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
75	15 (20,0)	76	11 (14,5)	1,50 [0,63; 3,56]	1,41 [0,70; 2,84]	0,05 [−0,07; 0,17]	0,3603
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
75	11 (14,7)	76	6 (7,9)	2,03 [0,71; 5,85]	1,82 [0,71; 4,67]	0,11 [−0,02; 0,23]	0,1872
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.							

Bei der Auswertung der UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10% in mindestens einer Behandlungsgruppe nach MedDRA SOC waren die häufigsten UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (bei 54,7% der Patienten gegenüber 48,7% in der Placebogruppe; RR = 1,11; 95-%-KI: [0,83; 1,48]), sowie in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (49,3% gegenüber 35,5%; RR = 1,39; 95-%-KI: [0,96; 2,01]).

Statistisch signifikante Nachteile zu Ungunsten von Epidyolex zeigten sich in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit einem RR von 2,02 (95-%-KI: [1,06; 3,85]) sowie der SOC „A. Untersuchungen“ mit einem RR von 2,77 (95-%-KI: 1,50; 5,12]).

4.3.1.3.1.14.3 Jegliche UE nach PT

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset).

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p (CMH)
PT Alaninaminotransferase erhoeht							
75	9 (12,0)	76	0 (0,0)	21,86 [1,25; 382,71][a]	19,25 [1,14; 324,93][a]	0,12 [0,05; 0,19][a]	0,0021
PT Aspartataminotransferase erhoeht							
75	8 (10,7)	76	0 (0,0)	19,27 [1,09; 340,11][a]	17,22 [1,01; 293,18][a]	0,11 [0,04; 0,18][a]	0,0039
PT Obstipation							
75	8 (10,7)	76	6 (7,9)	1,41 [0,46; 4,33]	1,38 [0,51; 3,74]	−0,00 [−0,11; 0,10]	0,5570
PT Husten							
75	8 (10,7)	76	5 (6,6)	1,71 [0,53; 5,50]	1,63 [0,56; 4,74]	0,04 [−0,05; 0,13]	0,3709
PT Appetit vermindert							
75	15 (20,0)	76	9 (11,8)	1,88 [0,76; 4,67]	1,71 [0,81; 3,63]	0,07 [−0,05; 0,19]	0,1751
PT Diarrhoe							
75	23 (30,7)	76	19 (25,0)	1,35 [0,65; 2,80]	1,22 [0,74; 2,03]	0,06 [−0,07; 0,19]	0,4295
PT Gamma-Glutamyltransferase erhoeht							
75	12 (16,0)	76	0 (0,0)	30,12 [1,75; 518,71][a]	25,33 [1,53; 420,24][a]	0,16 [0,08; 0,24][a]	0,0003
PT Nasopharyngitis							
75	11 (14,7)	76	12 (15,8)	0,91 [0,37; 2,24]	0,93 [0,45; 1,95]	−0,02 [−0,12; 0,09]	0,8367
PT Fieber							
75	14 (18,7)	76	6 (7,9)	2,92 [1,02; 8,38]	2,51 [1,05; 5,99]	0,11 [0,00; 0,21][a]	0,0428
PT Somnolenz							
75	10 (13,3)	76	7 (9,2)	1,52 [0,54; 4,25]	1,40 [0,56; 3,50]	0,04 [−0,06; 0,14][a]	0,4269
PT Infektion der oberen Atemwege							
75	7 (9,3)	76	10 (13,2)	0,68 [0,24; 1,92]	0,71 [0,29; 1,75]	−0,03 [−0,13; 0,06]	0,4690
PT Erbrechen							
75	13 (17,3)	76	7 (9,2)	2,09 [0,78; 5,62]	1,86 [0,79; 4,37]	0,08 [−0,02; 0,19]	0,1440
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95-%-KI]**	**RR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p (CMH)**
MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.							

Bei der Auswertung aller UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10% in mindestens einer Behandlungsgruppe nach MedDRA PT waren die häufigsten UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten Diarrhö (bei 30,7% der Patienten gegenüber 25,0% in der Placebogruppe; RR = 1,22; 95-%-KI: [0,74; 2,03]), sowie verminderter Appetit (20,0% gegenüber 11,8%; RR = 1,71; 95-%-KI: [0,81; 3,63]).

Bei einzelnen UE nach PT ergaben sich signifikante Nachteile zu Ungunsten von Epidyolex. Dabei handelt es sich um erhöhte Alaninaminotransferase-Werte (12,0% mit Epidyolex gegenüber 0,0% mit Placebo, RR = 19,25; 95-%-KI: [1,14; 324,93]), erhöhte Aspartat-aminotransferase-Werte (10,7% gegenüber 0,0%, RR = 17,22; 95-%-KI: [1,01; 293,18]), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte (16,0% gegenüber 0,0%, RR = 25,33; 95-%-KI: [1,53; 420,24]) und Fieber (18,7% gegenüber 7,9%, RR = 2,51; 95-%-KI: [1,05; 5,99]).

4.3.1.3.1.14.4 Schwerwiegende UE nach SOC

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5% Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset).

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag 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 parasitaere Erkrankungen							
75	4 (5,3)	76	1 (1,3)	4,33 [0,47; 40,10]	4,05 [0,47; 35,11]	0,04 [−0,02; 0,10][a]	0,1685
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.							

Schwerwiegende UE traten nur in der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in mindestens einer Behandlungsgruppe auf, bei 5,3% der Patienten mit Epidyolex gegenüber 1,3% in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einem RR von 4,05 (95-%-KI: [0,47; 35,11].

4.3.1.3.1.14.5 Schwerwiegende UE nach PT

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA PT bei mindestens 5% der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

4.3.1.3.1.14.6 Schwere UE nach SOC

Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse nach MedDRA SOC bei mindestens 5% der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

4.3.1.3.1.14.7 Schwere UE nach PT

Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse nach MedDRA PT bei mindestens 5% der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

4.3.1.3.1.14.8 UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Endpunkte "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC " aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset).

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95-%-KI]**	**RR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p (CMH)**
SOC Augenerkrankungen							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
SOC Leber- und Gallenerkrankungen							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
SOC Erkrankungen des Immunsystems							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
SOC Untersuchungen							
75	3 (4,0)	76	0 (0,0)	7,39 [0,37; 145,50][a]	7,09 [0,37; 134,99][a]	0,04 [−0,00; 0,08][a]	0,0783
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
75	0 (0,0)	76	1 (1,3)	0,33 [0,01; 8,31][a]	0,34 [0,01; 8,16][a]	−0,01 [−0,04; 0,01][a]	0,3286
SOC Psychiatrische Erkrankungen							
75	1 (1,3)	76	1 (1,3)	1,00 [0,06; 16,60]	1,00 [0,07; 15,47]	0,00 [−0,04; 0,04][a]	1,0000
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
75	4 (5,3)	76	0 (0,0)	9,63 [0,51; 182,05][a]	9,12 [0,50; 166,47][a]	0,05 [0,00; 0,10][a]	0,0429
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.							

Bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, führte am häufigsten ein UE in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zum Therapieabbruch, bei vier Patienten (5,3%), mit Placebo betraf dies keinen Patienten mit einem RR = 9,12 (95-%-KI: [0,50; 166,47]).

Drei Patienten (4,0%) brachen die Epidyolex-Behandlung aufgrund eines UE der SOC „Untersuchungen“ ab, mit Placebo betraf dies wiederum keinen Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

Weitere UE, die zum Behandlungsabbruch führten, waren auf SOC-Ebene jeweils Einzelfälle (ein Patient in der Epidyolex- und/oder Placebogruppe).

4.3.1.3.1.14.9 UE, die zum Therapieabbruch führten, nach PT

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Endpunkte "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT " aus Studie GWEP1521 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset).

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p (CMH)
PT Agitiertheit							
75	0 (0,0)	76	1 (1,3)	0,33 [0,01; 8,31][a]	0,34 [0,01; 8,16][a]	−0,01 [−0,04; 0,01][a]	0,3173
PT Ataxie							
75	0 (0,0)	76	1 (1,3)	0,33 [0,01; 8,31][a]	0,34 [0,01; 8,16][a]	−0,01 [−0,04; 0,01][a]	0,3286
PT Blepharospasmus							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
PT Dekubitalgeschwür							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
PT Elektrokardiogramm anomal							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
PT Eosinophilenzahl erhöht							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3061
PT Leberverletzung							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
PT Ausschlag							
75	2 (2,7)	76	0 (0,0)	5,20 [0,25; 110,24][a]	5,07 [0,25; 103,78][a]	0,03 [−0,01; 0,06][a]	0,1573
PT erythematöser Hautausschlag							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3061
PT Unruhe							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
PT Allergie vom verzögerten Typ							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
PT Erbrechen							
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
PT Gewicht erniedrigt							

Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95-%-KI]**	**RR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p (CMH)**
75	1 (1,3)	76	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,83][a]	3,04 [0,13; 73,45][a]	0,01 [−0,01; 0,04][a]	0,3173
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							
Der p-Wert des CMH-Tests wurde nach Altersgruppe stratifiziert.							
MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.							

Das einzige Einzel-UE, das bei mehr als einem Patienten zum Therapieabbruch führte, war das UE „Ausschlag“ bei zwei Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich keine.

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 relevante Studie vor (GWEP1521), sodass keine Meta-Analyse möglich ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Polen, Spanien, Australien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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
GWEP1521 (GWPCARE6)	A Randomized Controlled Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6) Clinicaltrial.gov ID: NCT02544763 EudraCT Number: 2015-002154-12	[33-35, 37, 38]

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***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 4-80: 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 drei 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 4-81: 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 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

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 4-83: 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 4-84: 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-85: 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

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

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Trifft nicht zu.

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 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

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

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

Tabelle 4-88: 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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *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

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

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Trifft nicht zu.

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 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

4.3.2.3.3.2 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.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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 16.04.2021 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 GWEP1521 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und sind damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten herangezogen, die gemäß Fachinformationskonform behandelt wurden.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotential auf Studienebene 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 GWEP1521 wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die patientenrelevanten Endpunkte auf Basis patientenberichteter Endpunkte (QOLCIE, QOLIE, Vineland-II, Achenbach und der Fragebogen zur sozialen Kommunikation) wurde als hoch eingeschätzt, da nicht alle Patienten der ITT Population in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

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: 16.03.2021), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand: 16.03.2021) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 16.03.2021) 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 des Ausmaßes des nachgewiesenen Zusatznutzens von Epidyolex dargestellt.

Tabelle 4-91: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex in Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	**Effektschätzer (95-%-KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Epidyolex (25 mg/kg/Tag) 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 Gesamt-Anfallshäufigkeit	Behandlungszeitraum *Reduktion um ≥ 50 %* RR = 1,61 (95-%-KI: 0,96; 2,79) 35 % vs. 21 % p = 0,0655 *Reduktion um ≥ 75 %* RR = 12,07 (95-%-KI: 1,61; 90,44) 16 % vs. 1 % p = 0,0015 Erhaltungszeitraum *Reduktion um ≥ 50 %* RR = 1,67 (95-%-KI: 1,02; 2,75) 39 % vs. 24 % p = 0,0418 *Reduktion um ≥ 75 %* RR = 2,99 (95-%-KI: 1,14; 7,85) 20 % vs. 7 % p = 0,0175	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle	Behandlungszeitraum *Reduktion um ≥ 50 %* RR = 1,61 (95-%-KI: 0,96; 2,69) 36 % vs. 22 % p = 0,0692 *Reduktion um ≥ 75 %* RR = 25,33 (95-%-KI: 1,53; 420,24) 16 % vs. 0 % p = 0,0003 Erhaltungszeitraum	

	Reduktion um ≥ 50 % RR = 1,77 (95-%-KI: 1,06; 2,94) 39 % vs. 22 % p = 0,0270 *Reduktion um ≥ 75 %* RR = 3,74 (95-%-KI: 1,30; 10,79) 20 % vs. 5 % p = 0,0075	
Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle	Behandlungszeitraum HR = 0,51 (95-%-KI: 0,35; 0,73) 43 Tage vs. 32 Tage p = 0,0002 Erhaltungszeitraum HR = 0,61 (95-%-KI: 0,42; 0,90) 50 Tage vs. 37 Tage p = 0,0116	
Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle	Behandlungszeitraum SMD = 0,48 (95-%-KI: 0,16; 0,81) p = 0,0034 Erhaltungszeitraum SMD = 0,51 (95-%-KI: 0,18; 0,84) p = 0,0023	
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle	Behandlungszeitraum *Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline* Verhältnis prozentuale Reduktion = −56 % (95-%-KI: −297 %; 39 %) p = 0,3470 Erhaltungszeitraum *Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline* Verhältnis prozentuale Reduktion = Nicht berechenbar	

Kombinierter Score für fokale Anfälle	Behandlungszeitraum *Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline* Verhältnis prozentuale Reduktion = 28 % (95-%-KI: 8 %; 44 %) p = 0,0080 Erhaltungszeitraum *Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline* Verhältnis prozentuale Reduktion = 35 % (95-%-KI: 14 %; 52 %) p = 0,0034	
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen	Behandlungszeitraum RR = 7,09 (95-%-KI: 0,37; 134,98) 4 % vs. 0 % p = 0,0809	Kein Zusatznutzen belegt
Verwendung von Notfallmedikation	Behandlungszeitraum SMD = 0,47 (95-%-KI: -0,19; 1,14) p = 0,1607	Kein Zusatznutzen belegt
Status epilepticus	Behandlungszeitraum RR = 0,78 (95-%-KI: 0,25; 2,44) 7 % vs. 9 % p = 0,5636 Erhaltungszeitraum RR = 0,47 (95-%-KI: 0,09; 2,46) 3 % vs. 7 % p = 0,2677	Kein Zusatznutzen belegt
Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck	Studienzeitraum Änderung zu Baseline SMD = −0,37 (95-%-KI: −0,70; −0,04) p = 0,0265 Verbesserung im Eindruck RR = 1,74 (95-%-KI: 1,26; 2,39) 69 % vs. 40 % p = 0,0004	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich
Globaler Arzt-Eindruck	Studienzeitraum Änderung zu Baseline SMD = −0,48 (95-%-KI: −0,81; −0,15) p = 0,0040	Zusatznutzen mit Ausmaß Beträchtlich

	Verbesserung im Eindruck RR = 1,68 (95-%-KI: 1,18; 2,40) 60 % vs. 36 % p = 0,0033	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
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)	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
Achenbach Verhaltens-Checkliste	Therapieende (Kinder) - Emotionale Reaktivität - Ängstlich/Depressiv	Kein Zusatznutzen belegt

	- Körperliche Beschwerden - Sozialer Rückzug - Aufmerksamkeitsprobleme - Aggressives Verhalten - Andere Probleme - Schlafprobleme - Internalisierte Auffälligkeiten - Externalisierte Auffälligkeiten - Andere Auffälligkeiten - Gesamtauffälligkeit Therapieende (Erwachsene) - Ängstlich/Depressiv - Rückzug - Körperliche Beschwerden - Aggressives Verhalten - Regelverletzendes Verhalten - Aufdringlich - Denk- und repetitive Probleme - Aufmerksamkeitsprobleme - Andere Probleme - Internalisierende Probleme - Externalisierende Probleme - Andere Probleme - Gesamtauffälligkeit - Kritische Elemente - Freunde-Skala	
Fragebogen zur sozialen Kommunikation	Therapieende - Wechselseitige soziale Interaktion - Kommunikation - Stereotype Verhaltensmuster - Gesamtscore	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
UE	Studienzeitraum RR = 1,02 (95-%-KI: 0,92; 1,13) 93 % vs. 95 %	-
Schwere UE	Studienzeitraum RR = 7,07 (95-%-KI: 0,90; 55,73) 9 % vs. 1 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	Studienzeitraum RR = 8,22 (95-%-KI: 1,96; 34,45) 21 % vs. 3 %	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich

UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum RR = 4,04 (95-%-KI: 0,90; 18,20) 11 % vs. 3 %	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 Gesamtanfallshäufigkeit, der TSC-assoziierten Anfälle, anderer Anfälle, des Status epilepticus und des globalen Patienten-/Betreuer-Eindrucks sowie des Arzt-Eindrucks bewertet.

In der Morbidität zeigt sich in den zentralen Endpunkten, Gesamtanfallshäufigkeit und Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle insbesondere bei der Reduktion um mindestens 75 % ein deutlicher, signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einem RR in der Behandlungsphase von 12,07 (95-%-KI [1,61; 90,44]) bzw. 25,33 (95-%-KI [1,53; 420,24]). Auch in der Zeit bis zur Baseline-Frequenz TSC-assoziierter Anfälle zeigt sich der deutliche, signifikante Effekt im Hazard Ratio (HR=0,51 (95-%-KI [0,35; 0,73]). Für den kombinierten Score für fokale Anfälle ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline für Epidyolex (p=0,0080). Weitere numerische Vorteile zeigen sich zudem in der Anzahl Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle. Insgesamt ergibt sich damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunktkomplex epileptische Anfälle.

Für die Endpunkte Status epilepticus, Verwendung von Notfallmedikation und epilepsiebedingte Hospitalisierung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist hier kein Zusatznutzen belegt.

Im globalen Patienten-/Betreuer- und auch im Arzt-Eindruck der Verbesserung zeigen sich für den gesamten Studienzeitraum signifikante und relevante Vorteile zugunsten von Epidyolex mit relativen Risiken von 1,74 (95-%-KI [1,26; 2,39]) und 1,68 (95-%-KI [1,18; 2,40]) und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der drei explizit für die Epilepsie entwickelten und validierten Fragebögen QOLCE, QOLIE-31-P und Vineland-II, sowie mittels Achenbach Verhaltens-Checkliste und dem Fragebogen zur sozialen Kommunikation erhoben. In keiner Domäne wurde ein Vorteil oder Nachteil von Epidyolex gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

In der Studie GWEP1521 war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrades unter Epidyolex im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant anders. Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 93,3 % mindestens ein UE, in der Placebogruppe waren es 94,7 %. Das RR beträgt 1,02 (95-%-KI: [0,92; 1,13]). Statistisch signifikante Nachteile zu Ungunsten von Epidyolex zeigten sich in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit einem RR von 2,02 (95-%-KI: [1,06; 3,85]) sowie der SOC „A. Untersuchungen“ mit einem RR von 2,77 (95-%-KI: 1,50; 5,12]). Bei einzelnen UE nach PT ergaben sich signifikante Nachteile zu Ungunsten von Epidyolex. Dabei handelt es sich um erhöhte Alaninaminotransferase-Werte (12,0 % mit Epidyolex gegenüber 0,0 % mit Placebo, RR = 19,25; 95-%-KI: [1,14; 324,93]), erhöhte Aspartataminotransferase-Werte (10,7 % gegenüber 0,0 %, RR = 17,22; 95-%-KI: [1,01; 293,18]), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte (16,0 % gegenüber 0,0 %, RR = 25,33; 95-%-KI: [1,53; 420,24]) und Fieber (18,7 % gegenüber 7,9 %, RR = 2,51; 95-%-KI: [1,05; 5,99]).

Schwere UE ereigneten sich bei 9,3 % der Patienten mit Epidyolex und 1,3 % der Patienten mit Placebo. Das RR beträgt 7,07 (95-%-KI: [0,90; 55,73]) und zeigt damit keinen signifikanten Unterschied, da das 95-%-Konfidenzintervall des RR den Wert 1 überstreicht. Auf SOC- und PT-Ebene traten keine schweren UE bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Schwerwiegende UE wurden bei 21,3 % der mit Epidyolex behandelten Patienten und 2,6 % der Patienten mit Placebo verzeichnet. Damit war der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE unter Epidyolex signifikant höher als in der Placebogruppe mit einem RR von 8,22 (95-%-KI: [1,96; 34,45]). Schwerwiegende UE traten nur in der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auf, bei 5,3 % der Patienten mit Epidyolex gegenüber 1,3 % in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einem RR von 4,05 (95-%-KI: [0,47; 35,11]). In den PTs traten keine SUE bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten (10,7 % mit Epidyolex gegenüber 2,6 % mit Placebo). Das RR beträgt 4,04 (95-%-KI: [0,90; 18,20]); der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit statistisch nicht signifikant. Bei den Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden, führte am häufigsten ein UE in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zum Therapieabbruch, bei vier Patienten (5,3 %), mit Placebo betraf dies keinen Patienten mit einem RR = 9,12 (95-%-KI: [0,50; 166,47]). Drei Patienten (4,0 %) brachen die Epidyolex-Behandlung aufgrund eines UE der SOC „Untersuchungen“ ab, mit Placebo betraf dies wiederum keinen Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant. Weitere UE, die zum Behandlungsabbruch führten, waren auf SOC-Ebene jeweils Einzelfälle (ein Patient in der Epidyolex- und/oder Placebogruppe). Das einzige Einzel-UE, das bei mehr als

einem Patienten zum Therapieabbruch führte, war das UE „Ausschlag“ bei zwei Patienten, die mit Epidyolex behandelt wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich keine.

Insgesamt zeigt sich ein überschaubares Sicherheitsprofil, in dem sich in den Hauptkategorien der UE außer bei den SUE keine signifikanten Unterschiede zeigten. Eine detaillierte Analyse der SUEs zeigte keine spezifischen Risiken, sondern viele einzelne Ereignisse, einzelne Patienten betrafen wie virale Gastroenteritis (n=2), Erbrechen (n=2), erhöhter Leberwert ALT (n=2) oder erhöhter Leberwert AST (n=2). Nur die Hälfte der 16 SUEs konnte auf die Behandlung zurückgeführt werden. Dabei ist hervorzuheben, dass man hier eine zusätzliche Therapie in Kombination mit einer unterliegenden Basistherapie gegen die unterliegende Basistherapie vergleicht. Relevante Nachteile in den UE zeigten sich in der SOC Untersuchungen und dort in einzelnen PTs. Hierbei handelt es sich um Laborwertänderungen, bei denen die Patientenrelevanz für jegliche Schweregrade nicht klar ist. Relevante Nachteile auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich damit in keiner Kategorie.

Gesamtschau

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC) ergaben sich insgesamt fast ausschließlich signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex im Vergleich zur Kontrollgruppe. Epidyolex zeigte einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Reduktion der Anfallshäufigkeit bei hoch refraktären, schwer beeinträchtigten Patienten. Der Zusatznutzen besteht hierbei nicht nur für TSC-assoziierte Anfälle, sondern für eine Vielzahl von Operationalisierungen der Anfallslast.

In der Gesamtschau ergibt sich damit auf Basis einer qualitativ hochwertigen RCT der Evidenzstufe 1b für Epidyolex insbesondere auf Basis des beträchtlichen Zusatznutzens in der Endpunktdimension epileptischer Anfälle ein beträchtlicher Zusatznutzen. Die Nebenwirkungen stellen die Vorteile nicht infrage.

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 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC)	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 GWEP1521 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 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006[19]) 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 2006[20]) 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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Trifft nicht zu.

4.6 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. Ebrahimi-Fakhari D, Müller C, Altmeyer K, Yilmaz U, Flotats-Bastardas M, Zemlin M, et al. Tuberöse Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2018;166:65-78.

2. Hamer HM, Pfafflin M, Baier H, Bosebeck F, Franz M, Holtkamp M, et al. Characteristics and healthcare situation of adult patients with tuberous sclerosis complex in German epilepsy centers. Epilepsy Behav. 2018 May;82:64-7.

3. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. Orphanet J Rare Dis. 2018 Sep 10;13(1):157.

4. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med. 2006 Sep 28;355(13):1345-56.

5. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation Epidyolex [online]. 4.2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.

6. 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 22.03.2021]. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:32000R0141.

7. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation EMA/5287/2018 Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis [online]. 2018. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171959.

8. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Epidyolex (cannabidiol) Treatment of tuberous sclerosis EU/3/17/1959, EMA/OD/0000033940 [online]. 2021. [Aufgerufen am 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report-post/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4244/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-484_BAnz.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre) [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4246/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol-Lennox-Gastaut_D-485_BAnz.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

12. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia. 2010 Jul;51(7):1236-41.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-064. 2017.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B, Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2020 [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3379/2019-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-485.pdf.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A [online]. 2020. [Aufgerufen am 22.03.2021]. URL: https://www.g-

ba.de/downloads/92-975-3373/2019-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-484.pdf.

16. Trinka E, Leitinger M. Neue Definition und Klassifikation des Status epilepticus – Was ändert sich für die Praxis? Zeitschrift für Epileptologie. 2018 November 01;31(4):233-6.

17. Vigevano F, Kirkham FJ, Wilken B, Raspall-Chaure M, Grebla R, Lee D, et al. Effect of rescue medication on seizure duration in non-institutionalized children with epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2018 Jan;22(1):56-63.

18. Cross JH, Wait S, Arzimanoglou A, Beghi E, Bennett C, Lagae L, et al. Are we failing to provide adequate rescue medication to children at risk of prolonged convulsive seizures in schools? Arch Dis Child. 2013 Oct;98(10):777-80.

19. Manjunath R, Paradis PE, Parise H, Lafeuille MH, Bowers B, Duh MS, et al. Burden of uncontrolled epilepsy in patients requiring an emergency room visit or hospitalization. Neurology. 2012 Oct 30;79(18):1908-16.

20. 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.

21. de Vries PJ, Franz DN, Curatolo P, Nabbout R, Neary M, Herbst F, et al. Measuring Health-Related Quality of Life in Tuberous Sclerosis Complex - Psychometric Evaluation of Three Instruments in Individuals With Refractory Epilepsy. Front Pharmacol. 2018;9:964.

22. Cramer JA, Van Hammee G, Group NS. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. Epilepsy Behav. 2003 Apr;4(2):118-23.

23. May TW, Pfafflin M, Cramer JA. Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. Epilepsy Behav. 2001 Apr;2(2):106-14.

24. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland adaptive behavior scales: Second edition (Vineland II), survey interview form/caregiver rating form. Livonia: Pearson Assessments; 2005.

25. Fong CY, Ng K, Kong AN, Ong LC, Rithauddin MA, Thong MK, et al. Quality of life of children with tuberous sclerosis complex. Arch Dis Child. 2019 Oct;104(10):972-8.

26. Achenbach TM. Child Behavior Checklist. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 546-52.

27. Granader YE, Bender HA, Zemon V, Rathi S, Nass R, Macallister WS. The clinical utility of the Social Responsiveness Scale and Social Communication Questionnaire in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Behav. 2010 Jul;18(3):262-6.

28. 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.

29. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008 Spring;24(2):170-7.Epub 2008/04/11.

30. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.

31. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ. 2009;338:b1147.Epub 2009/04/07.

32. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009 Aug;62(8):857-64.Epub 2009/01/23.

33. Clinical trials. A Randomized Controlled Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6) [online]. 2016 updated April 6. [Aufgerufen am 16.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544763.

34. Clinical trials. A Randomized Controlled Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6) - Study Results [online]. 2020. [Aufgerufen am 16.03.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02544763.

35. EU Clinical Trials Register. 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 [online]. 2016. [Aufgerufen am 16.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002154-12/ES/.

36. WHO ICTRP. An Open-label Extension Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6) [online]. 2015. [Aufgerufen am 16.03.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544750.

37. GW Pharma. CLINICAL STUDY REPORT: BLINDED PHASE - 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 - Protocol No. GWEP1521. 2019.

38. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-On Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. JAMA Neurology. 2020.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] 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	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.03.2021
Zeitsegment	1946 bis 15.03.2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [28]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tuberous sclerosis/	6126
2	(Tuberous Sclerosis or Tuberous Sclerosis Complex or TSC or Bourneville or Cerebral Sclerosis or Epiloia or Sclerosis Tuberosa or Sclerosis, Tuberose).ab,ti.	10061
3	1 or 2	11156
4	(Cannabid* or Epidiolex or GWP42003-P or Cannabidiol or Epidyolex).af.	3745
5	3 and 4	19
6	limit 5 to (english or german)	18
7	(random$ or double-blind$ or placebo$).af.	1528560
8	6 and 7	6

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.03.2021
Zeitsegment	1974 bis 15.03.2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [28]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp tuberous sclerosis/	11046
2	(Tuberous Sclerosis or Tuberous Sclerosis Complex or TSC or Bourneville or Cerebral Sclerosis or Epiloia or Sclerosis Tuberosa or Sclerosis, Tuberose).ab,ti.	13217
3	1 or 2	15701
4	(Cannabid* or Epidiolex or GWP42003-P or Cannabidiol or Epidyolex).af.	6573
5	3 and 4	48
6	limit 5 to (english or german)	48
7	(random$ or double-blind$ or placebo$).af.	2110201
8	6 and 7	22

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	16.03.2021
Zeitsegment	Kein Zeitfilter
Suchfilter	Cochrane Filter für „Trials“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees	59
2	Tuberous Sclerosis OR Tuberous Sclerosis Complex OR TSC	699
3	Bourneville OR Cerebral Sclerosis OR Epiloia OR Sclerosis Tuberosa OR Sclerosis, Tuberose	457
4	#1 OR #2 OR #3	1141
5	Cannabid* OR Epidiolex OR Cannabidiol OR Epidyolex OR GWP42003P	727
6	#4 AND #5	9
7	Filter #8 for “Trials”	8

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.03.2021
Suchstrategie	(Tuberous Sclerosis AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P))
Treffer	3

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.03.2021
Suchstrategie	(Tuberous Sclerosis AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR

	GWP42003-P))
Treffer	81 (160 records for 81 trials)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.03.2021
Suchstrategie	(Tuberous Sclerosis AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P))
Treffer	1

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16.03.2021
Suchstrategie	„Cannabidiol" ODER „Epidiolex" ODER „Epidyolex" [in „Title"] ODER „GWP42003-P" ODER „Cannabidiol" [in „Active substance"] UND „Tuberous Sclerosis" [in „Textfelder"] ODER „Tuberous Sclerosis" [in „Therapeutic area"]
Treffer	0

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	16.03.2021
Suchstrategie	„Tuberous Sclerosis Complex" [in „Search Term"], „Epidiolex OR Epidyolex" [in „Product name"], „Cannabidiol OR GWP42003-P" [in „Active substance name / INN"]
Treffer	0

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	16.03.2021
Suchstrategie	"Epidiolex" [in „Arzneimittelname"] ODER "Epidyolex" [in „Arzneimittelname"] ODER „Cannabidiol" [in "Stoffname"]
Treffer	0 (Ergebnisberichte)

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	Hess, E. J., Moody, K. A., Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Skirvin, L. A., Bruno, P. L., Paolini, J. L., Thiele, E. A. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia. 2016; 57(10): 1617-1624	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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02544750	An Open-label Extension Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6). 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544750	A7
2	NCT04485104	Safety, Pharmacokinetics, and Exploratory Efficacy Assessment of Adjunctive Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P) Compared With Standard of Care Antiepileptic Therapy, in Patients Age 1 Month to <12 Months of Age With Tuberous Sclerosis Complex Who Experience Inadequately-controlled Seizures. 2021 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485104	A1
WHO ICTRP			
3	Trial NL772 (NTR783)	Influence of Medicinal Cannabis (Bedrocan) on the pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel in cancer patients (METC 2003-171 Erasmus MC). 2006 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/772	A2
4	EudraCT 2007-005225-30	A double blind, randomized, placebo controlled, parallel group dose range exploration study of Sativex® in relieving pain in patients with advanced cancer, who experience inadequate analgesia during optimized chronic opioid therapy. 2007 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005225-30	A2

5	EudraCT 2010-020458-33	A study comparing the following investigational medicinal products in the treatment of high blood cholesterol and triglicerides in subjects with type 2 diabetes: i) GW42003: GW42004 (1:1 ratio); ii) GW42003: GW42004 (20:1 ratio); iii) GW42003; and iv) GW42004. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020458-33	A2
6	EudraCT 2009-016065-29	Study of Sativex for the Treatment of Cancer Related Pain. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016065-29	A2
7	EudraCT 2009-016064-36	Study of Sativex for the Treatment of Cancer Related Pain. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016064-36	A2
8	EudraCT 2009-016529-32	A multicenter, non-comparative, open-label extension study to assess the long term safety of Sativex oromucosal spray (Sativex®; Nabiximols) as adjunctive therapy in patients with uncontrolled persistent chronic cancer related pain. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016529-32	A2
9	EudraCT 2011-000180-28	GWMD09126 - GWP42003:GWP42004 antipsychotic(s) weight gain treatment. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000180-28	A2
10	NCT01424566	A Two-Part Study of Sativex® Oromucosal Spray for Relieving Uncontrolled Persistent Pain in Patients With Advanced Cancer. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01424566	A2
11	NCT01491490	Treatment on Iatrogenic Weight Gain and Dyslipidaemia Associated With Olanzapine. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01491490	A2
12	UMIN000006041	The investigation for the usefulness of the prototype endoscopy for the small intestine. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000007124	A2
13	EudraCT 2011-003208-19	GWP42003 symptomatic treatment of ulcerative colitis. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2

		search/search?query=eudract_number:2011-003208-19	
14	NCT01284634	Study to Evaluate the Effect of GWP42003 on Liver Fat Levels in Participants With Fatty Liver Disease. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01284634	A2
15	NCT01562314	A Pilot Study of GWP42003 in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis (GWID10160). 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01562314	A2
16	CTRI/2012/11/003160	A Two-Part Study of Sativexï¿½ Oromucosal Spray for Relieving Uncontrolled Persistent Pain at any site of cancer related pain in Patients With Advanced Cancer. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3522	A2
17	CTRI/2012/12/003169	Long Term Safety of Sativex® Oromucosal Spray (Sativex®; Nabiximols) as Adjunctive Therapy in Patients With Uncontrolled Persistent Chronic Cancer Related Pain. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3524	A2
18	EudraCT 2013-000212-22	GWP42003 as adjunctive therapy to first line antipsychotics in schizophrenia and related psychotic disorders. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000212-22	A2
19	NCT02006628	A Study of GWP42003 as Adjunctive Therapy in the First Line Treatment of Schizophrenia or Related Psychotic Disorder. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02006628	A2
20	NCT02071862	Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02071862	A2
21	NCT02091206	A Dose-ranging Pharmacokinetics and Safety Study of GWP42003-P in Children With Dravet Syndrome (GWPCARE1). 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091206	A2
22	NCT02091375	Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1). 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091375	A2

23	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. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224690	A2
24	EudraCT 2014-000995-24	A study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000995-24	A2
25	NCT02224703	GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224703	A2
26	NCT02286986	Cannabidiol (CBD) to 27 Patients (Aged 2 Years - 19 Years) With Drug Resistant Epilepsy. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02286986	A2
27	NCT02224560	Efficacy and Safety of GWP42003-P for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224560	A2
28	NCT02224573	GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224573	A2
29	ACTRN12615000414516	An evaluative study on the safety and efficacy of standard anti-emetics compared to standard anti-emetics plus natural cannabinoids extract for the treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12615000414516.aspx	A2
30	NCT02397863	Epidiolex and Drug Resistant Epilepsy in Children. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02397863	A2
31	EudraCT 2014-002942-33	A study to investigate the possible interaction between clobazam and cannabidiol. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002942-33	A2

32	NCT02565108	A Randomized Controlled Trial to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Clobazam and Cannabidiol. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02565108	A2
33	NCT02607904	An Open-label Extension Trial to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and Cannabidiol in Patients With Epilepsy. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607904	A2
34	NCT02544750	An Open-label Extension Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6). 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544750	A7
35	NCT02607891	A Study of Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and Cannabidiol in Patients With Epilepsy. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607891	A2
36	NCT02564952	An Open-label Extension Study to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Clobazam and Cannabidiol. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564952	A2
37	NCT02675842	Investigation of Cannabis for Pain and Inflammation in Lung Cancer. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02675842	A2
38	ACTRN12616001036404	CannabisCINV: A placebo-controlled trial evaluating an oral THC/CBD cannabis extract for secondary prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients of any known malignancy receiving chemotherapy. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12616001036404.aspx	A2
39	NCT02695537	University of Alabama at Birmingham (UAB) Pediatric CBD Program. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02695537	A2
40	NCT02700412	University of Alabama at Birmingham (UAB) Adult CBD Program. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02700412	A2
41	NCT02954887	Phase 3 Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms: Open-label Extension Phase (GWPCARE7). 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter:	A2

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954887	
42	NCT02953548	Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms (GWPCARE7). 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02953548	A2
43	ACTRN12617001287325	A Phase 2 Randomised, Double Blind Clinical Trial assessing the Tolerability of Two different Ratios of Medicinal Cannabis in patients with Glioblastoma multiforme (GBM). 2017 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12617001287325.aspx	A2
44	EudraCT 2017-000530-54	The effect of cannabis on the appetite in cancer patients. 2017 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000530-54	A2
45	NCT03245658	The Effect of Cannabis in Pancreatic Cancer. 2017 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03245658	A2
46	ACTRN12617001480370	The buccal administration of a Cannabis sativa L./Cannabis indica L. extract as an adjunct to opioid analgesia for the management of intractable pain in patients diagnosed with advanced cancer: a safety, tolerability and exploratory end-point pilot study. 2017 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12617001480370.aspx	A2
47	EudraCT 2018-003370-27	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of cannabidiol oral solution (GWP42003-P; CBD-OS) in patients with Rett syndrome. 2018 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003370-27	A2
48	ACTRN12618001205224	A study investigating safety, dosing and effectiveness of medicinal cannabis for symptom relief for patients with advanced cancer. 2018 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12618001205224.aspx	A2
49	ACTRN12618001220257	A study that evaluates the effectiveness of oral medicinal cannabis for people with advanced cancer experiencing a range of symptoms. 2018 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12618001220257.aspx	A2
50	NCT03494023	EUS Evaluation of CBD Diameter in Malignant Obstructive Jaundice. 2018 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar	A2

		unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03494023	
51	NCT03607643	A Study of the Efficacy of Cannabidiol in Patients With Multiple Myeloma, Glioblastoma Multiforme, and GI Malignancies. 2018 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03607643	A2
52	ISRCTN13196704	Prospective study to assess the success rate and safety of placing novel lumen apposing stents (LAMS) in the bile duct to relieve jaundice. 2018 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN13196704	A2
53	NCT03635593	Cannabis Oil for Chronic Non-Cancer Pain Treatment. 2018 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03635593	A2
54	NCT03447691	Comparison Between Volatile Anesthetic-desflurane and Total Intravenous Anesthesia With Propofol and Remifentanil on Early Recovery Quality and Long Term Prognosis of Patients Undergoing Pancreatic Cancer and Common Bile Duct Cancer Surgery. 2018 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447691	A2
55	EudraCT 2016-000936-17	A randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GWP42003-P in conjunction with therapeutic hypothermia in neonates with moderate or severe birth asphyxia. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000936-17	A2
56	EudraCT 2016-000936-17	A randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GWP42003-P in conjunction with therapeutic hypothermia in neonates with moderate or severe birth asphyxia. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000936-17	A10
57	EudraCT 2019-001382-32	A Double-Blind, Randomized Phase 1/2 Study to Assess the Efficacy and Safety of BCT-521 Versus Placebo for Pain Associated With Cancer in Patients Already Receiving Standard of Care Treatment With Opioids. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001382-32	A2
58	ACTRN12619000037101	A study that evaluates the effectiveness of oral combined THC/CBD for people with advanced cancer experiencing a range of symptoms. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000037101.aspx	A2

59	ACTRN12619000265178	Cannabinoids for Symptom Control in Advanced Cancer, an Open Label Prospective Clinical Trial in New South Wales (NSW). 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000265178.aspx	A2
60	NCT04133480	Investigation of Cognitive Outcomes With Cannabidiol Oral Solution. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04133480	A2
61	NCT04001010	Safety and Efficacy of Inhaled Synthetic THC/CBD for Improving Physical Functioning and for Modulating Cachexia Progression in Patients With Advanced Cancer and Associated Cachexia. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04001010	A2
62	NCT04447846	Novel Cognitive Treatment Targets for Epidiolex in Sturge-Weber Syndrome. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04447846	A2
63	ACTRN12619001013156	A study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a medicinal cannabinoid oil formulation in chronic non-cancer pain participants on long term opioid treatments. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12619001013156.aspx	A2
64	NCT03848832	Efficacy and Safety of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P, CBD-OS) in Patients With Rett Syndrome. 2019 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03848832	A2
65	EudraCT 2019-003369-16	An irregular trial in which the identity of those receiving the intervention in twin groups is concealed from both the administrators and subject until the test is completed. The trial is to check the safety and efficacy of GWP42003-P versus Placebo as a joining therapy in Participants with Schizophrenia Experiencing Inadequate Response to Ongoing Antipsychotic Treatment. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003369-16	A2
66	NCT04252586	An Open-label Extension Study of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P, CBD-OS) in Patients With Rett Syndrome. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04252586	A2
67	NCT04517799	Trial of Cannabidiol to Treat Severe Behavior Problems in Children With Autism. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter:	A2

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT04517799	
68	NCT04642404	CBD for Dental Pain. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04642404	A2
69	NCT04585841	The Effect of Cannabidiol on Lean Body Mass in Patients Receiving Chemotherapy. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585841	A2
70	NCT04721691	Efficacy of Epidiolex in Patients With Electrical Status Epilepticus of Sleep (ESES). 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04721691	A2
71	NCT04398446	Effect of Hemp-CBD on Patients With CIPN. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04398446	A2
72	NCT04238754	Oral Cannabidiol for Opioid Withdrawal. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04238754	A2
73	NCT04423341	Effect of Non-psychoactive Cannabidiol as an Adjunct to Botulinum Toxin in Blepharospasm. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04423341	A2
74	CTRI/2020/06/026049	A phase one study to evaluate safety and usefulness of a Ayurvedic cannabis medication administered orally in breast and oral cavity cancers. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44472	A2
75	NCT04231643	Effects of Cannabis on Cognition and Endocannabinoid Levels in Bipolar Disorder Patients and Healthy Volunteers. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04231643	A2
76	NCT04428203	Epidiolex (CBD) in Patients With Biochemically Recurrent Prostate Cancer. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04428203	A2
77	NCT04485104	Safety, Pharmacokinetics, and Exploratory Efficacy Assessment of Adjunctive Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P) Compared With Standard of Care Antiepileptic Therapy, in Patients Age 1 Month to <12 Months of Age With Tuberous Sclerosis Complex Who Experience Inadequately-controlled Seizures. 2020	A1

		[Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04485104	
78	EudraCT 2019-003369-16	An irregular trial in which the identity of those receiving the intervention in twin groups is concealed from both the administrators and subject until the test is completed. The trial is to check the safety and efficiency of GWP42003-P versus Placebo as a joining therapy in Participants with Schizophrenia Experiencing Inadequate Response to Ongoing Antipsychotic Treatment. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003369-16	A10
79	NCT04603391	Cannabidiol and CES1 Interactions in Healthy Subjects. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04603391	A2
80	Trial NL8786	Study on the potential pharmacokinetic interaction between cannabidiol (CBD) and tamoxifen in patients with primary breast cancer. The TUCAN study. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/8786	A2
81	NCT04482244	RCT of CBD for Anxiety in Advanced Breast Cancer. 2020 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04482244	A2
82	NCT04745026	Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P; CBD-OS) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. 2021 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04745026	A2
83	NCT04754399	Cannabidiol (CBD) for Treatment of Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias. 2021 [Zugriffsdatum: 16.03.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04754399	A2

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 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 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1521

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 in Kindern und Erwachsenen von 1 bis 65 Jahren mit tuberöser Sklerose (TSC) zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu einem volumenäquivalenten Placebo. Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zum Placebo, gemessen als Veränderung der Häufigkeit von TSC-assoziierten Anfällen während der Behandlung gegenüber der Baseline-Periode. Weitere Studienziele waren die Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziierter und genereller Anfälle, der Anzahl der Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle und der Gesamteinschätzung durch Patienten (SGIC) oder Pflegekräfte (CGIC). Außerdem wurden der Effekt von Epidyolex (GWP42003-P) auf das Wachstum und die Entwicklung von Patienten unter 18 Jahren, die Lebensqualität, sowie Sicherheit und Verträglichkeit im Vergleich zum Placebo untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 in Kindern und Erwachsenen (1 – 65 Jahre) mit tuberöser Sklerose (TSC). Untersuchung von Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit von zwei Dosierungen von Epidyolex (GWP42003-P, 25 mg/kg/Tag und 50 mg/kg/Tag) vs. Placebo für jede der beiden Epidyolex-Dosierungen. Zuteilungsverhältnis 2:2:1:1. Behandlungsdauer: 16 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 vom 21.10.2015: - Aktualisierung des Studientitels, um der Änderung der Indikation Rechnung zu tragen. - Aktualisierung der Indikation, um generelle Anfälle einzubeziehen, um eine genauere Klassifizierung der Anfälle nach vordefinierten Anfallssubtypen zu ermöglichen. - Aktualisierung des primären Endpunkts der verblindeten Phase parallel zur Änderung der Indikation. - Einfügung eines neuen sekundären Endpunkts in der verblindeten Studienphase und Open-Label-Erweiterung (OLE); Absencen, myoklonische Anfälle, partielle sensorische Anfälle und infantile/epileptische Spasmen werden zu einem sekundären Endpunkt gezählt, der die Veränderung der Anzahl anderer Anfälle gegenüber dem Ausgangswert misst. - Die Einschlusskriterien wurden geändert, um mit der Änderung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Indikation und der Endpunkte konsistent zu bleiben. - Es wurden weitere Anleitungen zur Dosisreduktion für den Fall eingeführt, dass ein Patient eine schlechte Verträglichkeit aufweist. - Klärung der Rolle und Verantwortlichkeiten des Epilepsy Study Consortium (ESC). - Die Screening-Periode wurde verlängert, um sicherzustellen, dass die Anfallsklassifikation vor Beginn der Aufzeichnung der Basisanfälle überprüft und dokumentiert wurde. - Der Wortlaut der sekundären Ziele wurde geändert, um die gebräuchliche Terminologie, die bei der Behandlung und Betreuung von Patienten mit TSC und in der Forschungsgemeinschaft verwendet wird, besser widerzuspiegeln. - Die Altersspanne wurde von 2 bis 65 Jahre auf 1 bis 65 Jahre geändert. - Die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe wurde von 48 auf 64 erhöht (ein Gesamtanstieg von 144 auf 192 Patienten). - Klärung des Einschlusskriteriums in Bezug auf die Einhaltung der IVRS-Patiententagebücher. - Spezifische Details bezüglich der oralen Dosierung wurden aus dem Protokoll gestrichen, um eine mögliche zukünftige Verabreichung durch Gastrostomiekatheter zu ermöglichen. - Die Zeitplanung für die Entnahme von Blutproben für die PK-Blutentnahme von CBD, Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) und deren Hauptmetaboliten wurde geändert. - Klärung, dass PK-Proben nur bei Patienten mit einem Gewicht > 20 kg entnommen werden, um Mehrfachblutentnahmen (und damit verbundene Risiken) bei jüngeren Kindern zu vermeiden. - Die Häufigkeit von Vineland-II-Untersuchungen wurde reduziert. - Korrektur kleinerer Rechtschreib-/Formatierungsfehler. Amendment 2 vom 25.8.2016: - Klarstellung, dass die OLE-Phase der Studie in allen Fällen maximal 1 Jahr dauert, da Epidyolex (GWP42003-P) unabhängig von der Marktzulassung weiterhin zur Verfügung gestellt wird. - Änderung der Häufigkeit der Beurteilungen. - Änderung der statistischen Methoden zur Analyse der primären und sekundären Endpunkte. Die Zielstichprobengröße wurde auf 210 erhöht. - Die Zeitvorgaben für die PK-Blutentnahmen wurden geändert; THC und Metabolite wurden aus der PK-Analyse entfernt. - Der Aufzählungspunkt "erfüllte die Eignungskriterien nicht" wurde von "muss" nach "kann aus der Studie entfernt werden" verschoben. - Die primären und sekundären Endpunkte wurden präziser definiert. - Klärung des Umgangs mit möglichen Wechselwirkungen zwischen Medikamenten vorgenommen. - Ein THC-Test wird nicht mehr als Maß für die Einhaltung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienauflagen verwendet werden. Zu den zusätzlichen Anforderungen, die von der Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) identifiziert wurden, gehörten die folgenden Aktualisierungen: - Geänderte Formulierungen in den Ausschlusskriterien, die die Überwachung von Leberenzymen betreffen. - Klarstellung, dass bei Patienten mit Morbus Gilbert ein erhöhter Bilirubinwert nur dann als Ausschlussgrund gilt, wenn er mit erhöhten Alanin- oder Aspartat-Aminotransferase-Werten einhergeht. - Im Vereinigten Königreich darf die Aufnahme von Patienten im Alter zwischen 12 und 23 Monaten erst dann beginnen, wenn 15 Patienten im Alter von über 23 Monaten mindestens 4 Wochen lang behandelt wurden und keine neuen Sicherheitsprobleme auftraten. - Monatliche Schwangerschaftstests wurden eingeschlossen. - Korrektur kleinerer Rechtschreib- und Formatierungsfehler. Amendment 3 vom 5.12.2016: - Umformulierung der Ausschlusskriterien in Bezug auf die Überwachung von Leberenzymen, um das Protokoll in Übereinstimmung mit den FDA-Leitlinien zu leberenzymbezogenen Ausschlusskriterien zu bringen. - Korrektur kleinerer Rechtschreib- und Formatierungsfehler. Amendment 4 vom 27.6.2017: - Sekundäre Endpunkte wurden in 3 Kategorien unterteilt: Schlüssel-, sonstige und explorative Endpunkte. - Die statistische Analyse wurde gemäß der Neukategorisierung der sekundären Endpunkte geändert. Die Hierarchie der Analyse der sekundären Schlüsselendpunkte wurde klar definiert. - Klärung der Ausschlusskriterien in Bezug auf mTOR-Inhibitoren, um ihren geänderten Zulassungsstatus zu berücksichtigen. - Es wurden Vorkehrungen getroffen, um die OLE auf Patienten in den USA und Polen zu erweitern. Patienten in anderen Ländern würden durch alternative Regelungen Zugang zur kontinuierlichen Versorgung mit dem Prüfpräparat erhalten. - Die Verabreichung von Cannabidiol über eine gastrostomische /nasogastrische Ernährungssonde wurde nach Rücksprache mit dem medizinischen Berater als Option hinzugefügt. - Anweisung hinzugefügt, dass der Patient/die Pflegekraft Informationen über die Mahlzeiten an PK-Testtagen aufzeichnen soll. - Korrektur kleinerer Rechtschreib- und Formatierungsfehler. Amendment 5 vom 7.8.2018: - Hinzufügen eines Einschlusskriteriums, um sicherzustellen, dass in Frage kommende Patienten ein oder mehrere Antiepileptika in einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosis einnehmen müssen, die vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil war. - Einschlusskriterien wurden geändert, um klarzustellen, dass in Frage kommende Patienten eine gut dokumentierte klinische Vorgeschichte von Epilepsie aufweisen müssen, die durch ihre derzeitigen Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert wird. - Korrektur des Verhältnisses der Behandlungszuteilung, um die Patientenzuteilung zu 1 von 4 Gruppen in einem Verhältnis von 2:2:1:1 zu klären. - Klarstellung, dass orale mTOR-Inhibitoren und die Anwendung von Allgemeinanästhesie bei der OLE gemäß lokaler Zulassung und nach Diskussion und Genehmigung durch den medizinischen Berater des Sponsors erlaubt war. - Streichung des Wortlauts für die Abgabe des Prüfpräparats in Ländern, in denen kontrollierte Arzneimittel nur für maximal 28 Behandlungstage verschrieben werden können. - Der Dosierungsrechner ist das einzige genaue Maß für die erwartete Verwendung des Prüfpräparats. Weitere Details zur Bestimmung des erwarteten Verbrauchs wurden daher im pharmazeutischen Handbuch Apothekenhandbuch und nicht im Prüfplan angegeben, wo der Text vereinfacht wurde. - Klarstellung, dass das exploratorische Ziel für die OLE-Phase keinen Vergleich von Epidyolex (GWP42003-P) mit Placebo beinhaltet. - Klarstellung, dass für alle Schwangerschaftstests sowohl Serum- als auch Urintests durchgeführt werden. - Klarstellung, dass die Blutabnahme zum Testen des TSC1- und TSC2-Mutationsstatus nur bei Vorliegen der Einwilligung durch Patienten/Eltern/Erziehungsberechtigte durchgeführt werden kann. - Klarstellung, dass das bei Visite 3 (Randomisierung) durchgeführte 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) 4 Stunden nach Verabreichung der Dosis ein Zeitfenster von ±30 Minuten hat. - Klarstellung, dass bei Patienten mit einem Gewicht > 20 kg bei den Besuchen 3 und 10 PK-Blutproben wie folgt entnommen werden müssen: Eine Probe vor der Verabreichung (d.h. vor der Verabreichung des Präparats); eine Probe zwischen 2 und 3 Stunden nach der Verabreichung; eine Probe zwischen 4 und 6 Stunden nach der Verabreichung; und nur bei Patienten ab 18 Jahren: eine Probe zwischen 8 und 10 Stunden nach der Verabreichung. Zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahme muss ein Zeitraum von mindestens 2 Stunden liegen. - Klarstellung, dass die Dosisauswahl auf den zum Zeitpunkt des Studienbeginns verfügbaren Daten basiert. - Klarstellung, dass der Prüfarzt im Falle einer schlechten Verträglichkeit der Erhaltungsdosis des Prüfpräparats oder beim Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (z. B. Somnolenz, Transaminase-Erhöhung, die nicht die in den Abschnitten 10 und 12.8 des Prüfplans festgelegten Ausschlusskriterien erfüllt) nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rücksprache mit dem medizinischen Berater des Sponsors eine vorübergehende oder dauerhafte Verringerung der Dosis für den Rest der Erhaltungsphase in Erwägung ziehen kann. Darüber hinaus sollte in Fällen, in denen die Kriterien für den Ausschluss durch eine Transaminase-Erhöhung nicht erfüllt oder bestätigt werden, die Dosis des Präparats oder eines begleitenden Antiepileptikums mit bekannter Hepatotoxizität nach Rücksprache mit dem ärztlichen Berater des Sponsors reduziert werden. - In einer Fußnote zu Tabelle 8.1.2-3 wird erläutert, wie die OLE-Tag-15-Dosis abgeleitet wird. - Klarstellung, dass der Prüfarzt den medizinischen Berater des Sponsors kontaktieren muss, um das beste Verfahren bei potenziellen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zu besprechen, die während der verblindeten Studienphase und der OLE-Phase der Studie auftreten, wobei Entscheidungen auf der Grundlage der klinischen Symptome und nicht des Plasmaspiegels von Antiepileptika getroffen werden. Darüber hinaus wurde klargestellt, dass Dosisreduzierungen der Begleitmedikation mit Antiepileptika aus klinischen Gründen (z.B. aufgrund von UEs oder Transaminase-Erhöhungen, die die in den Abschnitten 10 und 12.8 des Protokolls festgelegten Ausschlusskriterien nicht erfüllen) nach Diskussion mit dem medizinischen Berater des Sponsors zulässig sind. - Aus Gründen der Übereinstimmung mit dem Beurteilungsplan wurde der Prüfplan geändert, um klarzustellen, dass die Eignung bei Visite 1 (Screening) und Visite 3 (Randomisierung) gemäß den in Abschnitt 6 des Prüfplans festgelegten Kriterien beurteilt werden muss. - Klarstellung, dass, obwohl die Anwesenheit des Patienten bevorzugt wird, diese für Visite 2 (Baseline-Untersuchung) nicht erforderlich ist, sofern die primäre Pflegeperson teilnehmen kann, und dass diese Pflegeperson (nicht der Patient) für die Erkennung von Anfällen, die IVRS-Anwendung und das Ausfüllen des Papiertagebuchs verantwortlich ist. - Klarstellung, dass der Prüfarzt die Aufsicht über alle sicherheitsrelevanten Telefongespräche behalten muss. - Klärung der Zeitplanung für IVRS-Anrufe, die vom Patienten/Pflegepersonal nach dem Ende der Behandlung bzw. Abbruch der Studie in der Doppelblind- und OLE-Phase durchzuführen sind. - Klarstellung, dass nur Patienten, die die verblindete Phase der Studie erfolgreich abgeschlossen haben, an der OLE teilnehmen können. - Klarstellung, dass Patienten in den USA und Polen die Möglichkeit haben können, die OLE über ein Jahr hinaus fortzusetzen. - Der Text in Abschnitt 9.1.2.2 wurde dahingehend korrigiert, dass die Patienten eine ausreichende Menge des Prüfpräparats für eine dreiwöchige Dosierung zu Hause erhalten würden. - Es wurde klargestellt, dass sich die fortgesetzte Anwendung von GWP42003-P nach der Abschlussvitite der OLE auf die Anwendung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von GWP42003-P außerhalb der Studie GWEP1521 bezieht. - Sprachliche Vereinfachung hinsichtlich der Bereitstellung von Anweisungen zur Dosisreduzierung bei Visite B10. - Klarstellung, dass orthostatische Blutdruckmessungen durchgeführt werden sollten, wenn es dem Patienten möglich war, zu stehen, und dass das EKG nach 5 Minuten in Rückenlage durchgeführt werden sollte, wenn dies möglich war. - Klarstellung in Tabelle 9.2.9-1, dass die International Normalized Ratio (INR) von der Prothrombinzeit abgeleitet wird. - Klarstellung, dass die Essenszeiten nur bei Patienten, die sich einer PK-Blutentnahme unterziehen, aufgezeichnet werden sollten. - Klarstellung, dass bei Patienten mit tiefgreifender kognitiver Beeinträchtigung im Alter von 6 Jahren oder älter, bei denen der Abschluss der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) nicht angemessen ist, die Suizidalität durch das klinische Urteil des Prüfarztes nach Befragung des Patienten beurteilt wird. Darüber hinaus wurde der Text geändert, um klarzustellen, dass für C-SSRS-Bewertungen „qualifizierter Delegierter“ als jeder definiert wird, der die C-SSRS-Ausbildung innerhalb der letzten 2 Jahre abgeschlossen hat oder der die C-SSRS-Bewertungen während der gesamten Studie seit Erhalt des Ausbildungszertifikats kontinuierlich durchgeführt hat. - Der Abschnitt Referenzen wurde aktualisiert, um die neuesten Versionen der regulatorischen Richtlinien und der CBD-Prüferbroschüre zu zitieren. - Klarstellung, dass der „Study Medication Use and Behavior Survey“ bei der letzten Dosierungsvisite der verblindeten Phase und erneut bei der letzten Dosierungsvisite der OLE durchgeführt werden sollten. - Zusätzliche Untersuchungen für Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind und die Dosis reduzieren, wurden im Abschnitt zur Visite B11 des Protokolls aufgeführt; diese gelten jedoch für alle Patienten, die die Dosis reduzieren. - Klarstellung, dass die verblindete Phase dieser Studie vor Abschluss der OLE geschlossen und entblindet wird und dass der SAP, der die verblindete Phase abdeckt, vor der Entblindung finalisiert wird. Datenschnitte der OLE werden nach Bedarf durchgeführt. - Klarstellung in den Beurteilungsplänen, dass die Überprüfung des Patiententagebuchs die Durchsicht sowohl der IVRS-Daten des Patienten als auch des Papiertagebuchs umfasst. - Klarstellung in den Schemata der offenen Beurteilungsphase, dass die Beurteilung der Vitalparameter die Messung des Blutdrucks einschließt. - Aus Gründen der Konsistenz innerhalb des Protokolls wurde klargestellt, dass neben der informierten Einwilligung auch die informierte Zustimmung eingeholt wird. - Korrektur gemäß Abschnitt 9.2.10, dass die IVRS keine Informationen zur Abgabe von Präparaten für Visite B1 zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verfügung stellt. - Korrektur geringfügiger Rechtschreib- und Formatierungsfehler. Amendment 6 vom 6.9.2018: - Aktualisierung der primären Analysemethode vom Wilcoxon-Rangsummentest auf eine negative binomiale Regressionsanalyse. - Die Bezeichnung „prozentuale Änderung“ wurde aus der Formulierung des primären Endpunkts und für die prozentuale Änderung bei anderen Anfallsarten unter sekundären Endpunkten im gesamten Protokoll entfernt. - Die ersetzte primäre Analyse mit dem Wilcoxon-Rangsummentest wurde als Sensitivitätsanalyse hinzugefügt. - Gegebenenfalls wurden andere Sensitivitätsanalysen von Wilcoxon-Rangsummentests auf negative binomiale Regressionsanalysen geändert. Amendment 7 vom 23.4.2019: - Der Gesamteindruck und der Endpunkt der Gesamtanfallszahl wurden in der Hierarchie nach unten verschoben, so dass alle Endpunkte mit TSC-assoziierten Anfällen zuerst getestet werden. - Aktualisierung der ICH-Definition gemäß des International Council for Harmonisation.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Der Patient war männlich oder weiblich im Alter zwischen 1 und einschließlich 65 Jahren. 2. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzlicher Vertreter waren bereit und in der Lage, eine informierte Einwilligung/Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zu geben. 3. Der Patient und sein Betreuer waren bereit und in der Lage (nach Meinung des Prüfarztes), alle Anforderungen der Studie (einschließlich eines genauen Tagebuchs und IVRS-Abschlusses) zu erfüllen. 4. Gut dokumentierte klinische Vorgeschichte der Epilepsie, die durch ihre derzeitigen Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert wird. 5. Klinische Diagnose der TSC nach den von der Internationalen Konsensuskonferenz zu tuberöser Sklerose 2012 vereinbarten Kriterien. 6. Einnahme von einem oder mehreren Antiepileptika in einer Dosis, die vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil gewesen war. 7. Alle Medikamente oder Maßnahmen zur Behandlung von Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und jeglicher Neurostimulationsgeräte für Epilepsie) müssen vor dem Screening einen Monat lang stabil gewesen sein, und der Patient muss bereit sein, während der gesamten Studie ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gelichbleibendes Schema beizubehalten. 8. Der Patient war bereit, alle Faktoren, von denen erwartet wurde, dass sie die Anfälle beeinflussen, stabil zu halten (wie z.B. die Menge des Alkoholkonsums und des Rauchens). 9. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren bereit, den zuständigen Behörden zu gestatten, über die Teilnahme an der Studie informiert zu werden, wenn dies nach örtlichem Recht vorgeschrieben ist. 10. Der Patient und/oder die Eltern/Erziehungsberechtigte(n)/der gesetzliche Vertreter waren bereit, die Benachrichtigung des Hausarztes und des Beraters (falls sie einen haben) über die Teilnahme an der klinischen Studie zu gestatten, falls dies nach örtlichem Recht vorgeschrieben ist. Am Ende des Baselinezeitraums mussten die Patienten auch die folgenden Kriterien erfüllen: 11. Mindestens 8 Anfälle in den ersten 28 Tagen des Baselinezeitraums, wobei mindestens ein Anfall in mindestens 3 der 4 Wochen auftrat (zu den Anfällen gehörten: fokalmotorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung; fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung; fokale Anfälle, die sich zu generalisierten Krampfanfällen [tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch] entwickelten, die zählbar waren). 12. Erledigte mindestens 90% der Anrufe beim IVRS während der ersten 28 Tage des Baselinezeitraums (mindestens 25 erledigte Anrufe). <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Der Patient hatte in der Vergangenheit Pseudo-Anfälle. 2. Der Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch signifikante instabile Erkrankungen 3. Der Patient hatte in den 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung andere Erkrankungen als Epilepsie, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Anfallshäufigkeit beeinflussen könnten. 4. Der Patient hatte sich in den 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung einer Vollnarkose unterzogen. 5. Der Patient war in den 6 Monaten vor dem Screening wegen Epilepsie operiert worden. 6. Der Patient wurde während der verblindeten Phase der Studie für eine Epilepsie-Operation oder einen Eingriff unter Vollnarkose in Betracht gezogen. 7. Der Patient hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening Felbamat eingenommen. 8. Der Patient nahm einen oralen mTOR-Inhibitor ein. 9. Der Patient hatte nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikante, abnorme Laborwerte. 10. Der Patient hatte eine bekannte oder vermutete

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Überempfindlichkeit gegen Cannabinoide oder einen der Hilfsstoffe des Präparates, wie z.B. Sesamöl. 11. Jegliche Vorgeschichte suizidalen Verhaltens oder Suizidgedanken vom Typ 4 oder 5 auf der C-SSRS im letzten Monat oder beim Screening. 12. Der Patient hat in den drei Monaten vor dem Screening Cannabis (gelegentlicher Drogenkonsum oder Medizinal-Cannabis) oder Medikamente auf Cannabinoidbasis konsumiert oder in der Vergangenheit konsumiert und war nicht bereit, für die Dauer der Studie darauf zu verzichten. 13. Der Patient wies ein Tumorwachstum auf, das nach Ansicht des Prüfarztes den primären Endpunkt beeinträchtigen könnte. 14. Nach Ansicht des Prüfarztes wies der Patient klinisch signifikante Anomalien im EKG auf, die beim Screening oder bei der Randomisierung gemessen wurden, oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen, die die Fähigkeit zum Ablesen der EKGs beeinträchtigen könnten. 15. Der Patient hatte bei der Screening-Visite (Tag −35) oder bei der Randomisierungs-Visite (Tag 1) eine signifikante Beeinträchtigung der Leberfunktion, die als eine der folgenden definiert wurde: i) Serum-ALT oder AST > 5 × ULN. ii) Gesamtbilirubin* ≥ 2 × ULN oder INR > 1,5 (*TBL ≥ 2 × ULN-Ausschluss galt nicht für Patienten, bei denen die Gilbert-Krankheit diagnostiziert wurde). iii) Serum-ALT oder AST ≥ 3 × ULN mit Vorhandensein von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (> 5%). *Dieses Kriterium konnte erst nach Vorliegen der Laborergebnisse bestätigt werden.* 16. Gebärfähige Frauen oder Männer mit gebärfähiger Partnerin, außer bei Bereitschaft, dass sie oder ihre Partner(innen) während der Studie und während 3 Monaten danach eine hochwirksame Verhütungsmethode (z.B. hormonale Kontrazeptiva, Intrauterinpessare/Hormonabgabesysteme, bilateraler Tubenverschluss, vasektomierter Partner, sexuelle Abstinenz) anwendet. 17. Patientinnen, die während des Studienverlaufs und für 3 Monate danach schwanger waren (positiver Schwangerschaftstest), stillten oder eine Schwangerschaft planten. 18. Patienten, die weniger als 12 Wochen vor dem Screeningbesuch ein Prüfpräparat erhalten hatten. 19. Patienten mit einer anderen signifikanten Krankheit oder Störung, die nach Ansicht des Prüfarztes entweder den Patienten aufgrund der Teilnahme an der klinischen Studie gefährdet, das Ergebnis der klinischen Studie beeinflusst oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der klinischen Studie beeinträchtigen könnte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		20. Alle nach einer körperlichen Untersuchung des Patienten festgestellten Anomalien, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten bei einer Teilnahme an der Studie gefährden würden. 21. Patient hatte in den letzten 12 Wochen Blut gespendet und war nicht bereit, während der Studie auf eine Blutspende zu verzichten. 22. Patient war zuvor bereits in diese Studie randomisiert worden. 23. Der Patient hatte eine bekannte oder vermutete Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 24. Der Patient hatte geplant, während der Studie das Land / den Staat zu verlassen, es sei denn, der Patient verfügte über eine Bestätigung, dass das Prüfpräparat auch im Zielland/-staat erlaubt ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde mit 224 Patienten an Studienzentren in Australien, im Vereinigten Königreich, den Niederlanden, Polen, Spanien und den Vereinigten Staaten durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Geeignete Patienten wurden randomisiert und erhielten 25 mg/kg/Tag oder 50 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) oder das entsprechende Volumen Placebo. Am ersten Tag der Behandlung wurde eine Dosis von 5 mg/kg/Tag verabreicht, diese Dosis wurde schrittweise auf die Zieldosis erhöht (Dosistitration), über 9 Tage (25 mg/kg/Tag) bzw. 29 Tage (50 mg/kg/Tag). Anschließend wurde die Dosis für 12 Wochen aufrechterhalten (Erhaltungszeitraum). Daraus ergibt sich ein Behandlungszeitraum von bis zu 16 Wochen. Alle Dosierungen des klinischen Prüfpräparats wurden zweimal täglich (morgens und abends) oral durch den Patienten selbst oder die Betreuungsperson verabreicht; Patienten, die das Prüfpräparat nicht oral einnehmen konnten und über eine gastrostomische oder nasogastrische Sonde verfügten, erhielten das Präparat nach Konsultation des Prüfarztes über diese Sonde. Das klinische Prüfpräparat konnte, je nach Anweisung des Prüfarztes, mit anderen gleichzeitig eingesetzten Medikamenten eingenommen werden. Nach dem Ende der Behandlung setzten alle Patienten, die nicht direkt an der offenen Extensionsstudie teilnahmen, das klinischen Prüfpräparat schrittweise (jeden Tag um 10 %) in einem 10-tägigen Ausschleichzeitraum ab und wurden weitere 4 Wochen nachbeobachtet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	**Primäres Zielkriterium** Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle während der Behandlung gegenüber Baseline). **Hauptsächliche sekundäre Zielkriterien** - Anzahl der Responder (Patienten mit einer mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 50 % gegenüber Baseline).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Veränderung des globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung (CGIC) oder des globalen Eindrucks der Veränderung des Patienten (SGIC). - Veränderung der Gesamtzahl der Krampfanfälle. **Weitere sekundäre Zielkriterien** - Anzahl der Responder (Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle um ≥ 25%, ≥ 50%, ≥ 75% oder 100%). - Anteil der Patienten mit Erhöhung der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber Baseline um > 25 %, ohne Veränderung (−25 bis +25 %), mit Reduktion um 25 bis 50 %, um 50 bis 75 %, um mehr als 75 %. - Veränderung der Zahl der Tage ohne TSC-assoziierte Anfälle. - Veränderung der Anzahl anderer Anfälle (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen). - Veränderung des Spiegels des insulinähnlichen Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) im Serum. - Veränderungen in den Tanner-Stadien (für Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren). - Veränderung der Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE; Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren) oder der Lebensqualität in der Epilepsie (QOLIE-31-P; Patienten über 19 Jahre). - Veränderung im globalen Eindruck der Veränderung des Prüfarztes (PGIC-Score). **Exploratorische Endpunkte** - Veränderung im zusammengesetzten Score für fokale Anfälle (Häufigkeit × Schweregrad) - Veränderung in der Häufigkeit einzelner Anfallstypen - Veränderung in der Häufigkeit der Verwendung von Notfallmedikation - Veränderung in der Häufigkeit von Status-epilepticus-Episoden (konvulsiv und nicht-konvulsiv) - Veränderung im globalen Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallshäufigkeit (S/CICSD) - Veränderung im Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) - Veränderung in den Welcher-Tests - Veränderung in der Achenbach-Verhaltens-Checkliste - Veränderung im Score des Fragebogens zur sozialen Kommunikation (Kennzeichen von Autismus) - Zeit bis zum Baseline-Wert TSC-assoziierter Anfälle **Sicherheit und Verträglichkeit**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Unerwünschte Ereignisse - Klinische Laborparameter - 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) - Parameter der körperlichen Untersuchung (einschließlich Größe und Gewicht) - Vitalparameter - Columbia-Suizid-Schweregrad-Rating-Skala (C-SSRS; bei Patienten über 19 Jahre) oder C-SSRS für Kinder (6 – 18 Jahre), falls zutreffend - Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte aufgrund von Epilepsie - Auswirkungen auf den Menstruationszyklus (bei Frauen) - Pharmakokinetik **Erhebung:** Behandlungszeitraum (Titration + Erhaltungszeitraum): 16 Wochen Nachbeobachtung der Sicherheit bis 4 Wochen nach Behandlungsende <u>Visite 1, 2 (Screening):</u> Informierte Einwilligung/Zustimmung, Kriterien für die Studieneignung, Demographie, Anamnese, Vitalparameter und Blutdruck, orthostatischer Blutdruck, körperliche Untersuchung (einschließlich Größe und Körpergewicht), EKG, Blut- und Urinproben für Laboranalysen, IGF-1-Tests, Urin-/Serum-Proben für THC, Schwangerschaftstest, TSC1- und TSC2-Mutationsstatus (falls unbekannt und Zustimmung vorliegt), UEs, Begleitende Medikamente, Stationäre Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit Epilepsie, Suizidalität/C-SSRS/Kinder-C SSRS, IVRS- und Tagebuchschulung <u>Visite 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (Behandlungszeitraum):</u> Kriterien für die Studieneignung, Randomisierung, Vitalparameter und Blutdruck, orthostatischer Blutdruck, körperliche Untersuchung (einschließlich Größe und Körpergewicht), EKG, Blut- und Urinproben für Laboranalysen, IGF-1-Tests, Schwangerschaftstest, PK-Blutproben, Konzentration von Antiepileptika, UEs, Begleitende Medikamente, Stationäre Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit Epilepsie, Suizidalität/C-SSRS/Kinder-C SSRS, Vineland-II, SGIC/CGIC, PGIC, SGICSD/CGICSD, QOLCE/QOLIE-31-P, Wechsler-Tests, Achenbach-Verhaltens-Checkliste, Fragebogens zur sozialen Kommunikation, Tanner-Stadien, Menstruation, Durchsicht des IVRS-Patiententagebuchs und des Papiertagebuchs (Krampfanfälle, UE-Informationen, begleitende Antiepileptika, Notfallmedikation, Dosierung des Prüfpräparats), Dosierung und Ausgabe des Prüfpräparats bzw. Sammeln ungenutzter Präparate, Überprüfung der Compliance, Umfrage zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikamentengebrauch und -verhalten Visite 11, 12 (Ausschleichen und Safety-Follow-Up): Vitalparameter, körperliche Untersuchung (einschließlich Größe und Körpergewicht), EKG, Blut- und Urinproben für Laboranalysen, UEs, Begleitende Medikamente, Stationäre Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit Epilepsie, Suizidalität/C-SSRS/Kinder-C SSRS, Durchsicht des IVRS-Patiententagebuchs und des Papiertagebuchs (Krampfanfälle, UE-Informationen, begleitende Antiepileptika, Notfallmedikation, Dosierung des Prüfpräparats), Einsammlung des Prüfpräparates, Überprüfung der Compliance, Umfrage zum Medikamentengebrauch und -verhalten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	In der Studie war geplant, 210 Patienten zu randomisieren.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde angenommen, dass Patienten in der Placebogruppe eine mittlere Reduktion der Anfallshäufigkeit um 15 % (vom Ausgangswert) erfahren würden, Patienten, die Epidyolex (GWP42003-P) erhalten, eine mindestens 50%ige Reduktion der Anfälle und eine gemeinsame Standardabweichung (SD) von 60 % erfahren würden. Daher würde eine Stichprobengröße von 70 Patienten pro Gruppe ausreichen, um einen Unterschied im Ansprechen mit einer Power von 90 % zu erkennen. Dieser Test basierte auf einem 2-seitigen nicht-parametrischen Mann-Whitney-Wilcoxon-Test für kontinuierliche Ansprechdaten mit einem Signifikanzniveau von 5 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Patienten hatten das Recht, sich zu jedem Zeitpunkt der Behandlung aus der Studie zurückzuziehen. Bei Patienten, die ihre Einwilligung zurückgezogen und die Studie abgebrochen hatten, wurden alle angegebenen Gründe vollständig ausgewertet und in der Quellendokumentation und im CRF festgehalten. Wurde der Patient wegen eines UE aus der Studie genommen, so wurde dieses UE als Grund für den Abbruch angegeben. Der Prüfarzt konnte jeden Patienten jederzeit aus medizinischen Gründen ausschließen. Darüber hinaus sollte jeder Patient, der eines der folgenden Kriterien erfüllte, aus der Studie ausgeschlossen werden: - Verwaltungsentscheidung durch den Prüfarzt, Sponsor oder eine Regulierungsbehörde. - Schwangerschaft. - Protokollabweichung, von der angenommen wurde, dass sie möglicherweise die Sicherheit des Patienten beeinträchtigt. - Rücknahme der Einwilligung/Zustimmung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters. - Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(AST) > 3 ULN mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (> 5%). - ALT oder AST > 8 ULN. - ALT oder AST > 5 ULN seit mehr als 2 Wochen. - ALT oder AST > 3 ULN und Gesamtbilirubin] > 2 ULN oder International Normalized Ratio [INR] > 1,5. - Versäumen der Nachuntersuchung. - Hinweis: Vor einem Ausschluss aufgrund oben erwähnter Transaminase-Erhöhungen konnte der Prüfarzt die Transaminase-Erhöhungen durch Wiederholung der folgenden Labortests innerhalb von 24 bis 48 Stunden bestätigen: ALT, AST, TBL, INR, Eosinophilie (%), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und alkalische Phosphatase (ALP). Sollten sich die oben genannten Transaminase-Erhöhungskriterien bestätigen, musste der Patient aus der Studie genommen werden. In Fällen, in denen die Kriterien für den Entzug aufgrund einer Transaminase-Erhöhung nicht erfüllt oder bestätigt wurden, hätte die Dosis des Prüfpräparates oder eines begleitenden Antiepileptikums mit bekannter Hepatotoxizität nach Rücksprache mit dem medizinischen Berater des Sponsors reduziert werden müssen. Patienten konnten auch aufgrund eines der folgenden Kriterien aus der Studie ausgeschlossen werden: - Sie erfüllten die Zulassungskriterien nicht. - Nichteinhaltung durch den Patienten. - UE (einschließlich klinisch signifikanter Laborergebnisse), die nach Einschätzung des Prüfarztes die weitere sichere Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt hätten. - Suizidgedanken oder Suizidverhalten vom Typ 4 oder 5 während der Behandlungszeit, bewertet mit der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). - Jeglicher Hinweis auf Drogenmissbrauch. - Allgemeine Anästhesie. - Einnahme eines neuen Antiepileptikums.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit dem IVRS (ineractive voice response system).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden mittels IVRS zu 25 oder 50 mg/kg/Tag Epidyolex (GPW42003-P) oder dem entsprechenden Volumen Placebo im Verhältnis 2:2:1:1 stratifiziert nach Altersgruppe (1 – 6 Jahre, 7 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre, und 18 – 65 Jahre) zugeteilt. Für die Wirksamkeitsanalyse wurden die Placebogruppen gepoolt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktiver sprachbasierter Systeme, IVRS (interactive voice response system). Mit dem IVRS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	wurde jedem Patienten bei der ersten Visite eine eindeutige Nummer zugeordnet. Das IVRS identifizierte bei jeder Visite die an den Patienten abzugebende Packungsnummer anhand der in der Randomisierungsliste zugeordneten Behandlung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientennummer erfolgte nach eine Randomisierungsliste, die von einem unabhängigen Statistiker erstellt worden war. Die Zuteilung der Patienten erfolgte über IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Probanden/Patienten als auch die Personen, die die Behandlung/Intervention durchführten, und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Die Identität des dem jeweiligen Patienten zugeordneten klinischen Prüfpräparats war im IVRS hinterlegt. Die Verblindung wurde nur aufgehoben, wenn das Wissen über die Behandlung notwendig war, um Entscheidungen zur medizinischen Betreuung des Patienten zu treffen. Entblindung aus jeglichem Grund wurde als Protokollabweichung gewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das klinische Prüfpräparat Epidyolex (GPW42003-P) wurde als orale Lösung in den Konzentrationen 0 mg/mL (Placebo) oder 100 mg/mL in braunen 100-mL-Glasflaschen zur Verfügung gestellt. Die Zusammensetzung der Lösungen war abgesehen vom Wirkstoff Cannabidiol (GWP42003-P) identisch (Sesamöl mit 79 mg/mL Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Primäranalysen wurde der ITT-Analysesatz (Intention-to-treat; Patienten, die in der Studie randomisiert und das Prüfpräparat erhielten und über Daten zur Wirksamkeit nach dem Baselinezeitraum verfügten) verwendet. Nur die primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden mit dem Per-Protokoll-Analyseset analysiert. Alle statistischen Tests waren 2-seitig und verwendeten das Signifikanzniveau von 5%. Die primäre Nullhypothese war:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nach 16 Wochen Behandlungsdauer gibt es keinen Unterschied in der Wirkung zwischen der Behandlungsgruppe mit 25 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) und der Placebo-Behandlungsgruppe hinsichtlich der Veränderung der Anzahl der TSC-assoziierten Anfälle während der Behandlungsdauer im Vergleich zum Ausgangswert. Die Nullhypothese war zurückzuweisen, wenn es statistische Hinweise auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf dem α-Niveau von 0,05 für den primären Endpunkt gab. Statistische Hypothesentests wurden für den primären Endpunkt und gegebenenfalls für andere Endpunkte durchgeführt. Der primäre und die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden mit ihrem Typ-I-Fehler getestet, der mit Hilfe eines hierarchischen Gate-keeping-Verfahrens in der Reihenfolge kontrolliert wurde: 1) Primärer Endpunkt; Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag gegenüber Placebo. 2) Erster wichtiger sekundärer Endpunkt; Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo. 3) Primärer Endpunkt Epidyolex (GWP42003-P); 50 mg/kg/Tag vs. Placebo. 4) Erster wichtiger sekundärer Endpunkt; Epidyolex (GWP42003-P) 50 mg/kg/Tag vs. Placebo. 5) Zweiter wichtiger sekundärer Endpunkt; Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo. 6) Dritter wichtiger sekundärer Endpunkt; Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag vs. Placebo. 7) Zweiter wichtiger sekundärer Endpunkt; Epidyolex (GWP42003-P) 50 mg/kg/Tag vs. Placebo. 8) Dritter wichtiger sekundärer Endpunkt; Epidyolex (GWP42003-P) 50 mg/kg/Tag vs. Placebo. Die Nullhypothese eines Endpunkts musste auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) verworfen werden, um die Hypothese des nachfolgenden Endpunkts in der Sequenz auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) zu testen. Wenn eine Nullhypothese nicht verworfen wurde, wurde das Testen abgebrochen und alle nachfolgenden Analysen für statistisch nicht signifikant erklärt. Der primäre Endpunkt (Veränderung der Anzahl TSC-assoziierter Anfälle im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline) wurde mittels negativer binomialer Regression ausgewertet, um das Verhältnis und die 95-%-Konfidenzintervalle (CI) des Verhältnisses der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Means) für die Behandlung gegenüber dem Ausgangswert für jede Epidyolex-Gruppe gegenüber Placebo zu schätzen, zusammen mit dem p-Wert, der die Nullhypothese, dass dieses Verhältnis 1 war, testet. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppen, wurde verwendet, um den Anteil der Responder zu ermitteln, definiert als der Anteil der Patienten, die im Behandlungszeitraum eine ≥ 50%ige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Anfälle gegenüber Baseline erreichten (ermittelt anhand der Patienten, die während des Behandlungszeitraums nicht aus der Studie ausschieden.) Die Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde zur Analyse der QOLCE- und QOLIE-31-P-Scores verwendet, wobei Baseline und die stratifizierte Altersgruppe als Kovariate und die Behandlungsgruppe als fester Faktor definiert wurden. Zur Analyse des globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung der Anfallsdauer und ders globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung wurde ein kumulatives Logit-Modell verwendet, mit der Behandlung und der Altersgruppe als Faktoren. ANCOVA oder logistische Regression wurde verwendet, um die Bereiche der Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten zu analysieren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsparameter und den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt für Patienten mit einer Reduktion TSC-assoziierter Anfälle ≥ 50 % gegenüber Baseline unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt. Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt: - Altersgruppe (1 – 6 Jahre, 7 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre und 18 – 65 Jahre). - Geschlecht (männlich, weiblich). - Region (USA, Rest der Welt). - Verwendung von Clobazam (Ja, Nein). - Verwendung von Valproinsäure (Ja, Nein). - Verwendung von Levetiracetam (Ja, Nein). - Verwendung von Vigabatrin (Ja, Nein). - Durchschnittliche Anzahl TSC-assoziierter Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (nach Terzilen). - Anzahl der begleitenden Antiepileptika (< 3, ≥ 3). - Anzahl früherer Antiepileptika (< 5, ≥ 5). - Anzahl früherer und begleitender Antiepileptika (< 8, ≥ 8).
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	Placebo a) n=76 b) n=76 (mindestens eine Dosis); n=75 (Behandlung beendet) c) n=76 Epidyolex (GWP42003-P) 25 mg/kg/Tag a) n=75 b) n=75 (mindestens eine Dosis); n=65 (Behandlung beendet)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) =75 Epidyolex (GWP42003-P) 50 mg/kg/Tag a) n=73 b) n= 73 (mindestens eine Dosis); n=61 (Behandlung beendet) c) n=73
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flowchart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 6.4.2016 Enddatum: 15.2.2019 Datum des klinischen Studienberichts: 23.12.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen:

ALP: Alkalische Phosphatase;

ALT: Alanin-Aminotransferase

ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance);

AST: Aspartat-Aminotransferase

CBD: Cannabidiol

CGIC: globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (Caregiver Global Impression of Change)

CGICSD: globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallshäufigkeit (Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration)

CRF: Prüfbogen (Case Report Form)

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale

EKG: Elektrokardiogramm

ESC: Epilepsy Study Committee

FDA: Food and Drug Administration;

GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase

ICH: International Council for Harmonization

IGF-1: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1 (Insulin-like Growth Factor 1)

IVRS: Interactive Voice Response System

ITT: Intention to treat

MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

mTOR: mammalian target of Rapamycin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
OLE: Open-Label-Verlängerungszeitraum PK: Pharmakokinetik QOLCE: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Qualtiy of Life in Childhood Epilepsy) QOLIE: Lebensqualität in Epilepsie SAP: Statistischer Analyseplan SGIC: globaler Patienten-Eindruck der Veränderung (Subject Global Impression of Change) SGICSD: globaler Patienten-Eindruck der Veränderung der Anfallshäufigkeit (Subject Global Impression of Change in Seizure Duration) THC: Δ9-Tetrahydrocannabinol TSC: tuberöse Sklerose ULN: unterer Normwert (Upper Limit of Normal) USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)		

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

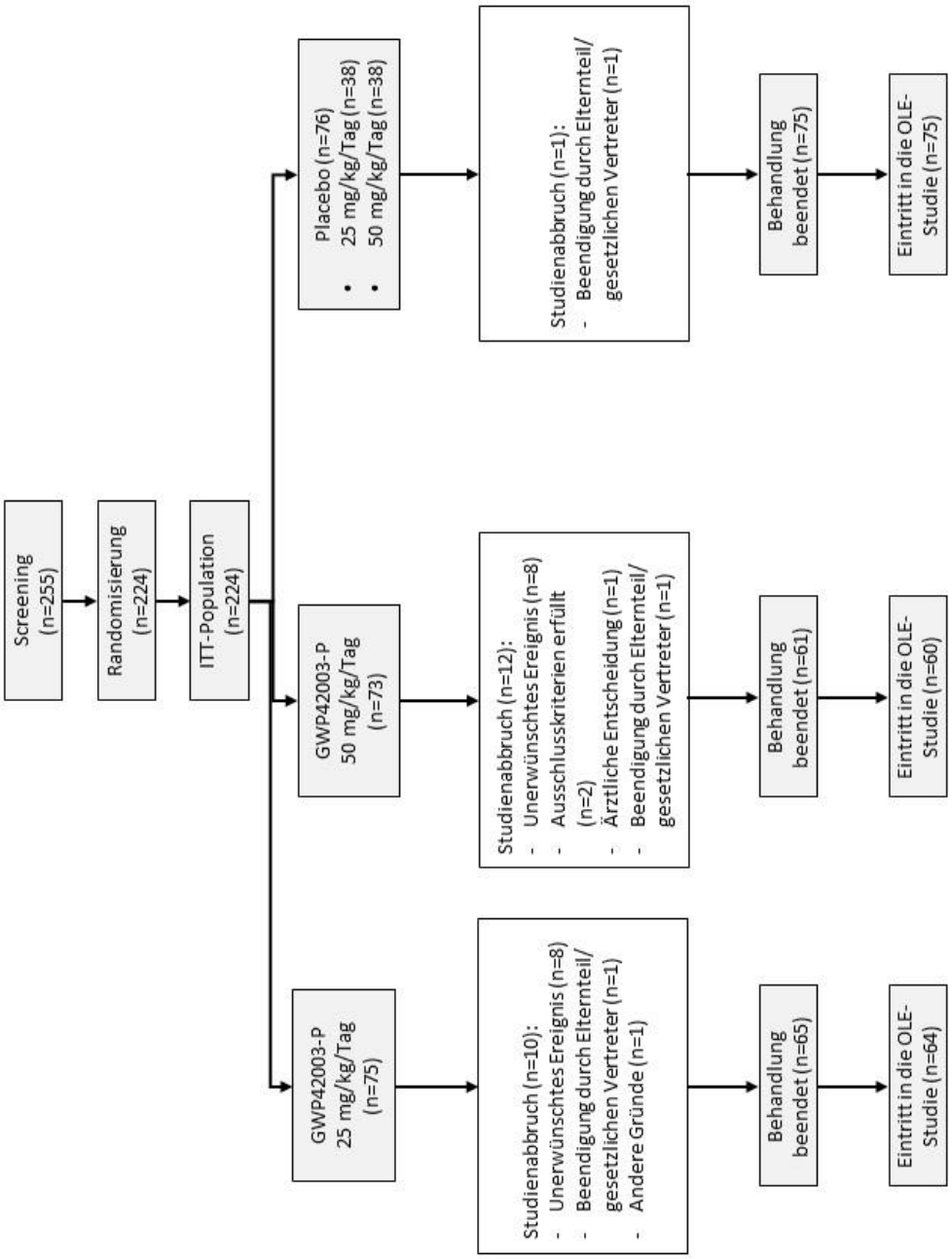

Abbildung 4-4: Flow-Chart für Patientenfluss gemäß CONSORT.

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 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1521

Studie: GWEP1521

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle GW Research Ltd.	Kürzel
Klinischer Studienbericht. 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. Protocol No. GWEP1521. 23.12. 2019	CSR
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02544763	Clinicaltrials
EU-CTR-Eintrag (EudraCT No. 2015-002154-12)	EU-CTR

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 GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Randomisierung mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (Interactive Voice Response System, IVRS), stratifiziert nach Altersgruppen (1 – 6 Jahre, 7 – 11 Jahre, 12 – 17 Jahre, 18 – 65 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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 (Epidyolex [GWP42003-P] 25 mg/kg/Tag; Epidyolex [GWP42003-P] 50 mg/kg/Tag; Placebo volumenäquivalent 25 mg/kg/Tag; Placebo volumenäquivalent 50 mg/kg/Tag), stratifiziert nach Altersgruppen (1 – 6 Jahre; 7 – 11 Jahre; 12 – 17 Jahre; 18 – 65 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 GWEP1521 wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)

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

Endpunkt: Morbidität: Epileptische Anfälle

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

Endpunkt: Morbidität: Status epilepticus

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die 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** ☐ **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 wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Verwendng von Notfallmedikation

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. Dabei wurden in die Analysen nur die Patienten eingeschlossen, die in der Baselineperiode eine Notfallmedikation erhalten haben. 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 wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen, die in der Baselineperiode eine Notfallmedikation erhalten haben. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung

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

Endpunkt: Morbidität: Globaler Patient-/Betreuer-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 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 wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Globaler Arzt-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 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 wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Globaler Patient-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle nach Anfallstyp

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** ☐ **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 wurden gemäß dem ITT-Prinzip 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, bis 18 Jahre)

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:

Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten.

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. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. 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 der Epilepsie (Quality of Life in Epilepsy, Version 2, ab 19 Jahre)

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:

Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten.

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. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. 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:

Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten.

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. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. 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: Achenbach-Verhaltens-Checkliste

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:

Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten.

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. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. 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: Fragebogen zur sozialen Kommunikation

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:

Alle Patienten wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten.

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. Es wurde gemäß statistischem Analyseplan keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Nicht für alle Domänen liegen Ergebnisse für alle Patienten vor, so dass weniger als 95% der Patienten der ITT Population in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **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 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 wurden gemäß dem ITT-Prinzip in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *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 Patientenanzahlen 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 zu Gunsten 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: