

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex®)

Jazz Pharmaceuticals

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.5.1 Anwendungsgebiet A (DS)	18
1.5.2 Anwendungsgebiet B (LGS)	25
1.5.3 Anwendungsgebiet C (TSC)	34
1.5.4 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	39
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	47
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1424	20
Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse aus dem Modell mit festen Effekten zur Höchstdosis 20 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studien GWEP1424 und GWEP1332B.....	23
Tabelle 1-9: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1414	28
Tabelle 1-10: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse aus dem Modell mit festen Effekten zur Höchstdosis 20 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studien GWEP1414 und GWEP1423	31
Tabelle 1-11: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Dosis 25 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1521	36
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	50
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	50
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	51
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	52

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1-1: Pharmakoresistenz-Kriterien und Anteil in den Zulassungsstudien A) GWEP1424 und GWEP1332B (DS) und B) GWEP1414 und GWEP1423 (LGS).....	16
--	----

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Tetracosactid
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ASM	Anfallssuppressives Medikament
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASK	Arzneistoffkatalog
CGIC	Caregiver Global Impression of Change
DDD	Defined Daily Dose
DS	Dravet-Syndrom
EPX	Epidyolex
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
kg	Kilogramm
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LOCF	Last observation carried forward
LSM	Least Square Mean
mg	Milligramm
MI	Much improved
MW	Much worse
n.b.	nicht berechnet
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	Numeric Rating Scale
On-CLB	Patienten der Verum bzw. PIAT + Placebo-Gruppe, die Clobazam erhalten haben
Off-CLB	Alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig von der Clobazam-Einnahme
OR	Odds Ratio
P-gp	P-Glycoprotein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PIAT	Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie
Plc	Placebo
PZN	Pharmazentralnummer
QOLCE	Quality of Life of Childhood Epilepsy
QOLIE	Quality of Life in Epilepsy Inventory
RCT	Randomized Controlled Trial
rRR	Reverses RR
RR	Risk Ratio
SE	Status epilepticus
SI	Slightly improved
SSW	Slow spike wave
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SV2-Protein	Synaptisches Vesikel Protein 2
SW	Slightly worse
TAND	TSC associated neuropsychiatric disorders
TEAE	Treatment emergent adverse event
TSC	Tuberöse Sklerose (Tuberous Sclerosis Complex)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase
ULN	Obere Normgrenze
VMI	Very much improved
VMW	Very much worse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH c/o Design Offices Einsteinstrasse 174 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Anschrift:	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited 5th Floor Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4 D04 E5W7 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cannabidiol
Handelsname:	Epidyolex®
ATC-Code:	N03AX24
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	31610
Pharmazentralnummer (PZN)	15609907 (1x 100 ml) 18372222 (3x 100 ml)
ICD-10-GM-Code	G40.00: Pseudo-Lennox-Syndrom G40.4: Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome G40.9: Epilepsie, nicht näher bezeichnet Q85.1: Tuberöse (Hirn-) Sklerose
Alpha-ID	I86785 (Pseudo-Lennox-Syndrom) I128083 (Dravet Syndrom) I133700 (Epilepsie mit schwerem myoklonischen Syndrom des Kindesalters) I134395 (Früh beginnende epileptische Enzephalopathie) I130942 (Frühkindliche Grad-mal-Epilepsie) I81840 (Lennox-Gastaut-Syndrom) I11717 (Lennox-Syndrom) I13858 (Fallsucht) I75171 (Bourneville-Krankheit) I78640 (Bourneville-Phakomatose) I81731 (Bourneville-Pringle-Syndrom) I16624 (Bourneville-Syndrom)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I16626 (Epilepsie) I75674 (Pringle-Krankheit) I81995 (Pringle-Syndrom) I108552 (Tuberöse Gehirnsklerose) I66188 (Tuberöse Hirnsklerose) I16625 (Tuberöse Sklerose) I118295 (Tuberöse Sklerose-Komplex)
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<u>Dravet-Syndrom:</u> Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.	19.09.2019	A
<u>Lennox-Gastaut-Syndrom:</u> Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.	19.09.2019	B
<u>Tuberöse Sklerose:</u> Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.	16.04.2021	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von Brivaracetam, Bromid, Clobazam, Fenfluramin, Levetiracetam, Stiripentol, Topiramat, Valproinsäure unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von Clonazepam, Rufinamid, Topiramat, Lamotrigin, Felbamat, Vigabatrin, Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Valproinsäure, Zonisamid, Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Ethosuximid, Mesuximid, Cenobamat, Bromid unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH).
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und deren Umsetzung in den Indikationen DS, LGS und TSC hat am 30. März 2023 (2022-B-350, 2022-B-351, 2022-B-352), sowie am 28. September 2023 (2023-B-200) stattgefunden.

Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 30. März 2023 in den Indikationen DS, LGS und TSC jeweils eine patientenindividuelle (DS, LGS: antiepileptische) Zusatztherapie unter Auswahl verschiedener anfallssuppressiver Medikamente festgelegt. Dies wird dadurch begründet, dass die Patienten verschiedene Anfallstypen aufweisen können und somit neben den spezifisch für die Anwendungsgebiete zugelassenen Arzneimitteln ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung spezifischer Anfallstypen oder zur Behandlung von Epilepsie im Allgemeinen Anwendung finden können. Aus diesen Gründen umfasst die zVT eine breite Auswahl an anfallssuppressiven Medikamenten.

Die Zulassungsstudien GWEP1424 und GWEP1332B (DS); GWEP1414 und GWEP1423 (LGS); sowie GWEP1521 (TSC) sind doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studien der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex[®] als Zusatztherapie zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT) im Vergleich zu einer PIAT + Placebo (zur Verblindung) untersuchen. Durch den Einschluss von Patienten mit PIAT kann die breite Anzahl verschiedener anfallssuppressiver Medikamente der zVT abgebildet werden. Gemäß den Vorgaben des G-BA (2023-B-200) bildet ein Vergleich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber einer unveränderten Fortführung einer bestehenden unzureichenden PIAT + Placebo nur dann die zVT korrekt ab, sofern für die Patienten nicht mehr die Option einer Therapieoptimierung besteht, die Patienten also pharmakoresistent sind. Dies wird in den vorliegenden Indikationen des zu bewertenden Arzneimittels als gegeben angesehen, da mehr als 80 % der eingeschlossenen Patienten bereits eine Last-line Therapie erhielten (s.u.).

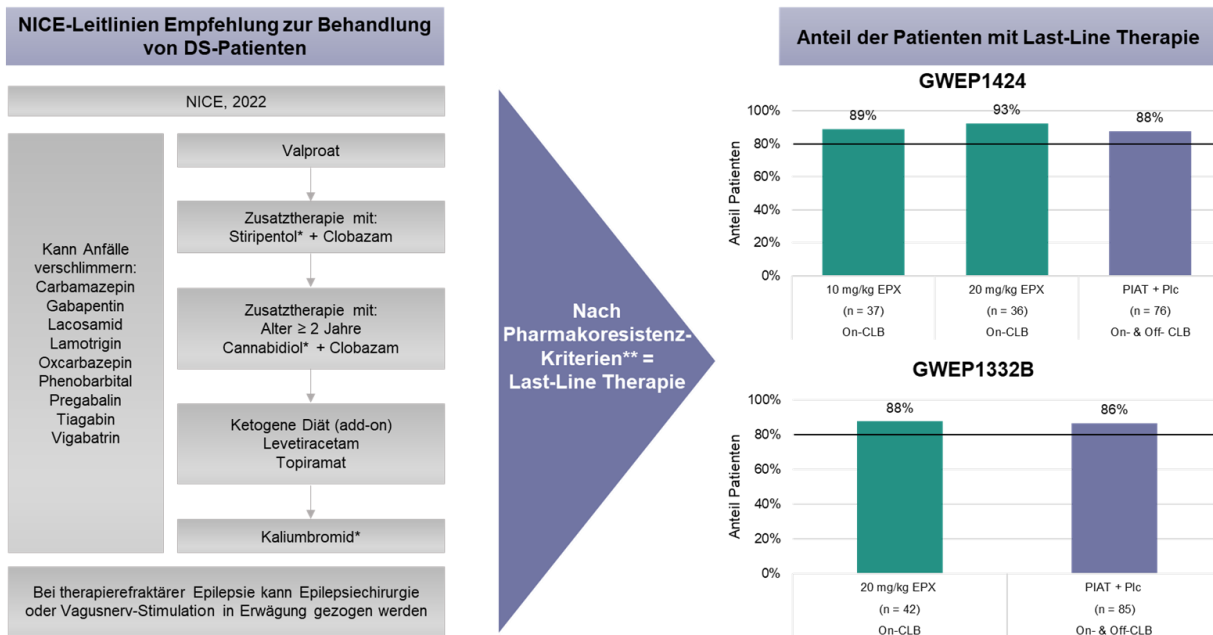
Jazz Pharmaceuticals ist der Auffassung, dass die Kontrollgruppen der Zulassungsstudien (PIAT + Placebo) die zVT aus den folgenden Gründen adäquat abbilden:

- **Behandlung in letzter Therapielinie für DS- und LGS-Patienten**, welche eine weitere Therapieoptimierung der Studienpopulation nicht ermöglicht; 86–93 % (DS) bzw. 81–97 % (LGS) der eingeschlossenen Patienten erhielten eine Last-line Therapie (siehe Abbildung 1-1).
 - Als Last-line Therapie wurden in Anlehnung an die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zu der jeweiligen Indikation, welche maßgeblich die Auswahl der Präparate der zVT bestimmt hat, folgende Kriterien herangezogen:
 - eine aktuelle oder vorherige Therapie mit Kaliumbromid (DS) bzw. Felbamat (LGS), Valproat bei gebärfähigen Frauen (Kontraindikation), Ketogene Diät, Epilepsiechirurgie oder Vagusnervstimulation, da diese Behandlungsformen nur eingesetzt werden, wenn keine andere Alternative mehr besteht.
 - Behandlung mit mind. 4 ASM-Klassen (siehe Abbildung 1-1; inklusive der aktuellen Medikation) für LGS-Patienten; Für DS-Patienten Behandlung mit mind. 3 ASM-Klassen (Natrium-Kanalmodulatoren bei DS kontraindiziert)
- **≥ 2 fehlgeschlagene Therapien für Patienten mit TSC**; Als Kriterium für TSC wurde ebenfalls die Leitlinie des NICE herangezogen, welche als Schwellenwert zur Behandlung von TSC-Patienten mit Cannabidiol ≥ 2 fehlgeschlagene Therapien festlegt.
- **Einschluss pharmakoresistenter Patienten**, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatten, und auch aktuell verschiedene anfallssuppressive Medikamente einnahmen.
 - Die Summe der vorherigen anfallssuppressiven Medikamente betrug im Median 4 (Spanne 1–20) (DS), 4,5 – 6 (Spanne 0–28) (LGS) bzw. 4 (Spanne 0–13) (TSC).
 - Zum Zeitpunkt der Studie nahmen die Patienten im Median 3 (Spanne 1–5) (DS und LGS), bzw. 3 (Spanne 0–4) (TSC) anfallssuppressive Medikamente ein

Gemäß den Angaben aus der Literatur sinken die Chancen auf einen Behandlungserfolg mit jeder zusätzlichen Behandlung (ab dem dritten Behandlungsregime: 4,4 %, für jedes darauffolgende Behandlungsregime: 2,12 %). Eine Anpassung oder Änderung der Therapie aufgrund der Beobachtung immer noch auftretender Krampfanfälle führt somit nur zufällig zu einer Verbesserung der Situation für den Patienten, da es sich jeweils um einen individuellen Therapieversuch ohne garantierten Therapieerfolg handelt. Ein solcher Therapieversuch kann auch zu einer Verschlimmerung der Anfallsrate, zu unerwünschten Nebenwirkungen und sogar zum Tod des Patienten führen.

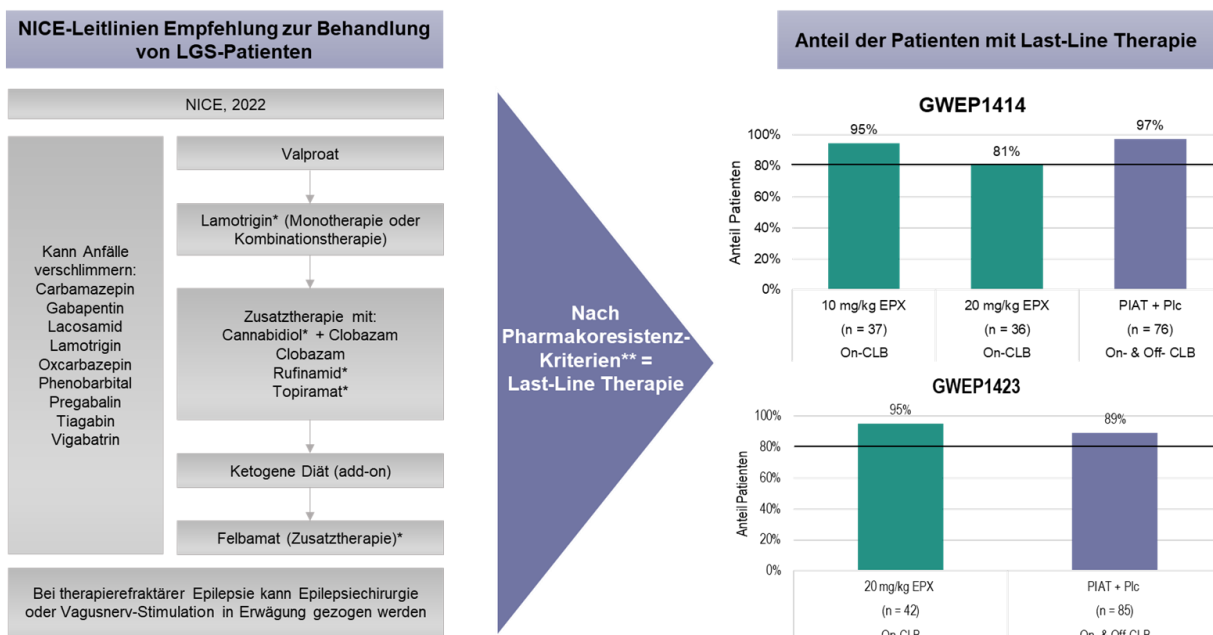
- **Einschluss von Patienten ohne sinnvolle Option zum Wechsel der anfallssuppressiven Therapie;** Es wurden nur Patienten für die Baseline-Phase der Studien berücksichtigt, die zuvor über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen keinen Therapiewechsel zu verzeichnen hatten. Patienten, bei denen kurz vor Beginn der Studie eine Änderung der Therapie stattgefunden hatte, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Folglich wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen nach Maßgabe des Arztes ein Therapiewechsel im Sinne einer Optimierung der Therapie nicht angezeigt war. Während der Baseline-Phase erfolgte die Erhebung der Baseline-Werte (u. a. Anfallshäufigkeit pro 28 Tage), die die Grundlage der Untersuchung der Endpunkte darstellten.

A



> 80 % der Patienten in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B erfüllen ≥ 1 Kriterium für Pharmakoresistenz

B



> 80 % der Patienten in den Studien GWEP1423 und GWEP1414 erfüllen ≥ 1 Kriterium für Pharmakoresistenz

Abbildung 1-1: Pharmakoresistenz-Kriterien und Anteil in den Zulassungsstudien A) GWEP1424 und GWEP1332B (DS) und B) GWEP1414 und GWEP1423 (LGS)

* Spezifisch zur Behandlung von DS (Teil A) bzw. LGS (Teil B) zugelassen; ** umfasst aktuelle oder vorherige Therapie mit Kaliumbromid (DS) bzw. Felbamat (LGS), Valproat bei gebärfähigen Frauen (Kontraindikation), Ketogene Diät, Epilepsiechirurgie oder Vagusnervstimulation, oder mind. 3 (DS) bzw. 4 (LGS) ASM-Klassen aus den folgenden Wirkstoffklassen: Natrium-Kanalmodulator (nur LGS, da Kontraindikation bei DS), Calcium-Kanalmodulator, Verstärker der GABA-vermittelten Neurotransmission, SV2-Protein-Modulator, Multipler

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkmechanismus, AMPA Rezeptor-Antagonist; ASM = anfallssuppressives Medikament; CLB = Clobazam; DS = Dravet-Syndrom; EPX = Epidyolex; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; Off-CLB = Alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig von der Clobazam-Einnahme; On-CLB = Patienten der Verum bzw. PIAT + Placebo-Gruppe, die Clobazam erhalten haben; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PIAT + Plc = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie + Placebo

Quellen: Angepasst nach NICE Guideline 2021, Fachinformation Valproat, Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1414 und GWEP1423.

In den Indikationen DS und LGS ist Epidyolex[®] nur in Kombination mit Clobazam als Zusatztherapie bei Krampfanfällen zugelassen. Als zVT wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von verschiedenen anfallssuppressiven Medikamenten vom G-BA bestimmt, die nicht zwingend Clobazam umfassen muss. Aus diesem Grund wurde für die Zwecke der Nutzenbewertung die gesamte PIAT + Placebo-Population (ohne Einschränkung auf eine Kombination mit Clobazam) verwendet. Diese Population wird im Dossier als ASM-Population bezeichnet und vergleicht die Studienarme Epidyolex[®] + Clobazam und PIAT + Placebo. Da die ASM-Population der vom G-BA bestimmten zVT entspricht, wird diese zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Studie GWEP1521 (TSC) war keine weitere Unterteilung in Populationen notwendig, da die Zulassung von Epidyolex[®] in diesem Anwendungsgebiet keine Einschränkung auf eine Kombination mit Clobazam vorsieht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

1.5.1 Anwendungsgebiet A (DS)

Bei dem DS handelt es sich um eine genetisch bedingte, sehr schwerwiegende, seltene Form der Epilepsie mit Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit, welche mit einer erheblichen Anzahl an therapieresistenten Krampfanfällen einhergeht. Die meisten Patienten durchlaufen eine Vielzahl an Behandlungen mit unterschiedlichen anfallssuppressiven Medikamenten (in verschiedenen Kombinationen), ohne dass jedoch eine Anfallskontrolle erzielt werden kann – die Patienten sind pharmakoresistent. Die Behandlung von DS-assoziiierter Epilepsie stellt daher eine große klinische Herausforderung dar. Mit Epidyolex® steht den Ärzten zur Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS ab einem Alter von zwei Jahren seit der Zulassung im Jahr 2019 eine Therapieoption zur Verfügung, die auf einem einzigartig multimodalen Wirkmechanismus beruht.

Für dieses Nutzendossier werden die Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien GWEP1424 und GWEP1332B zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® im Anwendungsgebiet DS herangezogen. Diese Studien sind doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studien der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® als Zusatztherapie zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT) im Vergleich zu einer PIAT + Placebo (zur Verblindung) über einen Behandlungszeitraum von 14 Wochen mit 28-tägiger Nachbeobachtung untersuchen.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die bereits in der ersten Nutzenbewertung vom G-BA als patientenrelevant bewertet worden sind, werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® herangezogen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Mortalität***

- In diesem Anwendungsgebiet wird Mortalität nicht als separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE mit Todesfolge) erhoben.

Morbidität

- Epileptische Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt)
 - Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle
 - Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall
 - Status epilepticus
- Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)
- Schlafstörungen (mittels Numerischer Bewertungsskala)
- Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels Quality of Life in Childhood Epilepsy)

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex® in dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird im Wesentlichen die in der Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen (Studie GWEP1424). Anhand von aktuellen Verordnungsdaten von Epidyolex® lässt sich zeigen, dass die 10 mg-Dosierung tatsächlich als Erhaltungsdosis eingesetzt wird. Ebenfalls werden für die Nutzenbewertung die geeigneten Daten für die gemäß Zulassung mögliche Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag vorgelegt (Meta-Analyse aus den Studien GWEP1424 und GWEP1332B).

Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Basis der für die Bewertung patientenrelevanten Endpunkte ist für Epidyolex® gegenüber der zVT in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet A (DS) ableitbar. Dies basiert auf den Ergebnissen der

- Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo basierend auf der ASM-Population aus der Studie GWEP1424 (siehe Tabelle 1-7)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Höchstdosis 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo basierend auf der ASM-Population aus der Meta-Analyse der Studie GWEP1424 und GWEP1332B (siehe Tabelle 1-8).

Insgesamt wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Zusatztherapie mit Epidyolex® im Vergleich zu einer PIAT + Placebo

- *eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der*
 - *Gesamt-Krampfanfälle um 51,6 %*
 - *Konvulsiven Krampfanfälle um 46,7 % erreicht,*
- *eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 47,8 % erreicht,*
- *der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 42,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 13,8 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert,*
- *eine akzeptable Verträglichkeit erzielt.*

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1424

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Morbidität			
Gesamt-Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,48 [0,37; 0,64]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	2,11 [1,18; 3,77] / 0,47 [0,27; 0,85]	0,0062	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	2,06 [1,33; 3,18] / 0,49 [0,31; 0,75]	0,0002	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,44 [1,17; 1,78] / 0,69 [0,56; 0,85]	<0,0001	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,01 [0,95; 1,07]	0,7028	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,76 [0,63; 0,90]	0,0037	
Konvulsive Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Häufigkeit	0,53 [0,40; 0,72]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,59 [0,97; 2,63]	0,0511	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,67 [1,18; 2,37] / 0,60 [0,42; 0,85]	0,0014	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,47 [1,17; 1,85] / 0,68 [0,54; 0,85]	<0,0001	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,03 [0,96; 1,11]	0,3372	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,87 [0,72; 1,05]	0,1766	
Nicht-konvulsive Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,44 [0,28; 0,69]	0,0003	Gering
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	2,28 [1,04; 4,98] / 0,44 [0,20; 0,96]	0,0270	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,56 [0,90; 2,70]	0,0994	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,62 [1,10; 2,39] / 0,62 [0,42; 0,91]	0,0067	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,12 [0,92; 1,37]	0,2381	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,78 [0,61; 0,99]	0,0429	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt			
	<i>Effektschätzer^b [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung zu Baseline	1,84 [1,30; 2,61]	0,0007	Beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Status epilepticus (SE)			
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit konvulsivem SE	0,91 [0,81; 1,02]	0,1124	↔
Anteil Patienten mit nicht-konvulsivem SE	1,04 [0,94; 1,14]	0,4031	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung ^e (CGIC) – LOCF			
	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^f</i>	
Veränderung zu Baseline	4,56 [2,18; 9,55]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI, MI]	1,49 [1,14; 1,95] / 0,67 [0,51; 0,88]	0,002	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW, MW, SW]	0,93 [0,85; 1,02]	0,237	
Verträglichkeit			
TEAE – Gesamtraten			
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Jegliches TEAE	0,98 [0,87; 1,11]	1,00000	↔
TEAE nach Schweregrad	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Mild	1,26 [0,87; 1,82]	0,24164	
Moderat	0,72 [0,41; 1,27]	0,29184	
Schwer	0,45 [0,08; 2,59]	0,39132	
Schwerwiegendes TEAE	0,68 [0,31; 1,49]	0,44989	
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	0,68 [0,01; 33,48]	1,0000	
Fatale TEAE	n.b.	n.b.	
AESI	0,23 [0,01; 5,41]	0,40367	
<p>a: ASM-Population enthält nur Patienten, neben der PIAT die gemäß der Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig ihrer Begleitmedikation.</p> <p>b: Effektschätzer entspricht negativ-binomial Modell, Stratifizierungsfaktoren Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als fixe Effekte und Patient /in als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl Tage mit Anfallsberichten als Offset.</p> <p>c: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>d: p-Wert basierend auf Fisher's ExactTest.</p> <p>e: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)</p> <p>f: p-Wert aus Wald-Chi²-Test; sofern Score-Test auf proportionale Odds-Annahme signifikant (p < 0,05) ausfällt, p-Wert aus Cochran-Armitage-Trend Test</p> <p>g: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das reverse Effektmaß gebildet.</p> <p>h: Zusatznutzen abgeleitet von den Ergebnissen basierend auf der ASM-Population.</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a	Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo	
AESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; k.A. = keine Angabe; LOCF = Last observation carried forward; MI = Much improved; MW = much worse, n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; rRR = reverses RR; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment emergent adverse event; SW = slightly worse; VMI = very much improved; VMW = very much worse.		

Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse aus dem Modell mit festen Effekten zur Höchstdosis 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] – Studien GWEP1424 und GWEP1332B

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a	Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo	
Morbidität		
Gesamt-Krampfanfälle		
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,61 [0,49; 0,77]	< 0,01
	<i>RR /rRR^g</i> [95 %-KI]	<i>p-Wert^c</i>
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,66 [1,18; 2,34] / 0,60 [0,43; 0,85]	< 0,01
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,54 [1,19; 2,00] / 0,65 [0,50; 0,84]	< 0,01
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,23 [1,07; 1,41] / 0,81 [0,71; 0,93]	< 0,01
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,05 [0,99; 1,11]	0,10
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,75 [0,65; 0,87] / 1,33 [1,15; 1,53]	< 0,01
Konvulsive Krampfanfälle		
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,60 [0,48; 0,75]	< 0,01
	<i>RR /rRR^g</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,92 [1,29; 2,86] / 0,52 [0,35; 0,78]	< 0,01
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,56 [1,21; 2,02] / 0,64 [0,50; 0,83]	< 0,01
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,21 [1,05; 1,38] / 0,83 [0,78; 0,95]	< 0,01

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,05 [0,99; 1,11]	0,10	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,79 [0,68; 0,92] / 1,26 [1,09; 1,46]	< 0,01	
Nicht-convulsive Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfalls-häufigkeit zu Baseline	0,86 [0,60; 1,24]	0,43	
	<i>RR / rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,36 [0,81; 2,26]	0,24	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,23 [0,86; 1,78]	0,26	↔
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,09 [0,86; 1,39]	0,46	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,07 [0,92; 1,26]	0,38	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,84 [0,70; 1,01] / 1,19 [0,99; 1,42]	0,06	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung zu Baseline	1,84 [1,42; 2,37]	< 0,01	Beträchtlich
Status epilepticus (SE)			
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit konvulsivem SE	1,03 [0,98; 1,07]	0,27	↔
Anteil Patienten mit nicht-convulsivem SE	1,00 [0,95; 1,05]	0,94	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) ^e – LOCF			
	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^f</i>	
Veränderung zu Baseline	3,24 [1,91; 5,51]	< 0,01	
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI, MI]	1,38 [1,15; 1,67] / 0,72 [0,60; 0,87]	< 0,01	Beträchtlich
Anteil Patienten mit Ver- schlechterung [VMW, MW, SW]	0,99 [0,90; 1,09] / 1,01 [0,92; 1,11]	0,84	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Verträglichkeit			
TEAE – Gesamtraten			
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Jegliches TEAE	Nicht auswertbar ⁱ	-	-
TEAE nach Schweregrad	<i>RR /rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Mild	1,48 [1,10; 2,00] / 0,68 [0,50; 0,91]	< 0,01	↔
Moderat	0,46 [0,30; 0,72]	< 0,01	Beträchtlicher Schaden
Schwer	0,27 [0,09; 0,85]	0,03	Beträchtlicher Schaden
Schwerwiegendes TEAE	0,46 [0,24; 0,89]	0,02	Beträchtlicher Schaden
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	0,10 [0,02; 0,52]	< 0,01	Beträchtlicher Schaden
Fatale TEAE	n.d.	-	-
AESI	n.d.	-	-
<p>a: ASM-Population enthält nur Patienten, die neben der PIAT gemäß der Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig ihrer Begleitmedikation.</p> <p>b: Effektschätzer entspricht negativ-binomial Modell, Stratifizierungsfaktoren Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als fixe Effekte und Patient /in als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl Tage mit Anfallsberichten als Offset.</p> <p>c: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>d: p-Wert basierend auf Fisher-Test.</p> <p>e: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)</p> <p>f: p-Wert aus Wald-Chi²-Test; sofern Score-Test auf proportionale Odds-Annahme signifikant (p < 0,05) ausfällt, p-Wert aus Cochran Armitage-Trend Test</p> <p>g: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das reverse Effektmaß gebildet.</p> <p>h: Zusatznutzen abgeleitet von den Ergebnissen basierend auf der ASM-Population.</p> <p>i: Bedeutende Heterogenität; Einzelergebnisse der Studien (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1)</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>AESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; k.A. = keine Angabe; LOCF = Last observation carried forward; MI = Much improved; MW= much worse, n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; rRR = reverses RR; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment emergent adverse event; SW = slightly worse, VMI = very much improved; VMW = very much worse.</p>			

1.5.2 Anwendungsgebiet B (LGS)

Das LGS zählt zu der Gruppe der schweren epileptischen Enzephalopathien des Kindesalters mit einer schlechten Prognose. Es manifestiert sich meist zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr und es handelt sich um eine sehr schwerwiegende, seltene Form, welche mit einer erheblichen Anzahl an therapieresistenten Krampfanfällen einhergeht. Ursache des LGS ist in ca. zwei Drittel der Fälle eine fassbare kortikale Läsion bzw. eine zerebrale Fehlbildung, die zu multiplen Krampfanfallstypen führt. Die meisten Patienten durchlaufen eine Vielzahl an Behandlungen mit anfallssuppressiven Medikamenten in verschiedenen Kombinationen, ohne dass jedoch eine Anfallskontrolle erzielt werden kann – die Patienten sind pharmakoresistent. Die Behandlung von LGS-assoziierter Epilepsie stellt daher eine große klinische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Herausforderung dar. Mit Epidyolex® steht den Ärzten zur Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem LGS ab einem Alter von zwei Jahren eine Zusatztherapie in Verbindung mit Clobazam mit spezifischer Zulassung für diese sehr seltene Erkrankung zur Verfügung, die auf einem einzigartigen multimodalen Wirkmechanismus beruht.

Für dieses Nutzendossier werden die Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien GWEP1414 und GWEP1423 zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® im Anwendungsgebiet LGS herangezogen. Diese Studien sind doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studien der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® als Zusatztherapie zu einer PIAT im Vergleich zu einer PIAT + Placebo (zur Verblindung) über einen Behandlungszeitraum von 14 Wochen mit 28-tägiger Nachbeobachtung untersuchen.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die bereits in der ersten Nutzenbewertung vom G-BA als patientenrelevant bewertet worden sind, werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® herangezogen:

Mortalität

- In diesem Anwendungsgebiet wird Mortalität nicht als separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der SUE (UE mit Todesfolge) erhoben.

Morbidität

- Epileptische Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt)
 - Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle
 - Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall
 - Status epilepticus
- Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)
- Schlafstörungen (mittels NRS)
- Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels Quality of Life of Childhood Epilepsy (QOLCE) oder Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31-P; für Personen ab 19 Jahren)

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex[®] in dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird im Wesentlichen die in der Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen (Studie GWEP1414). Anhand von aktuellen Verordnungsdaten von Epidyolex[®] lässt sich zeigen, dass die 10 mg-Dosierung tatsächlich als Erhaltungsdosis eingesetzt wird. Ebenfalls werden für die Nutzenbewertung die geeigneten Daten für die gemäß Zulassung mögliche Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag vorgelegt (Meta-Analyse aus den Studien GWEP1414 und GWEP1423).

Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Basis der für die Bewertung patientenrelevanten Endpunkte ist für Epidyolex[®] gegenüber der zVT in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet LGS ableitbar. Dies basiert auf den Ergebnissen der

- Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo basierend auf der ASM-Population aus der Studie GWEP1414 (siehe Tabelle 1-9)
- Höchstdosis 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo basierend auf der ASM-Population aus der Meta-Analyse der Studie GWEP1414 und GWEP1423 (siehe Tabelle 1-10).

Insgesamt wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Zusatztherapie mit Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo

- *eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der*
 - *Gesamt-Krampfanfälle um 39,5 %*
 - *Konvulsiven Krampfanfälle um 38,0 %*
 - *Nicht-konvulsiven Krampfanfälle um 50,5 % erreicht,*
- *eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 129,3 % erreicht,*
- *der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 43,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 12,0 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert,*
- *eine akzeptable Verträglichkeit aufweist.*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1414

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Morbidität			
Gesamt-Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline (Median- Differenz)	-26,20 [-38,63; -13,76]	0,0004	Beträchtlich
	<i>RR / rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,96 [1,11; 3,46] / 0,51 [0,29; 0,90]	0,0098	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,71 [1,24; 2,36] / 0,58 [0,42; 0,81]	<0,0001	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,15 [0,98; 1,34] / 0,87 [0,75; 1,02]	0,0245	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	n.b.	k.A.	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,82 [0,68; 0,98]	0,0504	
Konvulsive Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline (Median- Differenz)	-26,48 [-39,43; -13,52]	0,0004	Beträchtlich
	<i>RR / rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	2,23 [1,27; 3,90] / 0,45 [0,26; 0,79]	0,0012	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,68 [1,21; 2,34] / 0,6 [0,43; 0,83]	<0,0001	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,14 [1,00; 1,30] / 0,88 [0,77; 1,00]	0,0071	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	n.b.	k.A.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,84 [0,69; 1,02]	0,1100	
Nicht-convulsive Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline (Median- Differenz)	-32,48 [-56,23; -8,73]	0,0079	Gering
	<i>RR /rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	2,24 [0,83; 6,05] / 0,45 [0,17; 1,2]	0,0644	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	2,20 [1,06; 4,55] / 0,45 [0,22; 0,94]	0,0087	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,63 [1,03; 2,57] / 0,61 [0,39; 0,97]	0,0092	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	0,98 [0,88; 1,10]	0,7624	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,81 [0,66; 0,99]	0,1087	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
	3,50 [2,00; 5,00]	<0,0001	Beträchtlich
Status epilepticus (SE)			
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit konvulsivem SE	1,00 [0,94; 1,07]	0,9447	↔
Anteil Patienten mit nicht-convulsivem SE	0,99 [0,91; 1,07]	0,7163	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung ^e (CGIC) – LOCF			
	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^f</i>	
Veränderung zu Baseline	4,59 [2,14; 9,85]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR /rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI, MI]	1,55 [1,16; 2,08] / 0,65 [0,48; 0,86]	<0,001	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW, MW, SW]	0,99 [0,88; 1,11]	1,000	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Verträglichkeit			
TEAE – Gesamtraten			
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	
Jegliches TEAE	0,82 [0,68; 0,98]	0,08561	↔
TEAE nach Schweregrad	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	
Mild	1,42 [0,82; 2,47]	0,21587	↔
Moderat	0,46 [0,25; 0,83]	0,02016	Geringer Schaden
Schwer	0,55 [0,18; 1,69]	0,31821	↔
Schwerwiegendes TEAE	0,46 [0,19; 1,13]	0,14299	↔
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	0,46 [0,03; 7,15]	0,53317	↔
Fatale TEAE	n.b.	k.A.	-
AESI	n.b.	k.A.	-
<p>a: ASM-Population enthält nur Patienten, die neben der PIAT gemäß der Zulassung von Epidyolex[®] gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig ihrer Begleitmedikation.</p> <p>b: Effektschätzer entspricht der Median-Differenz nach Hodges-Lehmann.</p> <p>c: p-Wert basierend Wilcoxon-Rangsummentest.</p> <p>d: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>e: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF).</p> <p>f: p-Wert aus Wald-Chi²-Test; sofern Score-Test auf proportionale Odds-Annahme signifikant (p < 0,05) ausfällt, p-Wert aus Cochran Armitrage-Trend Test</p> <p>g: p-Wert basierend auf Fisher-Test.</p> <p>h: Zusatznutzen abgeleitet von den Ergebnissen basierend auf der ASM-Population.</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>AESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; k.A. = keine Angabe; LOCF = Last observation carried forward; MI = Much improved; MW= much worse, n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; rRR = reverses RR; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment emergent adverse event; SW = slightly worse, VMI = very much improved; VMW = very much worse.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse aus dem Modell mit festen Effekten zur Höchstdosis 20 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studien GWEP1414 und GWEP1423

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Morbidität			
Gesamt-Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,45 [0,38; 0,55]	<0,01	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	2,91 [1,81; 4,68] / 0,34 [0,21; 0,55]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	2,10 [1,57; 2,80] / 0,48 [0,36; 0,64]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,36 [1,17; 1,59] / 0,74 [0,63; 0,85]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	n.b.	k.A.	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,77 [0,68; 0,87] / 1,30 [1,15; 1,46]	<0,01	
Konvulsive Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,48 [0,40; 0,57]	<0,01	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	2,48 [1,62; 3,80] / 0,4 [0,26; 0,62]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,83 [1,41; 2,37] / 0,55 [0,42; 0,71]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,33 [1,16; 1,54] / 0,75 [0,65; 0,86]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	n.b.	k.A.	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,81 [0,71; 0,93] / 1,23 [1,08; 1,40]	<0,01	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Nicht-convulsive Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,37 [0,27; 0,49]	<0,01	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	2,61 [1,49; 4,58] / 0,38 [0,22; 0,67]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,94 [1,31; 2,87] / 0,52 [0,35; 0,76]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,51 [1,16; 1,96] / 0,66 [0,51; 0,86]	<0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,10 [1,00; 1,20] / 0,91 [0,83; 1,00]	0,04	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,91 [0,63; 0,86] / 1,36 [1,16; 1,60]	<0,01	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt			
	<i>Effektschätzer^b</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
	3,91 [2,62; 5,82]	<0,01	Beträchtlich
Status epilepticus (SE)			
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit konvulsivem SE	1,01 [0,96; 1,05]	0,78	↔
Anteil Patienten mit nicht-convulsivem SE	0,99 [0,95; 1,04]	0,44	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung ^e (CGIC) – LOCF			
	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^f</i>	
Veränderung zu Baseline	5,04 [2,97; 8,54]	<0,01	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI, MI]	1,64 [1,31; 2,06] / 0,61 [0,49; 0,76]	<0,01	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [SW, MW, VMW]	0,94 [0,87; 1,02] / 1,06 [0,98; 1,15]	0,16	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	ASM-Population ^a		Ausmaß des Zusatznutzens ^h
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Verträglichkeit			
TEAE – Gesamtraten			
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Jegliches TEAE	0,76 [0,67; 0,85]	<0,01	Beträchtlicher Schaden
TEAE nach Schweregrad	<i>RR /rRR^g [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Mild	1,13 [0,80; 1,60]	0,49	↔
Moderat	0,63 [0,43; 0,91]	0,02	↔
Schwer	0,29 [0,12; 0,67]	<0,01	Beträchtlicher Schaden
Schwerwiegendes TEAE	0,35 [0,17; 0,72]	<0,01	Beträchtlicher Schaden
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	0,10 [0,02; 0,43]	<0,01	Beträchtlicher Schaden
Fatale TEAE	n.b.	k.A.	-
AESI	n.b.	k.A.	-
<p>a: ASM-Population enthält nur Patienten, die neben der PIAT gemäß der Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig ihrer Begleitmedikation.</p> <p>b: Effektschätzer entspricht negativ-binomial Modell, Stratifizierungsfaktoren Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als fixe Effekte und Patient /in als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl Tage mit Anfallsberichten als Offset.</p> <p>c: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>d: p-Wert basierend auf Fisher-Test.</p> <p>e: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)</p> <p>f: p-Wert aus Wald-Chi²-Test; sofern Score-Test auf proportionale Odds-Annahme signifikant (p < 0,05) ausfällt, p-Wert aus Cochran-Armitage-Trend Test</p> <p>g: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das reverse Effektmaß gebildet.</p> <p>h: Zusatznutzen abgeleitet von den Ergebnissen basierend auf der ASM-Population.</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>AESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; k.A. = keine Angabe; LOCF = Last observation carried forward; MI = Much improved; MW= much worse, n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; rRR = reverses RR; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment emergent adverse event; SW = slightly worse, VMI = very much improved; VMW = very much worse.</p>			

1.5.3 Anwendungsgebiet C (TSC)

Bei TSC handelt es sich um eine seltene, teilweise autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch die Ausbildung gutartiger Tumore in mehreren Organsystemen gekennzeichnet ist. Besonders häufig werden die Tumore im zentralen Nervensystem, in der Haut, in den Nieren, in der Lunge und im Herzen gefunden. TSC führt zu schweren neurologischen Störungen, einschließlich Epilepsie, der häufigsten neurologischen Ausprägung von TSC, welches bei der Mehrheit (~80 %) der Patienten auftritt. In den meisten Fällen (80 %) beginnen die Krampfanfälle bereits in den ersten drei Lebensjahren. Die meisten Patienten durchlaufen eine Vielzahl an Behandlungen mit (Kombinationen an) anfallssuppressiven Medikamenten, wobei ca. 86 % der TSC-Patienten mit Krampfanfällen trotz einer anfallssuppressiven Therapie weiterhin an einer hohen Anfallshäufigkeit (37,7 % mit mindestens 1 Anfall / Tag, 67,6 % mit mindestens 1 Anfall / Woche und 86,4 % mit mind. 1 Anfall / Monat) leiden – die Patienten sind pharmakoresistent. Die Behandlung von TSC-assoziiierter Epilepsie stellt daher eine große klinische Herausforderung dar. Mit Epidyolex® steht den Ärzten zur Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC ab einem Alter von zwei Jahren eine Zusatztherapie mit spezifischer Zulassung für diese sehr seltene Erkrankung zur Verfügung, die auf einem einzigartigen multimodalen Wirkmechanismus beruht.

Für dieses Nutzendossier wird die Studie GWEP1521 zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® im Anwendungsgebiet TSC herangezogen. Diese Studie ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studien der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® im Vergleich zu Placebo, jeweils als Zusatztherapie zu einer PIAT, über einen Behandlungszeitraum von 16 Wochen mit 28-tägiger Nachbeobachtung untersucht.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die bereits in der ersten Nutzenbewertung in der Indikation TSC vom G-BA als patientenrelevant bewertet worden sind, werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® herangezogen:

Mortalität

- In diesem Anwendungsgebiet wird Mortalität nicht als separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der SUE (UE mit Todesfolge) erhoben

Morbidität

- Epileptische Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt)
 - Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit anderer Krampfanfälle
 - Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Status epilepticus
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels CGIC)
- Achenbach-Verhaltens-Checkliste
- Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie mittels QOLCE

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wird die zugelassene Epidyolex[®]-Höchst dosis von 25 mg/kg/Tag herangezogen, welche in der Studie GWEP1521 gegenüber PIAT + Placebo untersucht wurde.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Basis der für die Bewertung patientenrelevanten Endpunkte ist für Epidyolex[®] gegenüber der zVT in der Gesamtschau ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet TSC ableitbar. Dies basiert auf den Ergebnissen der Studie GWEP1521, die in Tabelle 1-11 zusammengefasst sind.

Insgesamt wird durch die Zusatztherapie mit Epidyolex[®] in einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag im Vergleich zu PIAT + Placebo

- *eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der*
 - *Gesamt-Krampfanfälle um 29,1 %*
 - *und der TSC-assoziierten Krampfanfälle um 30,1 % erreicht,*
- *eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 84 % erreicht,*
- *der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 68,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 37,5 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert,*
- *eine akzeptable Verträglichkeit erzielt.*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Dosis 25 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1521

Dimension Endpunkt	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75) vs. PIAT + Placebo (N = 76)		Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Gesamtkrampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^a</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	Beträchtlich
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,709 [0,576; 0,873]	0,0013	
	<i>RR / rRR^b [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,22 [0,89; 1,68]	0,1733	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,64 [0,96; 2,79]	0,0655	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	12,07 [1,61; 90,44] / 0,08 [0,01; 0,62]	0,0015	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	n.b. ^d	0,3173	
Anteil Patienten mit Anstieg ≥ 0 %	0,73 [0,42; 1,26]	0,2881	
TSC-assoziierte Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^a</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	Beträchtlich
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,699 [0,567; 0,861]	0,0009	
	<i>RR / rRR^b [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,29 [0,93; 1,77]	0,0910	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,61 [0,96; 2,69]	0,0692	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	25,33 [1,53; 420,24] ^e / 0,039 [0,002; 0,653] ^e	0,0003	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	n.b. ^d	0,3173	
Anteil Patienten mit Anstieg ≥ 0 %	0,76 [0,43; 1,34]	0,3634	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75) vs. PIAT + Placebo (N = 76)		Ausmaß des Zusatznutzens
Andere Krampfanfälle			
	<i>Effektschätzer^a</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	Nicht belegt
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	1,642 [0,589; 4,574]	0,3352	
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	0,52 [0,21; 1,31]	0,1448	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	0,42 [0,14; 1,27]	0,1005	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	0,27 [0,06; 1,19]	0,0537	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	0,43 [0,09; 2,07]	0,2588	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt			
	<i>Effektschätzer^a</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	Beträchtlich
	1,8423 [1,2085; 2,8086]	0,0048	
Status epilepticus (SE)			
	<i>rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	Nicht belegt
Anteil Patienten mit SE	1,319 [0,3979; 4,3379]	0,781	
Epilepsiebedingte Hospitalisierung			
	<i>rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^c</i>	Nicht belegt
Anteil Patienten mit epilepsiebedingter Hospitalisierung	0,2883 [0,0684; 1,2147]	0,039	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung ^f (CGIC) - LOCF			
	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	Beträchtlich
Veränderung zu Baseline	2,44 [1,32; 4,50]	0,0116	
	<i>rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^h</i>	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI + MI + SI]	0,550 [0,391; 0,773]	<0,001	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW + MW + SW]	0,524 [0,161; 1,708]	0,352	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75) vs. PIAT + Placebo (N = 76)		Ausmaß des Zusatznutzens
Achenbach Verhaltens-Checkliste			
	<i>LSM-Differenz [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	Nicht belegt
Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)	-4,65 [-15,58; 6,28]	0,3943	
Checkliste für Kinder (6– <18 Jahre)	-0,02 [-7,24; 7,19]	0,9950	
Checkliste für Erwachsene (18– 59Jahre)	-6,38 [-23,73; 10,97]	0,4625	
Verträglichkeit			
TEAE – Gesamtraten			
	<i>rRR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert⁵</i>	Beträchtlicher Schaden
Jegliches TEAE	1,015 [0,937; 1,100]	0,745	
TEAE nach Schweregrad			
Mild	1,280 [0,961; 1,705]	0,102	
Moderat	0,873 [0,550; 1,385]	0,605	
Schwer	0,141 [0,018; 1,118]	0,034	
Schwerwiegendes TEAE	0,123 [0,029; 0,518]	<0,001	
Davon behandlungsbedingt	0,110 [0,014; 0,845]	0,009	
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	0,247 [0,054; 1,124]	0,056	
Fatale TEAE	n.b.	n.b.	
AESI	0,987 [0,063; 15,489]	1,000	
<p>a: Effektschätzer entspricht negativ-binomial Modell, Stratifizierungsfaktoren Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als fixe Effekte und Patient /in als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl Tage mit Anfallsberichten als Offset.</p> <p>b: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das reverse Effektmaß gebildet.</p> <p>c: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>d: nicht auswertbar, da in einem Behandlungsarm 0 Responder vorhanden waren.</p> <p>e: Modell ohne Stratifizierung.</p> <p>f: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)</p> <p>g: p-Wert aus Wald-Chi²-Test; sofern Score-Test auf proportionale Odds-Annahme signifikant (p < 0,05) ausfällt, p-Wert aus Cochran-Armitrage-Trend Test.</p> <p>h: Exakter Test nach Fisher.</p> <p>AESI = Auslösendes Ereignis von speziellem Interesse; CGIC = caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; LSM = Least square mean; MI = much improved; MW = much worse; n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; PIAT = patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko; SE = Status epilepticus; SI = slightly improved; SW = slightly worse; TEAE = treatment-emergent adverse event; VMI = very much improved; VMW = very much worse</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	Ja
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Ja
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

1.5.4 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

1.5.4.1 Anwendungsgebiet A (DS)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Epidyolex[®] in der Indikation „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren“ basiert auf den maßgeblich für die Zulassung zugrundeliegenden RCT GWEP1424 und GWEP1332B.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements vorgenommen. Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte basierend auf den vorgegebenen Bewertungsbögen und ergab für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential aufgrund der durch die Zulassung definierten Zielpopulation (Kombination mit Clobazam). Auf Endpunktebene ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotential.

Aufgrund des Vorliegens zweier RCT, d. h. Evidenz der höchsten Stufe 1b und der möglichen Verzerrung auf Studienebene ergibt sich hinsichtlich der Aussagekraft ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 zeigen die wichtigsten Ergebnisse aus den Studien GWEP1424 und GWEP1332B, welche zur Ableitung des Zusatznutzens von Epidyolex[®] in dem Anwendungsgebiet DS herangezogen wurden. Diese Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst:

Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag

Im Vergleich von Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo zeigt sich basierend auf der ASM-Population hinsichtlich der Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) zum Ende der Behandlung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®]. Dabei wurden die Krampfanfälle (gesamt) in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe um 51,6 % reduziert (Effektschätzer: 0,48; 95 %-KI: [0,37; 0,64]; $p < 0,0001$). Zudem ist in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 46,7 % (Effektschätzer: 0,53; 95%-KI: [0,40; 0,72]; $p < 0,0001$) festzustellen. Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) zeigen ebenfalls einen Vorteil für Epidyolex[®]. Dies bildet sich für die Gesamt-Krampfanfälle und die konvulsiven Krampfanfälle sowohl in der Reduktion um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % ab. Es sind signifikant mehr Responder unter Epidyolex[®] als unter PIAT + Placebo zu verzeichnen. Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage, dass unter Behandlung mit Epidyolex[®] ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden kann ($p = 0,0007$).

Mit der Zusatztherapie Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam wird eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Krampfanfälle im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht. Damit wird eines der wichtigsten Therapieziele in der Behandlung des DS – die Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle – mit der Zusatztherapie Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) in Verbindung mit Clobazam erreicht. Dies bedeutet für Patienten und ihre Familien eine beträchtliche Entlastung hinsichtlich der Krankheitslast.

Die Ergebnisse der ASM-Population aus den Responderanalysen zu dem Endpunkt CGIC zeigen, dass in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] bei Betrachtung des Anteils mit sehr starker oder starker Verbesserung ($p = 0,002$) und jeglicher Verbesserung ($p = 0,002$) besteht. Es sind jeweils signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung im CGIC unter Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) zu beobachten (42,2 % vs. 13,8 % bzw. 73,3 % vs. 41,5 %). Damit zeigt sich auch im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand des CGIC unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Epidyolex® (10 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu PIAT + Placebo.

Epidyolex® (10 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau der ASM-Population eine sehr gute Verträglichkeit. In den Gesamtraten sind in der Epidyolex® (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zur PIAT + Placebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

Höchstdosis 20 mg/kg/Tag

In der Gesamtschau wird mit der Zusatztherapie Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam wie mit der geringeren Dosis von 10 mg/kg/Tag eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv) im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht (siehe Tabelle 1-8).

Die Ergebnisse aus den Meta-Analysen der Responderanalysen zu dem Endpunkt CGIC für die ASM-Population zeigen, dass auch in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex® bei Betrachtung des Anteils mit sehr starker oder starker Verbesserung ($p < 0,01$) und jeglicher Verbesserung ($p < 0,01$) besteht.

Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau eine akzeptable Verträglichkeit. Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen bestätigen die Einschätzung der Zulassungsbehörde, dass im Allgemeinen die niedrigere Dosierung von 10 mg/kg/Tag als Erhaltungsdosis angestrebt werden sollte.

Insgesamt wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Zusatztherapie mit Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo

- *eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der*
 - *Gesamt-Krampfanfälle um 51,6 %*
 - *Konvulsiven Krampfanfälle um 46,7 % erreicht,*
- *eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 47,8 % erreicht,*
- *der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 42,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 13,8 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert,*
- *eine akzeptable Verträglichkeit erzielt.*

Epidyolex® zeigt damit einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.5.4.2 Anwendungsgebiet B (LGS)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Epidyolex® in der Indikation „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox Gastaut Syndrom (LGS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren“ basiert auf den maßgeblich für die Zulassung zugrundeliegenden RCT GWEP1414 und GWEP1423.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements vorgenommen. Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte basierend auf den vorgegebenen Bewertungsbögen und ergab für die Studien GWEP1414 und GWEP1423 auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential aufgrund der durch die Zulassung definierten Zielpopulation (Kombination mit Clobazam). Auf Endpunktebene ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotential.

Aufgrund des Vorliegens zweier RCT, d. h. Evidenz der höchsten Stufe 1b und der möglichen Verzerrung auf Studienebene ergibt sich hinsichtlich der Aussagekraft ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10 zeigen die wichtigsten Ergebnisse aus den Studien GWEP1414 und GWEP1423, welche zur Ableitung des Zusatznutzens von Epidyolex® in dem Anwendungsgebiet LGS herangezogen wurden. Diese Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst:

Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag

Im Vergleich von Epidyolex® zu PIAT + Placebo zeigt sich basierend auf der ASM-Population hinsichtlich der Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) zum Ende der Behandlung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex®. Dabei liegt die Median-Differenz der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt) in der Epidyolex® (10 mg/kg/Tag)-Gruppe bei -26,20 (95 % KI: [-38,63; -13,76], $p = 0,0004$). Zudem ist in der Epidyolex® (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante Median-Differenz in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle mit -26,48 (95%-KI: [-39,43; -13,52]; $p = 0,0004$) festzustellen. Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) basierend auf der ASM-Population zeigen ebenfalls Vorteile für Epidyolex®. Dies zeigt sich für die Gesamt-Krampfanfälle und die konvulsiven Krampfanfälle jeweils in der Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$. Es sind signifikant mehr Responder unter Epidyolex® als unter PIAT + Placebo zu verzeichnen. Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage basierend auf der ASM-Population, dass unter Behandlung mit Epidyolex® ein signifikant längerer Zeitraum ohne jegliche Krampfanfälle erreicht werden kann ($p < 0,0001$). Mit der Zusatztherapie Epidyolex® (10 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam wird eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Krampfanfälle, eines der wichtigsten Therapieziele in der Behandlung des LGS, im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht. Dies bedeutet für Patienten und ihre Familien eine beträchtliche Entlastung hinsichtlich der Krankheitslast.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der ASM-Population aus den Responderanalysen zu dem Endpunkt CGIC zeigen, dass in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] bei der Betrachtung des Anteils mit sehr starker oder starker Verbesserung ($p < 0,0001$) und jeglicher Verbesserung ($p < 0,0001$) besteht. Es sind jeweils signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung im CGIC unter Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) zu beobachten (45,7 % vs. 12,0 % bzw. 80,0 % vs. 44,0 %). Damit zeigt sich auch im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand des CGIC unter Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie.

Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau der ASM-Population eine sehr gute Verträglichkeit. In den Gesamtraten ist in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zur PIAT + Placebo-Gruppe lediglich bei den moderaten TEAE ein signifikanter Unterschied zu erkennen.

Höchstdosis 20 mg/kg/Tag

In der Gesamtschau wird mit der Zusatztherapie Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam wie mit der geringeren Dosis von 10 mg/kg/Tag eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht. Zusätzlich ist bei der höheren Dosierung von 20 mg/kg/Tag eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der nicht-konvulsiven Krampfanfälle im Vergleich zu einer PIAT + Placebo nachweisbar.

Die Ergebnisse aus den Meta-Analysen der Responderanalysen zu dem Endpunkt CGIC zeigen für die ASM-Population, dass auch in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] bei Betrachtung des Anteils mit sehr starker oder starker Verbesserung ($p < 0,01$) und jeglicher Verbesserung ($p < 0,01$) besteht.

Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau eine akzeptable Verträglichkeit. Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen bestätigen die Einschätzung der Zulassungsbehörde, dass im Allgemeinen die niedrigere Dosierung von 10 mg/kg/Tag als Erhaltungsdosis angestrebt werden sollte.

Insgesamt wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Zusatztherapie mit Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo

- *eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der*
 - *Gesamt-Krampfanfälle um 39,5 %*
 - *Konvulsiven Krampfanfälle um 38,0 %*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *Nicht-convulsiven Krampfanfälle um 50,5 % erreicht,*
- *eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 129,3 % erreicht,*
- *der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 43,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 12,0 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert,*
- *eine akzeptable Verträglichkeit aufweist.*

Epidyolex[®] zeigt damit einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Anwendungsgebiet LGS.

1.5.4.3 Anwendungsgebiet C (TSC)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Epidyolex[®] in der Indikation „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren“ basiert auf der maßgeblich für die Zulassung zugrundeliegenden RCT GWEP1521. Diese Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex[®] in der zugelassenen Dosierung von 25 mg/kg/Tag im Vergleich zu PIAT + Placebo über eine Studiendauer von 16 Wochen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements vorgenommen. Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte basierend auf den vorgegebenen Bewertungsbögen und ergab für die Studie GWEP1521 Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential

Die Studie GWEP1521 der Evidenzstufe 1b weist somit sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein geringes Verzerrungspotenzial auf. Da keine Daten für die zugelassene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag vorliegen, besteht aus Sicht des pU ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-11 zeigt die wichtigsten Ergebnisse aus der Studie GWEP1521, welche zur Ableitung des Zusatznutzens von Epidyolex[®] in dem Anwendungsgebiet TSC herangezogen wurde. Diese Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst:

Dosis 25 mg/kg/Tag

Im Vergleich von Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo zeigt sich basierend auf der ITT-Population hinsichtlich der Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, TSC-assoziiert) zum Ende der Behandlung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®]. Dabei wurden die Krampfanfälle (gesamt) in der Epidyolex[®] (25 mg/kg/Tag)-Gruppe um 29,1 % reduziert (Effektschätzer: 0,709; 95 %-KI: [0,576; 0,873]; p = 0,0013). Zudem ist in der Epidyolex[®]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit TSC-assoziierter Krampfanfälle um 30,1 % (Effektschätzer: 0,699; 95%-KI: [0,567; 0,861]; $p = 0,0009$) festzustellen. Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, TSC-assoziert) zeigen einen Vorteil für Epidyolex® bei den Gesamt-Krampfanfällen und den TSC-assozierten Krampfanfällen in der Reduktion um ≥ 75 %. Es sind signifikant mehr Responder unter Epidyolex® als unter PIAT + Placebo zu verzeichnen. Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfälle, dass unter Behandlung mit Epidyolex® ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden kann ($p = 0,0048$). In der Gesamtschau wird mit der Zusatztherapie Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Krampfanfälle im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht. Damit wird eines der wichtigsten Therapieziele in der Behandlung der TSC – die Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle – mit der Zusatztherapie Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) erreicht. Dies bedeutet für Patienten und ihre Familien eine beträchtliche Entlastung hinsichtlich der Krankheitslast.

Die Ergebnisse aus den Responderanalysen zu dem Endpunkt CGIC zeigen, dass in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex® bei Betrachtung des Anteils mit jeglicher Verbesserung ($p < 0,001$) besteht. Es sind jeweils signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung im CGIC unter Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) zu beobachten (68,2 % vs. 37,5 %). Damit zeigt sich auch im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand des CGIC unter Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu einer PIAT + Placebo.

Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau eine akzeptable Verträglichkeit.

Insgesamt wird durch die Zusatztherapie mit Epidyolex® in einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag im Vergleich zu PIAT + Placebo

- *eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der
 - Gesamt-Krampfanfälle um 29,1 %
 - und der TSC-assozierten Krampfanfälle um 30,1 % erreicht,*
- *eine signifikante Verlängerung an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall um 84 % erreicht,*
- *der Gesundheitszustand bei einem Anteil von 68,2 % der Patienten signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu 37,5 % der Patienten unter Behandlung mit PIAT + Placebo verbessert,*
- *eine akzeptable Verträglichkeit erzielt*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Epidyolex® zeigt damit einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Dosierung von 25 mg/kg/Tag. Da keine Daten für die zugelassene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag vorliegen, besteht aus formalen Gründen ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Zusatzbehandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC mit Epidyolex®.

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

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

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

Gemäß Zulassung wird Epidyolex[®] als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Zudem wird Epidyolex[®] als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet A (DS)

DS ist eine sehr seltene, genetisch bedingte Form der epileptischen Enzephalopathie. Es handelt sich um ein eigenständiges, schweres Epilepsiesyndrom mit Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit, das einen enormen Einfluss auf den Patienten und seine Familie hat und eine lebenslange Behandlung erfordert. Das DS ist durch eine typische Konstellation verschiedener Befunde, insbesondere behandlungsresistente epileptische Anfälle mit verschiedenen Anfallsformen, Entwicklungsverzögerungen sowie kognitive und motorische Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Die epileptischen Anfälle können dabei sowohl generalisiert als auch fokal auftreten und stellen schwerwiegende Symptome dar, die unter anderem in Verletzungen und Krankenhausaufenthalten resultieren. Aufgrund der hohen Anfallshäufigkeit sowie der damit einhergehenden kognitiven, motorischen und Verhaltensstörungen ist die Lebensqualität von DS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant reduziert. Zudem ist die Mortalität der Patienten, insbesondere im Kindesalter, deutlich erhöht.

Anwendungsgebiet B (LGS)

LGS ist eine seltene, schwere Form der Epilepsie, die typischerweise vor dem 5. Lebensjahr beginnt und bis ins Erwachsenenalter mit behandlungsresistenten epileptischen Anfällen und kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht.

Das LGS ist durch drei Merkmale charakterisiert, die auch als diagnostische Kriterien dienen: LGS-Patienten leiden unter multiplen, therapierefraktären Anfallstypen, insbesondere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

tonischen Anfällen, aber auch atonischen, atypischen Absence-Anfällen, myoklonischen und tonisch-klonischen Anfällen mit Beginn vor dem 5. Lebensjahr. Sie weisen ein spezifisches pathologisches EEG-Muster mit langsamen Spike-Wave (SSW, slow spike wave) -Komplexen auf und zeigen kognitive Einschränkungen, sowie oft Verhaltensstörungen.

Patienten mit LGS leiden unter einer sehr hohen Anfallslast, wobei plötzliche Sturzanfälle (vorwiegend tonische, atonische und klonisch-tonische Anfälle, die zusammen als Sturzanfälle [„Drop Seizures“] bekannt sind) häufig sind. Die epileptischen Anfälle treten generalisiert auf und sind schwerwiegende Symptome, die unter anderem in Krankenhausaufenthalten und Verletzungen resultieren können. Insbesondere die häufigen unkontrollierten behandlungsresistenten Krampfanfälle stellen eine enorme Belastung für den Patienten, dessen Familie und Betreuer dar.

Anwendungsgebiet C (TSC)

TSC ist eine seltene, teilweise autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch die Ausbildung gutartiger Tumore in mehreren Organsystemen gekennzeichnet ist. Besonders häufig werden die Tumore im zentralen Nervensystem, in der Haut, den Nieren, der Lunge und im Herzen gefunden. Die neurologischen und neuropsychiatrischen Manifestationen als Folge der Tumore haben großen Einfluss auf Morbidität und Mortalität der Betroffenen, wobei Epilepsie bei etwa 80 % der TSC-Patienten als häufigstes neurologisches Symptom auftritt. In den meisten Fällen (80 %) beginnen die Krampfanfälle bereits in den ersten drei Lebensjahren. Die Behandlung der TSC-assoziierten Epilepsie ist besonders herausfordernd, da die Krampfanfälle gewöhnlich refraktär gegenüber einer Behandlung mit anfallssuppressiven Medikamenten sind. Die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen sinkt je häufiger Krampfanfälle auftreten. Zudem ist die Mortalität bei TSC-Patienten mit Krampfanfällen signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung. Außerdem stehen epileptische Anfälle, ein früher Beginn der Krampfanfälle und refraktäre Epilepsien in Zusammenhang mit geistiger Behinderung und anderen TSC - assoziierten neuropsychiatrischen Störungen (TAND, TSC associated neuropsychiatric disorders).

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

Anwendungsgebiet A (DS)

Das DS ist eines der am schwersten zu therapierenden Epilepsiesyndrome der frühen Kindheit, welches mit refraktären Krampfanfällen einhergeht, die durch die aktuell zur Verfügung stehenden anfallssuppressiven Medikamente nicht kontrolliert werden können. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der zumeist auftretenden Pharmakoresistenz kann in der klinischen Praxis nicht die Anfallsfreiheit angestrebt werden, sondern eine bestmögliche Verbesserung der Symptomatik. Behandlungsresistente DS-Patienten weisen trotz bestmöglicher Behandlung weiterhin eine hohe Anfallshäufigkeit auf. Epidyolex® zeigt in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien nachweislich eine langanhaltende Wirksamkeit sowie eine gute Verträglichkeit und wird aufgrund dessen in allen aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Krampfanfälle in Zusammenhang mit dem DS als Zusatztherapie empfohlen. Der Mehrwert der Behandlung mit Epidyolex® und somit ebenfalls dessen wichtige Rolle bei der Deckung des therapeutischen Bedarfs wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 15.04.2021 durch die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Indikation DS attestiert.

Anwendungsgebiet B (LGS)

Das LGS gilt als eine der therapieschwierigsten Epilepsien mit Beginn in der frühen Kindheit. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der therapieresistenten Krampfanfälle wird in der klinischen Praxis eine bestmögliche Verbesserung der Symptomatik angestrebt. LGS ist gekennzeichnet durch anhaltende therapieresistente multiple Krampfanfälle trotz intensiver anfallssuppressiver Therapie. Die Erkrankung geht mit erheblichen kognitiven Einschränkungen einher, die durch die unkontrollierten Anfälle sowie durch seine komplexe, polyätiologische Pathophysiologie zu begründen sind.

Seit seiner Zulassung im Jahr 2019 hat sich Epidyolex® als wirksames Medikament in der Zusatztherapie von LGS-Patienten in Deutschland etabliert. Als etablierte Therapie wird Epidyolex® in allen aktuellen Leitlinien empfohlen und zeigt in Studien nachweislich eine langanhaltende Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit. Der Mehrwert der Behandlung mit Epidyolex® und somit ebenfalls dessen wichtige Rolle bei der Deckung des therapeutischen Bedarfs wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 15.04.2021 durch die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Indikation LGS bestätigt.

Anwendungsgebiet C (TSC)

Die Behandlung von Krampfanfällen in Verbindung mit dem TSC stellt aufgrund der auftretenden Therapieresistenz eine große klinische Herausforderung dar. Trotz verfügbarer anfallssuppressiver Therapien leiden viele Patienten aufgrund der auftretenden Therapieresistenz weiterhin an einer hohen Anfallslast. Die epileptischen Krampfanfälle stehen in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung von kognitiven Einbußen, einer verminderten Lebensqualität und einer erhöhten Mortalitätsrate, sodass eine adäquate Kontrolle der Krampfanfälle und die Reduktion der Anfallslast das übergeordnete Ziel der Behandlung darstellt.

Epidyolex® zeigt in Studien nachweislich eine langanhaltende Wirksamkeit, sowie eine gute Verträglichkeit und wird in den aktuellen Leitlinien als Zusatztherapie zur Behandlung der TSC-assoziierten Krampfanfälle empfohlen. Seit seiner Zulassungserweiterung im Jahr 2021 hat sich Epidyolex® in Deutschland als wirksame Zusatztherapie in der klinischen Versorgung von TSC-Patienten mit therapieresistenter Epilepsie etabliert und wird regelhaft als Zusatztherapie bei TSC-Patienten mit refraktärer Epilepsie zur Behandlung der Krampfanfälle eingesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	512–2.908
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	1.726–25.813
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	579–2.713

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dravet-Syndrom (DS)	Patienten ab 2 Jahren für die Zusatzbehandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS in Kombination mit Clobazam	Beträchtlich	512–2.908
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Patienten ab 2 Jahren für die Zusatzbehandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem LGS in Kombination mit Clobazam	Beträchtlich	1.726–25.813
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	Patienten ab 2 Jahren für die Zusatzbehandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC	Nicht-quantifizierbar	579–2.713

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dravet-Syndrom (DS)	5.883,33 € - 32.344,83 € (DDD: 29.404,66 €)
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	5.883,33 € - 32.344,83 € (DDD: 29.404,66 €)
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	5.883,33 € - 32.344,83 € (DDD: 29.404,66 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Kosten für die empfohlene Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag; Spanne bezogen auf Kinder (Körpergewicht 14,1 kg für 2-Jährige) und Erwachsene (Körpergewicht 77 kg).
DDD = Defined daily dose

Epidyolex[®] ist in den Indikationen DS und LGS als Zusatztherapie von Krampfanfällen in Verbindung mit Clobazam zugelassen. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Clobazam als Suspension 789,31 € - 11.254,55 € (DDD: 3.752,58 €) und für Clobazam in Tablettenform 45,25 € - 700,06 € (DDD: 176,22 €).

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dravet-Syndrom (DS)	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Patienten ab 2 Jahren für die Zusatzbehandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS in Kombination mit Clobazam	Patientenindividuell unterschiedlich
B	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie	Patienten ab 2 Jahren für die Zusatzbehandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem LGS in Kombination mit Clobazam	Patientenindividuell unterschiedlich
C	Tuberöse Sklerose (TSC)	Patientenindividuelle Therapie	Patienten ab 2 Jahren für die Zusatzbehandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Epidyolex sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Bei LGS und DS

Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von 2,5 mg/kg zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) erhöht werden bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag).

Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/Tag bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sollte unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen.

Bei TSC

Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt 2,5 mg/kg, die zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) eine Woche lang eingenommen werden. Nach einer Woche sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden und das klinische Ansprechen sowie die Verträglichkeit bewertet werden. Basierend auf dem jeweiligen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag) weiter erhöht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Absetzen*

Wenn Cannabidiol abgesetzt werden muss, sollte die Dosis um ca. 10 % pro Tag über 10 Tage schrittweise verringert werden. Eine langsamere oder schnellere Titration kann nach Ermessen des behandelnden Arztes klinisch erforderlich sein.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Die klinischen Studien zu Cannabidiol zur Behandlung von LGS, DS und TSC umfassten keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von über 55 Jahren, so dass nicht festgestellt werden konnte, ob diese Patienten anders als jüngere Patienten ansprechen.

Im Allgemeinen sollte bei der Dosiswahl für einen älteren Patienten in Anbetracht der größeren Häufigkeit verminderter Leber-, Nieren- und Herzfunktion und von Begleiterkrankungen oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln vorsichtig vorgegangen werden, üblicherweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnend.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Cannabidiol erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A). Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh B) oder schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis (siehe Module 3A–3C) empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabidiol bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren (DS, LGS) bzw. im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren (TSC) ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung*Zum Einnehmen*

Nahrung, einschließlich ketogene Ernährung, kann zu einer Erhöhung des Cannabidiolspiegels führen. Deshalb sollte die Einnahme konsequent entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen. Bei einer Einnahme mit Nahrungsaufnahme sollte, wenn möglich, eine ähnliche Zusammensetzung der Nahrung beachtet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die orale Einnahme wird empfohlen; falls erforderlich ist die enterale Anwendung über nasogastrale und gastrostomische Sonden akzeptabel.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungHepatozelluläre Schädigung

Cannabidiol kann dosisbezogene Erhöhungen der Lebertransaminasen verursachen. Wenn es zu erhöhten Transaminasewerten kommt, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Valproat, oder eine Dosisanpassung von Clobazam in Betracht gezogen werden.

Überwachung

Bevor die Behandlung mit Cannabidiol eingeleitet wird, müssen die Serumtransaminasewerte und die Gesamtbilirubinwerte ermittelt werden. Zu Beginn der Behandlung soll eine regelmäßige Überwachung der Serumtransaminasen und Gesamtbilirubinwerte nach 1, 3 und 6 Monaten stattfinden. Bei Patienten mit bekannten Erhöhungen der Serumtransaminasen zum Ausgangszeitpunkt sowie Patienten, die Valproat einnehmen, sollten 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate und 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Cannabidiol und danach in regelmäßigen Intervallen oder entsprechend der klinischen Notwendigkeit die Serumtransaminasewerte sowie die Gesamtbilirubinwerte untersucht werden. Bei Änderungen der Cannabidiol-Dosis von mehr als 10 mg/kg/Tag oder bei Änderungen der Arzneimittel (Dosisänderungen oder -addition), von denen bekannt ist, dass sie Auswirkungen auf die Leber haben, sollte dieser Überwachungsplan wieder aufgenommen werden.

Somnolenz und Sedierung

Cannabidiol kann Schläfrigkeit und Sedierung verursachen, die häufiger zu Beginn der Behandlung auftreten und bei fortgesetzter Behandlung nachlassen können.

Erhöhte Anfallshäufigkeit

Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter der Behandlung mit Cannabidiol zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Anfallshäufigkeit kommen, was möglicherweise eine Dosisanpassung von Cannabidiol und/oder den gleichzeitig angewendeten Antiepileptika oder ein Absetzen von Cannabidiol erforderlich macht, falls das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Cannabidiol nicht aus.

Vermindertes Gewicht

Cannabidiol kann zu Gewichtsverlust bzw. einer verminderten Gewichtszunahme führen. Anhaltender Gewichtsverlust/fehlende Gewichtszunahme sollte regelmäßig überprüft werden, um die Fortsetzung der Behandlung mit Cannabidiol zu bewerten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren

Starke Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP2C19 können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cannabidiol die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol und dessen Metabolite senken. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

UGT-Inhibitoren

Cannabidiol ist ein Substrat für die Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) UGT1A7, UGT1A9 und UGT2B7. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, bei denen es sich um bekannte UGT-Inhibitoren handelt, ist Vorsicht geboten. Eine Dosisverringernug von Cannabidiol und/oder des Inhibitors kann erforderlich sein.

Gleichzeitige Einnahme von Antiepileptika

Das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen begleitenden Antiepileptika wurde für Clobazam, Valproat, Stiripentol und Everolimus bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie untersucht (siehe Module 3A–3C für weitere Information). Eine Wechselwirkung mit Phenytoin und Lamotrigin kann basierend auf *in-vitro*-Daten nicht ausgeschlossen werden.

Potenzielle Auswirkungen von Cannabidiol auf andere Arzneimittel

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 und UGT2B7-Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Cannabidiol ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2C19, UGT1A9 und UGT2B7 ist, und prognostizieren Wechselwirkungen mit CYP2B6-Substraten, UGT1A9, CYP2C8 und CYP2C9-Substraten.

Aufgrund der potenziellen Hemmung der Enzymaktivität sollte eine Dosisverringernug der Substrate als klinisch angemessen betrachtet werden, wenn bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol Nebenwirkungen auftreten. Da sowohl die Induktion als auch die Hemmung der Enzymaktivität möglich sind, sollte die Dosisanpassung der CYP1A2- und CYP2B6-Substrate in Betracht gezogen werden, soweit es klinisch angemessen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Empfindliche P-gp-Substrate bei oraler Anwendung***

Die Exposition anderer oral verabreichter empfindlicher P-gp-Substrate (z. B. Sirolimus, Tacrolimus, Digoxin) kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol erhöhen. Sowohl eine therapeutische Arzneimittelüberwachung als auch eine Dosisreduktion anderer P-gp-Substrate sollten in Betracht gezogen werden, wenn diese oral und gleichzeitig mit Cannabidiol angewendet werden sollen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und toxikologische Veränderungen bei laktierenden Tieren, wenn die Mutter mit Cannabidiol behandelt wurde, gezeigt.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cannabidiol während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus eindeutig.

Da Cannabidiol stark an Proteine gebunden ist und wahrscheinlich ungehindert vom Plasma in die Milch übergeht, soll das Stillen während der Behandlung vorsichtshalber unterbrochen werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cannabidiol hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Somnolenz und Sedierung verursachen kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichende Erfahrung gesammelt haben, so dass sie abschätzen können, ob dadurch ihre entsprechenden Fähigkeiten beeinträchtigt werden.