

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

Jazz Pharmaceuticals

Modul 4 A

*Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit
dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei
Patienten ab 2 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	17
Abkürzungsverzeichnis	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	26
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	49
4.2.3 Informationsbeschaffung	53
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	54
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G–BA.....	56
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	57
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	60
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	77
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	78
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	90
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G–BA.....	91
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	93
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	118
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	119
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	120
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	123
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – RCT.....	126

4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT.....	204
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen – RCT.....	229
4.3.1.3.1.5	Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse.....	244
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	313
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	398
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	398
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	398
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	398
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	399
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	399
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	399
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	402
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	402
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	402
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	402
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	403
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	404
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	404
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	405
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	406
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	406
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	406
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	407
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	407
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	407
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	408
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	408
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	408
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	408
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	410
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	421
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	422
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	422
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	422
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	422
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	422
4.6	Referenzliste.....	424
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		437

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	442
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	444
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	451
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	457
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	494
Anhang 4-G : Weitere Analysen	518

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung.	26
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1424	34
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse aus dem Modell mit festen Effekten zur Höchstdosis 20 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studien GWEP1424 und GWEP1332B.....	37
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung	52
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-12: Exposition mit der Studienmedikation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1424 (auf Grundlage der Sicherheits-Population).....	97
Tabelle 4-13: Exposition mit der Studienmedikation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1332B (auf Grundlage der Sicherheits-Population).....	98
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1424 (auf Grundlage der ITT-Population)	99
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1332B (auf Grundlage der ITT-Population)	102
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	123
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – RCT.....	126

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Epileptische Krampfanfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	131
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	132
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	133
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	134
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Veränderung der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	135
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Veränderung der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	137
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Veränderung der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	139
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Veränderung der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	141
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	151
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	152
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	153
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	154
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidity: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	155

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag)..	156
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	157
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	158
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	171
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	172
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	173
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	174
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der nicht-konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	175
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der nicht-konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag)..	176
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der nicht-konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	178
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der nicht-konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	179
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	187
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	188
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	190

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	191
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit konvulsivem oder nicht-konvulsivem Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	195
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit konvulsivem oder nicht-konvulsivem Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	196
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit konvulsivem oder nicht-konvulsivem Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).	197
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit konvulsivem oder nicht-konvulsivem Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	198
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT.	204
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	207
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag)..	208
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).	209
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	210
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	211
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	213

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	215
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	217
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Schlafstörungen – RCT.	229
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	232
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	232
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Responderanalysen zur Verbesserung der Schlafstörungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	233
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Responderanalysen zur Verbesserung der Schlafstörungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	234
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	235
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	236
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Responderanalysen zur Verbesserung der Schlafstörungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	237
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Responderanalysen zur Verbesserung der Schlafstörungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	238
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.	244
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	248

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	249
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	251
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	252
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	254
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	256
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	259
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	261
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	265
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	266
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).	267
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	268

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	270
Tabelle 4-89: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	271
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).	272
Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	273
Tabelle 4-92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – In-Label und ASM-Population.....	315
Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1424 – In-Label Population	316
Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1424 – ASM-Population	320
Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1332B – In-Label Population.....	324
Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1332B – ASM-Population.....	327
Tabelle 4-97: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie GWEP1424, In-Label Population)	331
Tabelle 4-98: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie GWEP1424, ASM-Population)	332
Tabelle 4-99: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie GWEP1332B, In-Label Population)	332
Tabelle 4-100: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie GWEP1332B, ASM-Population)	333
Tabelle 4-101: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag-Dosis, In-Label Population).....	335
Tabelle 4-102: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag-Dosis, ASM-Population).....	336
Tabelle 4-103: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1424 (20 mg/kg/Tag-Dosis, In-Label Population).....	337
Tabelle 4-104: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1424 (20 mg/kg/Tag-Dosis, ASM-Population).....	338
Tabelle 4-105: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1332B (20 mg/kg/Tag-Dosis, In-Label Population)	339

Tabelle 4-106: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1332B (20 mg/kg/Tag-Dosis, ASM-Population).....	340
Tabelle 4-107: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	343
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	344
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	345
Tabelle 4-110: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Anzahl aktueller anfallssuppressiver Medikamente – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	346
Tabelle 4-111: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	347
Tabelle 4-112: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	348
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 50 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	349
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	350
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	351
Tabelle 4-116: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Anzahl aktueller anfallssuppressiver Medikamente – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	352
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der nicht-konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 25 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente – RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	353
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	354
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	355
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: mild – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	356
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: moderat – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	357
Tabelle 4-122: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit Subgruppenanalyse nach Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	359
Tabelle 4-123: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	360
Tabelle 4-124: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	361
Tabelle 4-125: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach Valproat-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	362
Tabelle 4-126: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag)..	365
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um ≥ 25 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	366
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um ≥ 50 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).....	367
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach	

aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	368
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anstieg der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um > 0 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	369
Tabelle 4-131: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	370
Tabelle 4-132: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag)..	371
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 25 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	372
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 50 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	373
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	374
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	375
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anstieg der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um > 0 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	376
Tabelle 4-138: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag)..	377
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der nicht-konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 25 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Valproat-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	378
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der nicht-konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 25 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Anzahl aktueller ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	379

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anstieg der Häufigkeit der nicht- konvulsiven Krampfanfälle um > 0 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	380
Tabelle 4-142: Endpunkt Morbidität Endpunkt Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	381
Tabelle 4-143: Endpunkt Morbidität Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach konvulsive Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	382
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag)..	383
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	384
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach aktueller Levetiracetam-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	385
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse, Jegliche TEAE, Subgruppenanalyse nach Geschlecht – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	386
Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: mild, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	387
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: moderat, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	388
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: moderat, Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).	389
Tabelle 4-151: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	390

Tabelle 4-152: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit Subgruppenanalyse nach Anzahl aktuell eingenommener ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	391
Tabelle 4-153: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	392
Tabelle 4-154: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach Anzahl aktuell eingenommener ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	393
Tabelle 4-155: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach aktueller Valproat-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	394
Tabelle 4-156: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	395
Tabelle 4-157: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach Anzahl aktuell eingenommener ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	396
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalysen nach aktueller Valproat-Einnahme für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: mild – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitsanalyse-Set der ASM- Population, 20 mg/kg/Tag).	397
Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	399
Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	400
Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	400
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	401
Tabelle 4-163: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	401
Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	403
Tabelle 4-165: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	404
Tabelle 4-166: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	404
Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	405
Tabelle 4-168: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	407
Tabelle 4-169: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	407
Tabelle 4-170: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1424	411

Tabelle 4-171: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse aus dem Modell mit festen Effekten zur Höchstdosis 20 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studien GWEP1424 und GWEP1332B.....	414
Tabelle 4-172: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	422
Tabelle 4-173: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	444
Tabelle 4-174: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	451
Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1424.....	458
Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie GWEP1332B	476
Tabelle 4-177 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1424.....	495
Tabelle 4-178 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1332B	503

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Pharmakoresistenz-Kriterien und Umsetzung in den Zulassungsstudien GWEP1424 und GWEP1332B.....	31
Abbildung 4-2: Übersicht der analysierten Populationen mit den jeweiligen Behandlungsarmen.	33
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 4-5: Design der Studie GWEP1424	109
Abbildung 4-6: Design der Studie GWEP1332B.....	113
Abbildung 4-7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	145
Abbildung 4-8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	145
Abbildung 4-9: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)	147
Abbildung 4-10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)	148
Abbildung 4-11: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)	163
Abbildung 4-12: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	164
Abbildung 4-13: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	165
Abbildung 4-14: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der	

Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	168
Abbildung 4-15: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	181
Abbildung 4-16: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	182
Abbildung 4-17: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	183
Abbildung 4-18: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	185
Abbildung 4-19: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	193
Abbildung 4-20: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	194
Abbildung 4-21: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Status Epilepticus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	200
Abbildung 4-22: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Status Epilepticus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	201
Abbildung 4-23: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC, Veränderung zu Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	222
Abbildung 4-24: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC, Veränderung zu Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	223
Abbildung 4-25: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (LOCF), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	224

Abbildung 4-26: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (EoT), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	225
Abbildung 4-27: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (LOCF), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	226
Abbildung 4-28: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (EoT), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	227
Abbildung 4-29: Ergebnisse der Meta-Analyse von Hedge's g, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Schlafstörungen – Veränderung zur Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	240
Abbildung 4-30: Ergebnisse der Meta-Analyse von Hedge's g, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Schlafstörungen – Veränderung zur Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	241
Abbildung 4-31: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Schlafstörungen – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	242
Abbildung 4-32: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Schlafstörungen – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	243
Abbildung 4-33: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE-Gesamtraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	283
Abbildung 4-34: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE-Gesamtraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).....	285
Abbildung 4-35: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	288
Abbildung 4-36: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).....	292
Abbildung 4-37: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer	

Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	296
Abbildung 4-38: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	300
Abbildung 4-39: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwere TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).	301
Abbildung 4-40: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwere TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).	302
Abbildung 4-41: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwere TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	303
Abbildung 4-42: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwere TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	304
Abbildung 4-43: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).	305
Abbildung 4-44: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).	306
Abbildung 4-45: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	307
Abbildung 4-46: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).	308
Abbildung 4-47: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1424	475
Abbildung 4-48: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1332, Teil A und Teil B.	493

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Adverse events of special interest
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce / AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analyse der Kovarianz
ASM	Anfallssuppressives Medikament (anti-seizure medication)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BL	Baseline
CBD	Cannabidiol
CGIC	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (caregiver global impression of change)
CLB	Clobazam
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DILI	Medikamenteninduzierte Leberschäden (drug-induced liver injury)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DS	Dravet-Syndrom
DSMC	Datensicherheitsüberwachungskomitee (data and safety monitoring committee)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of Treatment
EPX	Epidyolex
ESC	Epilepsie-Studienkonsortium

ESS	Epworth Daytime Sleepiness Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGF-1	Insulin-like-Growth-Factor-1
ILAE	International League against epilepsy
INR	International Normalised Ratio
IQR	Interquartilsabstand (Interquartile Range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive voice response system
IWRS	Interactive web response system
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
Konv.	konvulsiv
LEV	Levetiracetam
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrome
LOCF	Last observation carried forward
LSM	Least square mean
MAR	Missing at random
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MI	Much improved
Min.	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MNAR	Missing not at random
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Stark verschlechtert (much worse)

NA	Nicht auswertbar
n.b.	nicht berechnet
n.d.	Nicht durchgeführt
Neg. bin.	Negativ-binomial Modell
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOCB	Next observation carried backward
NRS	Numerische Bewertungsskala (numerical rating scale)
OLE	Open-label extension
OR	Odds Ratio
PCWS	Pediatrische Cannabisentzugsskala (Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale)
PIAT	Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie
PK	Pharmakokinetik
PP	Per protocol
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QOLCE	Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
rRR	Reverses relatives Risiko
RR	Relatives Risiko
SAE	serious adverse event
SAESI	serious adverse event of special interest
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Status epilepticus
SGB	Sozialgesetzbuch
SI	Leicht verbessert (slightly improved)
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC/SOK	System Organ Class / Systemorganklasse nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STP	Stiripentol

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy)
SUE	Schwerwiegendes UE
SW	Leicht verschlechtert (slightly worse)
TBL	Gesamtbilirubin
TEAE	Treatment emergent adverse event
THC	Tetrahydrocannabinol
TOP	Topiramate
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSC	Tuberöse Sklerose (tuberous sclerosis complex)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
VMI	Sehr stark verbessert (very much improved)
VMW	Sehr stark verschlechtert (very much worse)
VNS	Vagusnervstimulation
VPA	Valproate
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Cannabidiol (Epidyolex®) als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu bewerten?

Im letzten Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex® im Jahr 2021 in der Indikation „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren“ hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Reduktion der Krampfanfälle und der Verbesserung des Gesundheitsstatus für Epidyolex® beschlossen [1].

Epidyolex® erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“ [2]. Der Orphan Drug Status wurde mit der Zulassung vom 19. September 2019 erteilt [3, 4].

Seit dem 01. Dezember 2022 sind pharmazeutische Unternehmen nach § 35a (1) Satz 13 SGB V dazu verpflichtet, für Orphan Drugs bei Überschreiten des Umsatzes von 30 Millionen Euro innerhalb der 12 vorangegangenen Kalendermonate den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu einer vom G-BA bestimmten zVT darzulegen [5]. Nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze im Jahr 2023 wurde der pharmazeutische Unternehmer am 17. August 2023 durch den G-BA aufgefordert, ein Dossier zur Nutzenbewertung zum 01. Dezember 2023 einzureichen.

Datenquellen

Die Fragestellung wird basierend auf den Zulassungsstudien GWEP1424 (GWPCARE2) und GWEP1332B (GWPCARE1) beantwortet. 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.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung.

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit dem Dravet-Syndrom (DS) ab 2 Jahren.	A1	Andere Studienpopulation

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Intervention	E2 Epidyolex®, verabreicht als Zusatztherapie in Kombination mit Clobazam; angewendet gemäß der Beschreibung des Anwendungsgebietes DS in der Fachinformation.	A2 Andere Interventionen
Vergleichstherapie	E3 Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines unzureichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl der vom G-BA benannten Wirkstoffe unter Berücksichtigung auftretender Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie etwaig einhergehenden Nebenwirkungen. Bei Vorliegen einer Pharmakoresistenz kann die zVT mit PIAT+ Placebo abgebildet werden.	A3 Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	E4 Mindestens ein Endpunkt aus den folgenden Kategorien Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A4 Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientyp	E5 Randomisiert, kontrollierte Studien (RCT)	A5 Studien geringerer Evidenzstufe
Publikationstyp	E6 Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A6 Keine Primärpublikation, Übersichtsartikel, Abstracts oder Poster, die keine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
Studiendauer	E7 Behandlungsdauer mindestens 12 Wochen	A7 Weniger als 12 Wochen Behandlungsdauer
Abkürzungen: CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials, DS = Dravet-Syndrom; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten randomisierten, kontrollierten Studien wurden gemäß der Items 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements basierend auf dem jeweiligem klinischen Studienbericht (CSR,

Clinical study report), dem statistischen Analyseplan (SAP) und den Studienberichten sowie zugehörigen Amendments beschrieben und beurteilt.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für jede eingeschlossene Studie von zwei unabhängigen Reviewern beurteilt. Es wurden jeweils endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben von G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen CSR.

Aufgrund einer hohen Vergleichbarkeit des Studiendesigns und der Patientencharakteristika der Studien GWEP1424 und GWEP1332B wurden die Ergebnisse der in beiden Studien verwendeten Dosis von 20 mg/kg/Tag Epidyolex® vs. der jeweiligen Kontrollgruppe (PIAT + Placebo) meta-analytisch zusammengefasst.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mit Epidyolex® steht den Ärzten zur Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS 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 (siehe Modul 2).

Der Nutzen und Zusatznutzen von Epidyolex® in Verbindung mit Clobazam bei Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit DS im Alter von ≥ 2 Jahren wird gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT abgeleitet. Die folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt

„Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines unzureichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von

Valproinsäure, Stiripentol, Clobazam, Brivaracetam, Bromid, Fenfluramin, Levetiracetam, Topiramid

unter Berücksichtigung auftretender Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie etwaig einhergehenden Nebenwirkungen“. [6]

Es wird davon ausgegangen, dass bei Vorliegen einer Pharmakoresistenz und patientenindividueller, anfallssuppressiver Therapie (PIAT) die zVT mit Placebo abgebildet werden kann, da in diesem Fall keine weitere Anpassung der bestehenden anfallssuppressiven Therapie indiziert ist.

Bei dem DS handelt es sich um eine 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 [7]. Die Behandlung von DS-assoziierter Epilepsie stellt

daher eine große klinische Herausforderung dar. Das Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main führt dazu aus:

„Auf Grund der Anfallsschwere und Therapierefraktärität ist ab dem 2. Lebensjahr eine Zusatztherapie notwendig. [...] Keine dieser Therapien ist für jeden Patienten mit Dravet Syndrom gleichermaßen zweckmäßig.“ [8]

Zur Behandlung der Krampfanfälle in Verbindung mit dem DS werden unterschiedliche anfallssuppressive Wirkstoffe eingesetzt und kombiniert. Die Vielfalt der eingesetzten Anfallssuppressiva ist aufgrund der refraktären Therapiesituation beträchtlich. Eine Anpassung oder Änderung der Therapie aufgrund der Beobachtung immer noch auftretender Krampfanfälle führt nicht automatisch zu einer Verbesserung der Situation für den Patienten, da es sich jeweils um einen individuellen Therapieversuch ohne garantierten Therapieerfolg handelt, welche auch zu einer Verschlimmerung der Anfälle, zu unerwünschten Nebenwirkungen und sogar zum Tod des Patienten führen können. Zur Messung des Effektes einer Zusatztherapie zur Behandlung der Epilepsie empfiehlt die Europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) daher die anfallssuppressive Therapie vor Einschluss in eine klinische Studie stabil zu halten, um keine Varianz in der Kontrollgruppe zu verursachen, die zu einer Über- oder Unterschätzung des Effektes der Zusatztherapie führen könnte [9, 10].

Im Nutzendossier werden die Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien GWEP1424 und GWEP1332B zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex® im Anwendungsgebiet DS herangezogen. Diese Studien setzen die vom G-BA bestimmte zVT adäquat um, da es sich um eine pharmakoresistente Population handelt, bei der bereits eine PIAT eingesetzt wurde: In den Studien wurden therapieresistente Patienten eingeschlossen, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatten, und auch aktuell verschiedene anfallssuppressive Medikamente einnahmen. Es wurden nur Patienten in der 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.

Dennoch ist zu Baseline aufgrund der für die Erkrankung und im Einzelfall typischen Therapieresistenz weiterhin eine hohe Anfallsfrequenz bei den DS-Patienten zu beobachten. In den Zulassungsstudien von Epidyolex® wurden zu Baseline mediane Werte an Gesamtkrampfanfällen pro 28 Tage von 23,0 – 46,3 in der Studie GWEP1424 und 22,6 – 41,5 in der Studie GWEP1332B festgestellt.

Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Epidyolex® für das vorliegende Anwendungsgebiet sahen daher vor, dass die Patienten eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des DS, welches durch derzeit eingesetzte anfallssuppressive Medikamente nicht gänzlich kontrolliert werden konnte, vorweisen mussten, so dass eine Therapieresistenz vorlag.

Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Studie im Median 3 (Spanne 1 – 5) anfallssuppressive Medikamente und in der Vergangenheit im Median 4 (Spanne 0 – 20) anfallssuppressive Medikamente. In den Studien wurden bei den Patienten mehr als 500 einzigartige Kombinationen an anfallssuppressiven Medikamenten zu Baseline angewendet. Es werden die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe, aber auch weitere Substanzen (inkl. off label Substanzen und Medikamente mit eingeschränkter Evidenz) eingesetzt, die offenbar seitens der behandelnden Ärzte zusätzlich oder alternativ im Sinne einer PIAT ausgewählt wurden.

Eine weiterführende Analyse der einzelnen Patienten der Studienpopulation zeigt zudem, dass bei der Mehrzahl der Patienten (>80 %) bereits eine Therapieeskalation stattgefunden hat, die – gemessen an den Empfehlungen zu Therapien der letzten Linie der aktuellen Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – eine weitere Optimierung nicht mehr ermöglicht [11, 12]. Die individuelle Pharmakoresistenz der Probanden geht weit über die Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE, International League against epilepsy) für das Vorliegen einer Pharmakoresistenz hinaus – das Versagen von mind. 2 anfallssuppressiven Medikamenten bei adäquatem Einsatz [13] und wurde anhand der folgenden Kriterien analysiert (siehe Abbildung 4-1).

Aktuelle Behandlung oder Behandlung in der Historie

- mit der Last-line Therapie Kaliumbromid, oder
- mit der Last-line Therapie Valproat/Valproinsäure für Frauen im gebärfähigen Alter (Kontraindikation), oder
- mit einer der als Last-line Therapien in Erwägung zu ziehenden nicht-medikamentösen Therapien (Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation oder ketogene Diät), oder
- mit ≥ 3 verschiedenen ASM-Klassen.

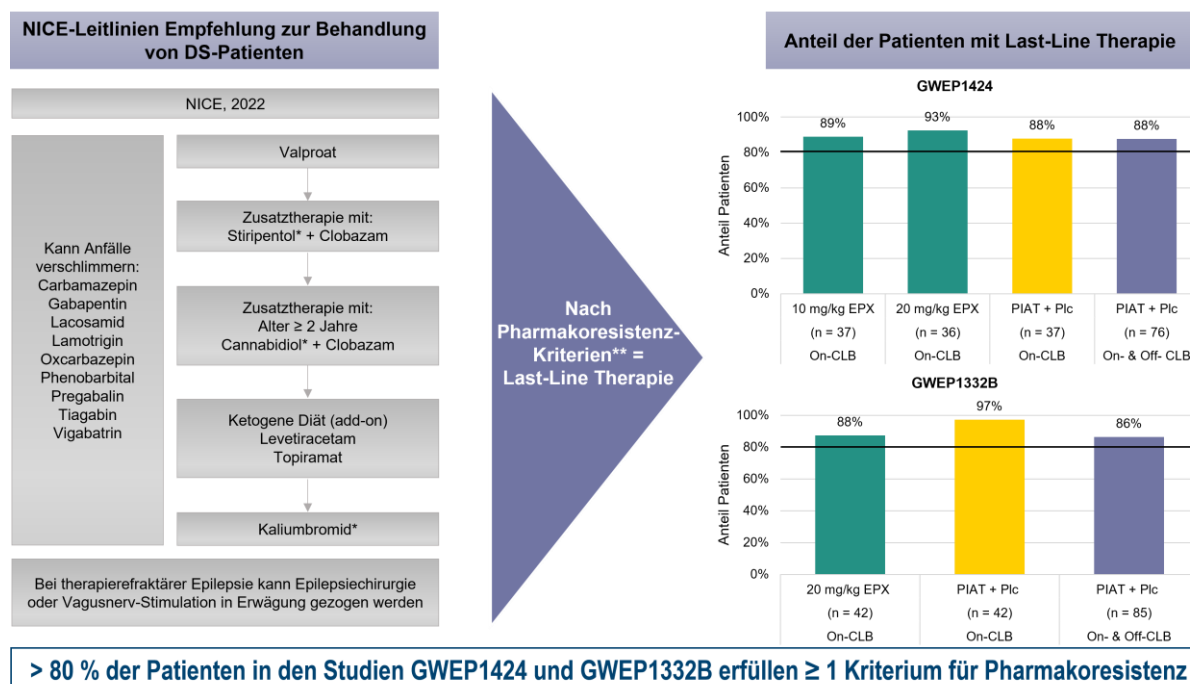


Abbildung 4-1: Pharmakoresistenz-Kriterien und Umsetzung in den Zulassungsstudien GWEP1424 und GWEP1332B

* Spezifisch zur Behandlung von DS zugelassen; ** umfasst aktuelle oder vorherige Therapie mit Kaliumbromid, Valproat bei gebärfähigen Frauen (Kontraindikation), Ketogene Diät, Epilepsiechirurgie oder Vagusnervstimulation, oder mind. 3 ASM-Klassen aus den folgenden Wirkstoffklassen: Calcium-Kanalmodulator, Verstärker der GABA-vermittelten Neurotransmission, SV2-Protein-Modulator, Multipler Wirkmechanismus, AMPA Rezeptor-Antagonist (Natrium-Kanalmodulatoren wurden nicht berücksichtigt, da diese bei DS kontraindiziert sind); ASM = Anfallssuppressives Medikament, CLB = Clobazam; DS = Dravet-Syndrom; EPX = Epidyolex; 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 [12], Fachinformation Valproat [14], Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1424 und GWEP1332B [11]

Zu den Last-line Therapien zählen sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Behandlungen (siehe Modul 3A).

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex® in Verbindung mit Clobazam bei Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit DS im Alter von \geq 2 Jahren wird im Wesentlichen die in der Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen [15]. Dazu wird die Studie GWEP1424 als Datengrundlage verwendet. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie (RCT, randomized controlled trial) der Phase III, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen Epidyolex® (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) vs. Placebo jeweils als Zusatztherapie zu einer PIAT bei DS-Patienten mit pharmakoresistenten Krampfanfällen untersucht.

Anhand der Verordnungsdaten von Epidyolex[®] lässt sich zeigen, dass die 10 mg-Dosierung tatsächlich als Erhaltungsdosis eingesetzt wird. Betrachtet man den Zeitraum von März 2020 – September 2023 so lässt sich feststellen, dass die Gesamtverordnungen von Epidyolex[®] im Median in einem Verbrauch von 10,96 mg/kg/Tag (IQR: 7,97; 15,20) eingesetzt worden sind, was einer Dosierung von etwa 10 mg/kg/Tag entspricht. Betrachtet man die Verordnungen in Kombination mit Clobazam, entsprechend der Zulassung für DS und Lennox-Gastaut Syndrome (LGS), so ergibt sich eine mediane Dosierung von 11,40 mg/kg/Tag (IQR: 8,49; 15,65). Bei den Verordnungen von Epidyolex[®] ohne gleichzeitige Clobazam-Verordnung, Anwendungsgebiet TSC, zeigt sich eine mediane Dosierung von 9,99 mg/kg/Tag (IQR: 7,13; 14,26). Die Auswertung von Epidyolex[®] mit und ohne Clobazam wurde eingesetzt, da die Verordnungsdaten nicht mit konkreten Diagnosen verknüpft sind [16].

Ebenfalls werden für die Nutzenbewertung die geeigneten Daten für die gemäß Zulassung mögliche Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag vorgelegt. Die Datenbasis hierzu stammt aus den RCT GWEP1424 und GWEP1332B, in denen jeweils DS-Patienten mit pharmakoresistenten Krampfanfällen in einen Studienarm mit der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] gegenüber einer Kontrollgruppe (PIAT + Placebo) verglichen wurden. In beiden Studienarmen wurde die Behandlung als Zusatztherapie zu einer bestehenden PIAT verabreicht. Die Ergebnisse der Studien zur 20 mg/kg/Tag-Dosis wurden aufgrund der hohen Vergleichbarkeit meta-analytisch zusammengefasst. Im Dossier werden die Einzelergebnisse der Studien, sowie die Meta-Analyse der 20 mg/kg/Tag-Dosis präsentiert.

Für dieses Nutzendossier wurden zwei Patientenpopulationen ausgewertet. In beiden Populationen bestand die Verum-Gruppe nur aus Patienten, die entsprechend der Zulassung Epidyolex[®] als Zusatztherapie zusammen mit Clobazam erhalten haben.

In-Label Population

In der In-Label Population werden alle Patienten betrachtet, deren Therapie zu Baseline und während der gesamten Studie neben anderen Medikamenten immer Clobazam enthielt. Hier werden Patienten, die Epidyolex[®] entsprechend der Zulassung erhalten haben, mit Patienten der Placebo-Gruppe verglichen, deren Therapie auch immer Clobazam enthielt (siehe Abbildung 4-2).

ASM-Population

Als zVT wurde vom G-BA eine patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie (PIAT) bestimmt, die aus verschiedenen Wirkstoffen in Einzel- oder Kombinationstherapie ohne Festlegung auf ein bestimmtes Medikament bestehen kann. In der ASM-Population werden daher alle Patienten der Placebo-Gruppe ohne Einschränkung auf Clobazam mit den Patienten verglichen, die Epidyolex[®] gemäß Zulassung erhalten haben (siehe Abbildung 4-2).

Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals wird durch den Vergleich mit dieser Kontrollgruppe die zVT umfassend abgebildet. Die ASM-Population wird maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Analysen basierend auf der In-Label Population präsentiert.

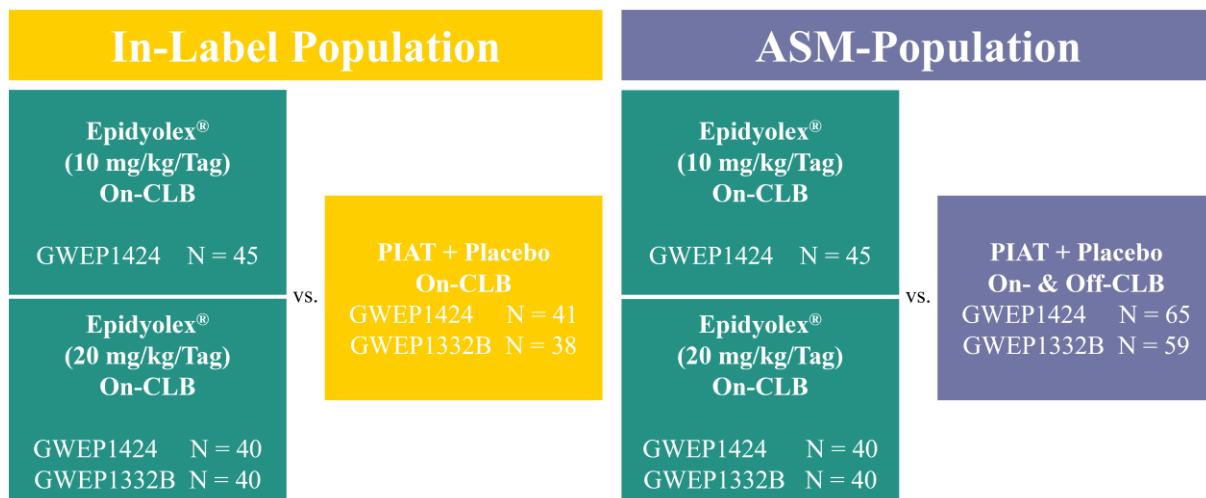


Abbildung 4-2: Übersicht der analysierten Populationen mit den jeweiligen Behandlungsarmen.

Die Patientenzahlen beruhen auf der ITT-Population. Die In-Label Population enthält nur Patienten, die neben der PIAT gemäß der Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben. Die 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. CLB = Clobazam; Off-CLB = Alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig von der Clobazam-Einnahme; ITT = Intention-to-treat; On-CLB = Patienten der Verum bzw. PIAT + Placebo-Gruppe, die Clobazam erhalten haben; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie.

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

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

In Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse zu der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag vs. Placebo basierend auf der In-Label Population und der ASM-Population aus der Studie GWEP1424 zusammengefasst. Tabelle 4-3 zeigt die Ergebnisse zu der Höchstdosis 20 mg/kg/Tag vs. Placebo basierend auf der In-Label Population und der ASM-Population aus der Studie GWEP1424 und GWEP1332B, sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse.

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1424

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Morbidität					
Gesamt-Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,57 [0,42; 0,78]	0,0006	0,48 [0,37; 0,64]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,75 [0,94; 3,27]	0,0762	2,11 [1,18; 3,77] / 0,47 [0,27; 0,85]	0,0062	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,76 [1,09; 2,83] / 0,57 [0,35; 0,92]	0,0188	2,06 [1,33; 3,18] / 0,49 [0,31; 0,75]	0,0002	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,42 [1,15; 1,76] / 0,70 [0,57; 0,87]	0,0013	1,44 [1,17; 1,78] / 0,69 [0,56; 0,85]	<0,0001	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,00 [0,93; 1,08]	0,9191	1,01 [0,95; 1,07]	0,7028	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,85 [0,71; 1,02]	0,0712	0,76 [0,63; 0,90]	0,0037	
Konvulsive Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Häufigkeit	0,63 [0,45; 0,88]	0,0064	0,53 [0,40; 0,72]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,32 [0,75; 2,34]	0,3325	1,59 [0,97; 2,63]	0,0511	

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,47 [0,99; 2,18] / 0,68 [0,46; 1,01]	0,0599	1,67 [1,18; 2,37] / 0,60 [0,42; 0,85]	0,0014	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,42 [1,11; 1,81] / 0,83 [0,67; 1,01]	0,0042	1,47 [1,17; 1,85] / 0,68 [0,54; 0,85]	<0,0001	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,02 [0,94; 1,11]	0,5747	1,03 [0,96; 1,11]	0,3372	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,91 [0,74; 1,12]	0,3775	0,87 [0,72; 1,05]	0,1766	
Nicht-convulsive Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufi- gkeit zu Baseline	0,54 [0,33; 0,87]	0,0119	0,44 [0,28; 0,69]	0,0003	
	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,57 [0,64; 3,84]	0,3298	2,28 [1,04; 4,98] / 0,44 [0,20; 0,96]	0,0270	Gering
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,34 [0,72; 2,49]	0,3551	1,56 [0,90; 2,70]	0,0994	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,65 [1,11; 2,47] / 0,61 [0,40; 0,90]	0,0111	1,62 [1,10; 2,39] / 0,62 [0,42; 0,91]	0,0067	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,07 [0,85; 1,35]	0,5475	1,12 [0,92; 1,37]	0,2381	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,96 [0,77; 1,19]	0,6648	0,78 [0,61; 0,99]	0,0429	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt					
	<i>Effektschätzer^{c,h}</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^{c,h}</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung zu Baseline	1,48 [1,00; 2,20]	0,0529	1,84 [1,30; 2,61]	0,0007	Beträchtlich
Status epilepticus (SE)					
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit konvulsivem SE	0,94 [0,83; 1,07]	0,3102	0,91 [0,81; 1,02]	0,1124	↔

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Anteil Patienten mit nicht-convulsivem SE	1,02 [0,91; 1,13]	0,7811	1,04 [0,94; 1,14]	0,4031	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung ^f (CGIC) – LOCF					
	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	
Veränderung zu Baseline	4,05 [1,79; 9,17]	0,0008	4,56 [2,18; 9,55]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI, MI]	1,44 [1,08; 1,91] / 0,69 [0,52; 0,93]	0,018	1,49 [1,14; 1,95] / 0,67 [0,51; 0,88]	0,002	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW, MW, SW]	0,95 [0,86; 1,04]	0,344	0,93 [0,85; 1,02]	0,237	
Verträglichkeit					
TEAE – Gesamtraten					
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Jegliches TEAE	1,07 [0,97; 1,19]	0,36148	0,98 [0,87; 1,11]	1,00000	↔
TEAE nach Schweregrad	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Mild	1,48 [1,03; 2,14] / 0,68 [0,47; 0,97]	0,04676	1,26 [0,87; 1,82]	0,24164	
Moderat	0,67 [0,34; 1,31]	0,24976	0,72 [0,41; 1,27]	0,29184	
Schwer	0,36 [0,04; 3,30]	0,61689	0,45 [0,08; 2,59]	0,39132	
Schwerwiegendes TEAE	0,75 [0,32; 1,79]	0,59347	0,68 [0,31; 1,49]	0,44989	
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	1,07 [0,02; 52,85]	1,0000	0,68 [0,01; 33,48]	1,0000	
Fatale TEAE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
AESI	n.b.	n.b.	0,23 [0,01; 5,41]	0,40367	
<p>a: In-Label Population enthält nur Patienten, die neben der PIAT gemäß der Zulassung von Epidyolex[®] gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben.</p> <p>b: 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>c: 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>					

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a	ASM-Population ^b	Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo	
<p>d: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test. e: p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test. f: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF) 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 h: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das reverse Effektmaß gebildet. i: Zusatznutzen abgeleitet von den Ergebnissen basierend auf der ASM-Population. ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied AESI = adverse events of special interest ; 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>			

Tabelle 4-3: 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	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Morbidität					
Gesamt-Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfalls- häufigkeit zu Baseline	0,68 [0,53; 0,87]	< 0,01	0,61 [0,49; 0,77]	< 0,01	Beträchtlich
	<i>RR /rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR /rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,62 [1,13; 2,32] / 0,62 [0,43; 0,88]	< 0,01	1,66 [1,18; 2,34] / 0,60 [0,43; 0,85]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,47 [1,11; 1,93] / 0,68 [0,52; 0,90]	< 0,01	1,54 [1,19; 2,00] / 0,65 [0,50; 0,84]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,20 [1,04; 1,39] / 0,83 [0,72; 0,96]	0,01	1,23 [1,07; 1,41] / 0,81 [0,71; 0,93]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,04 [0,99; 1,10]	0,11	1,05 [0,99; 1,11]	0,10	

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,81 [0,70; 0,94] / 1,23 [1,06; 1,43]	<0,01	0,75 [0,65; 0,87] / 1,33 [1,15; 1,53]	< 0,01	
Konvulsive Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfalls- häufigkeit zu Baseline	0,63 [0,49; 0,82]	< 0,01	0,60 [0,48; 0,75]	< 0,01	Beträchtlich
	<i>RR/ rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR/ rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,87 [1,23; 2,85] / 0,53 [0,35; 0,81]	< 0,01	1,92 [1,29; 2,86] / 0,52 [0,35; 0,78]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,51 [1,15; 1,99] / 0,66 [0,50; 0,87]	< 0,01	1,56 [1,21; 2,02] / 0,64 [0,50; 0,83]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,17 [1,01; 1,36] / 0,85 [0,74; 0,99]	0,04	1,21 [1,05; 1,38] / 0,83 [0,78; 0,95]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,04 [0,99; 1,10]	0,11	1,05 [0,99; 1,11]	0,10	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,82 [0,69; 0,97] / 1,22 [1,03; 1,45]	0,02	0,79 [0,68; 0,92] / 1,26 [1,09; 1,46]	< 0,01	
Nicht-konvulsive Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfalls- häufigkeit zu Baseline	0,99 [0,66; 1,48]	0,95	0,86 [0,60; 1,24]	0,43	↔
	<i>RR / rRR</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR / rRR</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,17 [0,67; 2,05]	0,57	1,36 [0,81; 2,26]	0,24	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,12 [0,75; 1,67]	0,59	1,23 [0,86; 1,78]	0,26	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,13 [0,87; 1,45]	0,36	1,09 [0,86; 1,39]	0,46	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,05 [0,88; 1,24]	0,60	1,07 [0,92; 1,26]	0,38	

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,93 [0,79; 1,12] / 1,07 [0,89; 1,27]	0,48	0,84 [0,70; 1,01] / 1,19 [0,99; 1,42]	0,06	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt					
	Effektschätzer ^c [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer ^c [95 %-KI]	p-Wert	
Veränderung zu Baseline	1,69 [1,26; 2,25]	< 0,01	1,84 [1,42; 2,37]	< 0,01	Beträchtlich
Status epilepticus (SE)					
	RR [95 %-KI]	p-Wert ^d	RR [95 %-KI]	p-Wert ^d	
Anteil Patienten mit konvulsivem SE	1,03 [0,98; 1,08]	0,23	1,03 [0,98; 1,07]	0,27	↔
Anteil Patienten mit nicht- konvulsivem SE	1,00 [0,94; 1,05]	0,90	1,00 [0,95; 1,05]	0,94	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) ^f – LOCF					
	OR [95 %-KI]	p-Wert ^h	OR [95 %-KI]	p-Wert ^h	
Veränderung zu Baseline	3,22 [1,78; 5,83]	< 0,01	3,24 [1,91; 5,51]	< 0,01	Beträchtlich
	RR /rRR ^h [95 %-KI]	p-Wert ^e	RR /rRR ^h [95 %-KI]	p-Wert ^e	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI, MI]	1,39 [1,14; 1,69] / 0,72 [0,59; 0,88]	< 0,01	1,38 [1,15; 1,67] / 0,72 [0,60; 0,87]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW, MW, SW]	0,99 [0,89; 1,10] / 1,01 [0,91; 1,12]	0,79	0,99 [0,90; 1,09] / 1,01 [0,92; 1,11]	0,84	
Verträglichkeit					
TEAE – Gesamtraten					
	RR [95 %-KI]	p-Wert ^e	RR [95 %-KI]	p-Wert ^e	
Jegliches TEAE	Nicht auswertbar ^j	-	Nicht auswertbar ^j	-	-
	RR /rRR ^h [95 %-KI]	p-Wert ^e	RR /rRR ^h [95 %-KI]	p-Wert ^e	
Mild	1,64 [1,21; 2,23] / 0,61 [0,45; 0,83]	< 0,01	1,48 [1,10; 2,00] / 0,68 [0,50; 0,91]	< 0,01	↔
Moderat	0,44 [0,26; 0,75]	< 0,01	0,46 [0,30; 0,72]	< 0,01	Beträchtlicher Schaden

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Schwer	0,22 [0,05; 0,98]	0,05	0,27 [0,09; 0,85]	0,03	Beträchtlicher Schaden
Schwerwiegendes TEAE	0,50 [0,23; 1,10]	0,09	0,46 [0,24; 0,89]	0,02	Beträchtlicher Schaden
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	0,15 [0,03; 0,81]	0,03	0,10 [0,02; 0,52]	< 0,01	Beträchtlicher Schaden
Fatale TEAE	n.d.	-	n.d.	-	-
AESI	n.d.	-	n.d.	-	-

a: In-Label Population enthält nur Patienten, die neben der PIAT gemäß der Zulassung von Epidyolex[®] gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben.

b: 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.

c: 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.

d: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

e: p-Wert basierend auf Fisher-Test.

f: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)

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

h: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das reverse Effektmaß gebildet.

i: Zusatznutzen abgeleitet von den Ergebnissen basierend auf der ASM-Population.

j: Bedeutende Heterogenität; Einzelergebnisse der Studien siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

AESI = adverse events of special interest; 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.

Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag

Epileptische Krampfanfälle

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. Auch die Betrachtung der nicht-konvulsiven Anfälle zeigte eine signifikante Reduktion in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle um 56,0 % (Effektschätzer: 0,44; [95 %-KI: 0,28; 0,69]; $p = 0,0003$).

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 (siehe Tabelle 4-2). Auch für die nicht-konvulsiven Krampfanfälle sind für die Reduktion ≥ 75 % signifikant mehr Responder in der Epidyolex[®]-Gruppe im Vergleich mit PIAT + Placebo zu verzeichnen ($p = 0,0067$). Die Ergebnisse aus den Responderanalysen hinsichtlich eines Anstiegs an Krampfanfällen (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) zeigen zudem einen Vorteil von Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo mit signifikant weniger Patienten mit einem Anstieg an Krampfanfällen (siehe Tabelle 4-2).

Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage, dass unter Behandlung mit Epidyolex[®] ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden kann ($p = 0,0007$). Dabei beträgt die prozentuale Reduktion im Verhältnis zur PIAT + Placebo-Gruppe $-84,1$ % (95 %-KI: [$-160,6$ %, $-30,0$ %], $p = 0,0007$), d.h. in der Epidyolex[®]-Gruppe ist im Vergleich zu PIAT + Placebo eine Verlängerung des Zeitraums ohne jeglichen Krampfanfall um 84,1 % ermittelt worden.

In der Gesamtschau der ASM-Population wird mit der Zusatztherapie Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam 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. Die Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle und die Verlängerung der Zeit ohne jegliche Krampfanfälle bedeutet für Patienten und ihre Familien eine beträchtliche Entlastung hinsichtlich der Krankheitslast.

Globaler Betreuer Eindruck der Veränderung (CGIC [Caregiver Global Impression of Change])

Mit dieser anerkannten 7-stufigen Likert-Skala wird eine Einschätzung der Betreuungsperson zur Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten erfragt. Es wurde der Anteil der Probanden mit Verbesserung oder Verschlechterung zu Studienende analysiert.

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

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

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. Auf der Ebene nach Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT) ist für den PT „Somnolenz“ mit RR = 0,41 (95 %-KI: [0,20; 0,84], $p = 0,01792$) und Pneumonie mit RR = 0,12 (95 %-KI: [0,02; 1,00], $p = 0,03835$) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Epidyolex[®] festzustellen. Die gemeldeten TEAE (Treatment emergent adverse event) waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad.

Höchstdosis 20 mg/kg/ Tag

Epileptische Krampfanfälle

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der 20 mg/kg/Tag Dosis der Studien GWEP1424 und GWEP1332B zeigen für die ASM-Population in den Endpunkten zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv) zum Ende der Behandlung ebenfalls einen signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag). Die Effektschätzer zeigen mit einem Wert von 0,61 (95 %-KI: [0,49; 0,77] und $p < 0,01$) für die Gesamtkrampfanfälle als auch mit 0,60 (95 %-KI: [0,48; 0,75] und $p < 0,01$) für die konvulsiven Krampfanfälle eine bedeutsame Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv) zeigen ebenfalls einen signifikanten Vorteil für Epidyolex[®]. Dies bildet sich für die Gesamt-Krampfanfälle und die konvulsiven Krampfanfälle sowohl in der Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und um $\geq 75\%$ ab, als auch bei dem Anstieg $< 0\%$. Es sind signifikant mehr Responder unter Epidyolex[®] als unter PIAT + Placebo zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-3).

Für die Reduktion der nicht-krampfanfälligen Krampfanfälle ist kein signifikanter Unterschied in den Analysen zur Reduktion zu Baseline als auch in den Responderanalysen zwischen Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo zu verzeichnen.

Wie für die 10 mg/kg/Tag-Dosis zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt *Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall*, dass unter Behandlung mit Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden kann ($p < 0,01$).

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, krampfanfällige) im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht.

Globaler Betreuer Eindruck der Veränderung (CGIC [Caregiver Global Impression of Change])

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.

Damit zeigt sich auch im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand des CGIC unter Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu PIAT + Placebo.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau eine akzeptable Verträglichkeit. Die gemeldeten TEAE waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad. Die am häufigsten mit der Höchstdosis auftretenden TEAE sind „Somnolenz“, „Ermüdung“, „Appetit vermindert“, „Diarrhö“ und „Aspartataminotransferase erhöht“. Diese dosisabhängig auftretenden unerwünschten Ereignisse sind in der Fachinformation als solche ausgewiesen [15]. In der Auswertung der Meta-Analysen der TEAE-Gesamtraten fällt auf, dass mit der höheren Dosis Epidyolex® im Vergleich zur PIAT + Placebo signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von schweren und schwerwiegenden TEAE, sowie des Abbruchs aufgrund von TEAE zu erkennen sind (siehe Tabelle 4-3). Die weiterführende Analyse der schweren und schwerwiegenden TEAE und der TEAE auf SOK und PT-Ebene, die zum Abbruch führten, zeigt allerdings, dass diese sich nicht auf bestimmte PT beziehen. 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das DS ist eines der am schwersten zu therapierenden Epilepsiesyndrome der frühen Kindheit, welches mit therapieresistenten Krampfanfällen einhergeht, die durch die aktuell zur Verfügung stehenden anfallssuppressiven Medikamenten nicht kontrolliert werden können. 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 einzigartigen multimodalen Wirkmechanismus beruht. In der Gesamtschau 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.*

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie

- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In diesem Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Cannabidiol (Epidyolex®) als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren untersucht und gegenüber der zVT dargestellt.

Im letzten Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex® im Jahr 2021 in der Indikation „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren“ hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Reduktion der Krampfanfälle und der Verbesserung des Gesundheitsstatus für Epidyolex® beschlossen [1].

Epidyolex® erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“ [2]. Der Orphan Drug Status wurde mit der Zulassung vom 19. September 2019 erteilt [3, 4].

Seit dem 01.12.2022 sind pharmazeutische Unternehmen nach § 35a (1) Satz 13 SGB V dazu verpflichtet, für Orphan Drugs bei Überschreiten des Umsatzes von 30 Millionen Euro innerhalb der 12 vorangegangenen Kalendermonate nach Aufforderung durch den G-BA den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu einer vom G-BA bestimmten zVT darzulegen [5]. Nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze im Jahr 2023 wurde der pharmazeutische Unternehmer am 17. August 2023 durch den G-BA aufgefordert, ein Dossier zur Nutzenbewertung zum 01. Dezember 2023 einzureichen.

Patientenpopulation

Gemäß Fachinformation ist Epidyolex® als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren zugelassen [15].

Bei dem DS handelt es sich um eine sehr schwerwiegende, zumeist genetisch bedingte, seltene Form der Epilepsie mit Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit, welche mit einer erheblichen Anzahl an therapieresistenten Krampfanfällen einhergeht. Die Behandlung von DS-assoziiertes

Epilepsie stellt eine große klinische Herausforderung dar, da die Mehrheit der Patienten auf die verfügbaren Behandlungen refraktär ist und durch die Therapie keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht werden kann [17, 18].

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung und Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens umfasst eine zulassungskonforme Dosierung von Epidyolex[®] gemäß Fachinformation. Laut den Angaben in der Fachinformation kann Epidyolex[®] als Zusatztherapie zur Behandlung der Krampfanfälle in Verbindung mit dem DS zusammen mit Clobazam wie folgt angewendet werden:

- 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 (siehe Abschnitt 4.4) [15].

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Epidyolex[®] wird im Wesentlichen die Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen, da es sich gemäß EMA um die Erhaltungsdosis handelt [15]. In den klinischen Studien hat die maximal zugelassene Dosis von 20 mg/kg/Tag in der Gesamtschau eine vergleichbare Anfallskontrolle erzielt wie die 10 mg/kg/Tag Dosis und die niedrigere Dosis war etwas besser verträglich. Die Ergebnisse zu beiden Dosierungen werden dargestellt.

Vergleichstherapie

Zu Epidyolex[®] fanden mit dem G-BA zwei Beratungsgespräche gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV und nach 5. Kapitel § 7 VerfO statt (2017-B-064 und 2022-B-350, 2022-B-351, 2022-B-352) [6, 19].

Im ersten Beratungsgespräch am 26.06.2017 zu Epidyolex[®] wurde in der Indikation DS folgende zVT bestimmt:

„Therapie nach Maßgabe des Arztes“. [19]

Im zweiten G-BA-Beratungsgespräch am 30.03.2023 wurde in der Indikation DS eine neue, davon abweichende zVT bestimmt:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cannabidiol in Kombination mit Clobazam als adjuvante Behandlung:

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines unzureichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von

Valproinsäure, Stiripentol, Clobazam, Brivaracetam, Bromid, Fenfluramin, Levetiracetam, Topiramid

unter Berücksichtigung auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.“ [6]

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA festgelegten zVT zu und zieht für die Nutzenbewertung eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie heran. Es wird davon ausgegangen, dass bei Vorliegen einer Pharmakoresistenz und einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie die zVT mit PIAT + Placebo abgebildet werden kann, da in diesem Fall keine weitere Anpassung der bestehenden anfallssuppressiven Therapie möglich ist (austherapierte Patienten).

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Epidyolex[®] wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Epidyolex[®] durch Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien untersucht.

Die Patienten waren alle auf eine PIAT nach Maßgabe des Arztes eingestellt. 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 zur Einschätzung der Eignung der Patienten für die Studie benötigt wurden. Die anfallssuppressive Therapie wurde gemäß den Vorgaben der EMA für klinische Studien im Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei Epilepsie stabil gehalten, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex[®] untersuchen zu können [9, 10]. Die Patienten erhielten als Zusatztherapie entweder Epidyolex[®] oder zur Verblindung Placebo. Da es sich bei der Studienpopulation um eine pharmakoresistente Patientenpopulation handelt, bei der keine weitere Optimierung der PIAT möglich ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), wird die zVT durch die bestehende PIAT (+ Placebo zur Verblindung) in den Studien adäquat umgesetzt.

Die eingeschlossenen Patienten in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien haben in der Vergangenheit bereits eine Vielzahl anderer anfallssuppressiver Medikamente erhalten, dabei wurden zu Baseline mediane Werte an Gesamtkrampfanfällen pro 28 Tage von 23,0 – 46,3 in der Studie GWEP1424 und 22,6 – 41,5 in der Studie GWEP1332B festgestellt.

Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Studie im Median 3 (Spanne 1 – 5) anfallssuppressive Medikamente und in der Vergangenheit im Median 4 (Spanne 0 – 20) anfallssuppressive

Medikamente. In den Studien wurden bei den Patienten mehr als 500 einzigartige Kombinationen an anfallssuppressiven Medikamenten zu Baseline angewendet. Es werden die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe, aber auch weitere Substanzen (inkl. off label Substanzen und Medikamente mit eingeschränkter Evidenz) eingesetzt, die offenbar seitens der behandelnden Ärzte zusätzlich oder alternativ im Sinne einer PIAT ausgewählt wurden.

Gleichzeitig kann gezeigt werden, dass mehr als 80 % der Patienten bereits austherapiert sind (siehe Abbildung 4-1). Eine weitere Anpassung der anfallssuppressiven Therapie ist damit nicht möglich.

Um die zVT adäquat abzubilden, wird im Nutzendossier ein Vergleich der Epidyolex[®] + Clobazam-Gruppe vs. die gesamte PIAT + Placebo-Gruppe, ohne Einschränkung auf Clobazam (ASM-Population) zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens präsentiert, da der G-BA keine Einschränkung der anfallssuppressiven Therapie für die Vergleichspopulation vorgesehen hat. Zugleich wird der Vergleich gegenüber der PIAT mit Clobazam + Placebo – Gruppe (In-Label Population) präsentiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen methodisch hochwertiger RCT betrachtet werden, werden der Nutzen und Zusatznutzen (Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) gegenüber der Kontrollgruppe in den relevanten Studien untersucht. 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 schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (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 einer numerischen Bewertungsskala [NRS])
- Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientypen

Der Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex[®] in der Indikation DS erfolgt anhand der bestverfügbaren klinischen Evidenz für Epidyolex[®] und die zVT.

Es wird die randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt), für die Ableitung des Zusatznutzens von Epidyolex[®] mit der Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen sowie ebenfalls die Ergebnisse zur zugelassenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag im Vergleich zu PIAT + Placebo dargestellt, welche in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B (auch GWPCARE1 genannt) untersucht wurden, dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Patientenpopulation

Die zu betrachtende Population entspricht der beschriebenen Patientenpopulation unter 4.2.1: Zusatztherapie bei Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam.

Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet soll Epidyolex® zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem DS in Verbindung mit Clobazam in einer zugelassenen Dosierung verabreicht werden [15].

Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen von Epidyolex® wird im Vergleich zu der vom G-BA bestimmten zVT dargestellt und quantifiziert.

Vom G-BA wurde in einem Beratungsgespräch am 26.06.2017 (2017-B-064) eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT benannt [19]. In einem zweiten Beratungsgespräch am 30.03.2023 (2022-B-350, 2022-B-351, 2022-B-352) wurde eine „Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“ als zVT bestimmt [6].

Laut G-BA stellt die patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie eine Konkretisierung der ursprünglichen zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ dar, wobei sich die therapeutische Relevanz der neuen Formulierung nicht unmittelbar erschließt. Bei DS-Patienten handelt es sich um Patienten, deren Krampfanfälle durch eine Pharmakoresistenz charakterisiert sind. Dies spiegelt sich u.a. auch in den Einschlusskriterien wider. Neben den für die Indikation spezifisch zugelassenen Arzneimitteln bieten sich auch therapeutische Optionen durch den Einsatz weiterer anfallssuppressiver Medikamente, die zur Behandlung bestimmter Anfallsformen zugelassen sind. Dabei ist allerdings die Evidenz dieser Präparate in der Indikation DS limitiert, so dass die therapeutische Wirksamkeit bei DS unklar ist. Das Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main führt dazu aus:

„Auf Grund der Anfallsschwere und Therapierefraktärität ist ab dem 2. Lebensjahr eine Zusatztherapie notwendig. [...] Keine dieser Therapien ist für jeden Patienten mit Dravet-Syndrom gleichermaßen zweckmäßig.“ [8]

Die vom G-BA bestimmte zVT wird in den Studien bei Vorliegen einer Pharmakoresistenz ohne weitere Indikation für eine Optimierung (austherapierte Patienten) durch eine PIAT + Placebo-Kontrolle adäquat abgebildet, weil die Patienten individuell auf eine anfallssuppressive Therapie eingestellt sind. Die eingeschlossenen Patienten haben zudem in der Vergangenheit bereits eine Vielzahl anderer anfallssuppressiver Medikamente erhalten. Der Median der Anzahl der Vortherapien und der aktuellen antiepileptischen Therapien beträgt 7.

Eine weiterführende Analyse der einzelnen Patienten der Studienpopulation zeigt zudem, dass bei der Mehrzahl der Patienten (>80 %) bereits eine Therapieeskalation stattgefunden hat, die – gemessen an den Empfehlungen zu Therapien der letzten Linie der aktuellen Leitlinie des NICE – eine weitere Optimierung nicht mehr ermöglicht [11, 12]. Die individuelle Pharmakoresistenz der Probanden geht weit über die Kriterien der ILAE für das Vorliegen einer Pharmakoresistenz hinaus – das Versagen von mindestens 2 anfallssuppressiven Medikamenten bei adäquatem Einsatz – [13] und wurde anhand der folgenden Kriterien analysiert (siehe Abbildung 4-1).

Aktuelle Behandlung oder Behandlung in der Historie

- mit der Last-line Therapie Kaliumbromid, oder
- mit der Last-line Therapie Valproat/Valproinsäure für Frauen im gebärfähigen Alter (Kontraindikation), oder
- mit einer der als Last-line Therapien in Erwägung zu ziehenden nicht-medikamentösen Therapien (Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation oder ketogene Diät), oder
- mit ≥ 3 verschiedenen ASM-Klassen.

Zu den Last-line Therapien zählen sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Behandlungen.

Eine weitere Anpassung der anfallssuppressiven Therapie ist damit nicht möglich.

Placebo-kontrollierte Studien sind zur Untersuchung des Nutzens und Zusatznutzen von Epidyolex[®] als Zusatztherapie adäquat, da nur mit diesem Studiendesign der Zusatzeffekt von Epidyolex[®] untersucht werden kann. Dies entspricht den Anforderungen der EMA an die Durchführung von Studien zur Untersuchung von add on Therapien in der Epilepsie [9, 10].

Endpunkte

Laut § 35a Abs. 1 S.7 SGB V iVm § 5 Abs. 2 AM-NutzenV sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu berücksichtigen. Es musste mindestens einer der unter Abschnitt 4.2.1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte erhoben worden sein [5, 20].

Studientyp

Der Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex[®] in der Indikation DS erfolgt anhand der bestverfügbaren klinischen Evidenz für Epidyolex[®] und die zVT.

Es wird die randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1424, für die Ableitung des Zusatznutzens von Epidyolex[®] mit der Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag herangezogen sowie ebenfalls die Ergebnisse zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag im Vergleich zu PIAT + Placebo dargestellt, welche in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B untersucht wurden.

Studiendauer

Die Studiendauer sollte mindestens 12 Wochen betragen, um aussagekräftige Ergebnisse zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität erzielen zu können. Eine Erhaltungsphase von

mindestens 12 Wochen entspricht der Empfehlung der EMA aus der Scientific Guideline zu Epilepsie (Abs. 6.3.1) [9]. Die EMA schreibt: „In der Erhaltungsphase sollten das Prüfpräparat und die Begleitpräparate nach Möglichkeit stabil gehalten werden. Die Erhaltungsphase sollte mindestens 12 Wochen dauern, damit festgestellt werden kann, dass die Wirksamkeit nicht von kurzer Dauer ist.“ [9].

Ein Studiendesign mit einer mindestens 12-wöchigen Dauer ist der Standard für einen Wirksamkeitsnachweis in dem Indikationsgebiet der Epilepsien. Eine Studiendauer von 12 Wochen wurde auf Basis der EMA-Empfehlungen vom IQWiG in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren bereits als adäquat bestätigt [21-23] . Der G-BA hat die Einschätzung einer ausreichenden Studiendauer von 12 Wochen für dieses Indikationsgebiet im Beratungsgespräch bestätigt [24].

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Vollpublikationen oder Berichte von Studien wie z. B. Studienregistereinträge, welche eine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben und den Kriterien des CONSORT-Statements entsprechen. Ausgeschlossen werden Konferenz-Abstracts, Poster, Übersichtsartikel und andere Publikationen, auf deren Basis eine Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich ist.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit dem Dravet-Syndrom (DS) ab 2 Jahren.	A1	Andere Studienpopulation
Intervention	E2	Epidyolex®, verabreicht als Zusatztherapie in Kombination mit Clobazam; angewendet gemäß der Beschreibung des Anwendungsgebietes DS in der Fachinformation	A2	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	E3	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines unzureichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl der vom G-BA benannten Wirkstoffe unter Berücksichtigung auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie etwaig einhergehenden Nebenwirkungen. Bei Vorliegen einer Pharmakoresistenz kann die zVT mit PIAT + Placebo abgebildet werden.	A3	Andere Vergleichstherapien

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Endpunkte	E4	Mindestens ein Endpunkt aus den folgenden Kategorien Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientyp	E5	Randomisiert, kontrollierte Studien (RCT)	A5	Studien geringerer Evidenzstufe
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A6	Keine Primärpublikation, Übersichtsartikel, Abstracts oder Poster, die keine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
Studiendauer	E7	Behandlungsdauer mindestens 12 Wochen	A7	Weniger als 12 Wochen Behandlungsdauer

Abkürzungen: CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials, DS = Dravet-Syndrom; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ am 05.09.2023 durchgeführt.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Es wurden ausschließlich validierte Suchfilter für die Suche nach RCT verwendet [25]. Es fand keine Einschränkung des Publikationszeitraums statt. Es wurden nur deutsche oder englische Treffer berücksichtigt. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) am 05.09.2023 durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst und sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche im Portal der EMA und in AMIce erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G–BA

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

Auf der Internetseite des G–BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G–BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G–BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G–BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Internetseite des G-BA wurde zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V am 06.09.2023 mit dem Stichwort „Dravet“ durchsucht.

Die identifizierten Dokumente wurden auf relevante Zusatzinformationen im Anwendungsgebiet überprüft. Treffer, welche andere Anwendungsgebiete der Arzneimittel betrafen, wurden nicht eingeschlossen, da keine zusätzlichen Informationen zu den Studien berichtet werden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Ergebnisse der Studienregistersuche und der Suche in Studiendatenbanken wurden anhand der vordefinierten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Aus dieser Selektion resultierende, potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext erneut von zwei Reviewern unabhängig voneinander begutachtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

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

Für die Beurteilung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der oben im grauen Kasten aufgeführten Kriterien entweder als *hoch* oder *niedrig* eingestuft.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Es wurden dazu die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT (GWEP1424 und GWEP 1332B) wurden anhand der Vorgaben des CONSORT-Statements beschrieben. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden jeweils dem Studienprotokoll und dem klinischen Studienreport entnommen und sind zusammen mit dem CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E zu finden.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Studien

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex[®] werden die Studien GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt) und GWEP1332B (auch GWPCARE1 genannt) dargestellt. Mit diesen Studien liegen zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex[®] in zwei Dosierungen (10 mg/kg/Tag [nur GWEP1424] und 20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo untersuchen. Placebo-kontrollierte Studien stellen in dem Indikationsgebiet von Epidyolex[®] – einer sehr seltenen, therapieresistenten Form der Epilepsie – den Goldstandard randomisierter, kontrollierter Studien dar und werden von der europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörde zur Untersuchung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung als Zusatztherapie bei Epilepsie empfohlen und gefordert [9, 10].

Mit den Studien wird die vom G-BA bestimmte zVT durch PIAT + Placebo adäquat umgesetzt, da es sich um eine austerapierte Patientenpopulation handelt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Studien bestanden aus einer 4-wöchigen Baselinephase, gefolgt von einer 14-wöchigen Behandlungsphase, die eine 2-wöchige Titrationsphase (Dosisescalation) und eine 12-wöchige Erhaltungsphase (stabile Dosierung) umfasste. Die Patienten wurden in der Titrationsphase in Schritten von 2,5 mg/kg/Tag im Abstand von 2 Tagen auf die Zieldosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex[®] oder entsprechendes Volumen Placebo titriert bzw. auf die Zieldosis 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] oder entsprechendes Volumen Placebo titriert. Dieses Titrationsschema wurde durch die EMA in der Fachinformation vereinfacht und verkürzt, indem eine Startdosis von 5 mg/kg/Tag und ein weiterer Schritt von 5 mg/kg/Tag im Abstand von einer Woche zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag empfohlen wird. Die EMA begründet dies damit, dass die Cannabidiol-Plasmaspiegel vergleichbar sind und die Routineanwendung (insbesondere Vermeidung von Dosierungsfehlern) erleichtert wird [26]. Daher deckt das Titrationsschema der klinischen Studien (insbesondere für die Dosis 10 mg/kg/Tag) die Angaben in der Fachinformation adäquat ab. Die per Fachinformation mögliche Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag ist durch die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien mit Hochtitration auf diese Zieldosis ebenfalls abgebildet.

Populationen

Die Studienpopulationen der Studien GWEP1424 (GWPCARE2) und GWEP1332B (GWPCARE1) umfassen therapieresistente Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit dem DS in einem Alter von 2-18 Jahren.

Für dieses Nutzendossier wurden zwei Patientenpopulationen ausgewertet. In beiden Populationen bestand die Verum-Gruppe nur aus Patienten, die entsprechend der Zulassung Epidyolex[®] als Zusatztherapie zusammen mit Clobazam erhalten haben.

In-Label Population

In der In-Label Population werden alle Patienten betrachtet, deren Therapie zu Baseline und während der gesamten Studie neben anderen Medikamenten immer Clobazam enthielt. Hier werden Patienten, die Epidyolex[®] entsprechend der Zulassung erhalten haben, mit Patienten der Placebo-Gruppe verglichen, deren Therapie auch immer Clobazam enthielt (siehe Abbildung 4-2).

ASM-Population

Als zVT wurde vom G-BA eine PIAT bestimmt, die aus verschiedenen Wirkstoffen in Einzel- oder Kombinationstherapie ohne Festlegung auf ein bestimmtes Medikament bestehen kann. In der ASM-Population werden daher alle Patienten der Placebo-Gruppe ohne Einschränkung auf Clobazam mit den Patienten verglichen, die Epidyolex[®] gemäß Zulassung erhalten haben (siehe Abbildung 4-2).

Im Folgenden sind die Analysepopulationen der beiden RCT definiert, die in Abschnitt 4.3.1.1.5 als relevanten Studien für die Nutzenbewertung identifiziert wurden.

In-Label Population – Safety-Analyseset

Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Patienten, die in den Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Prüfpräparat-Dosis erhalten hatten. Die Daten der Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie erhielten, analysiert. Nur Patienten, bei denen bestätigt wurde, dass sie kein Prüfpräparat einnahmen, wurden von der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen. Es werden nur die Patienten ausgewertet, die entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet zu Baseline und während der Studie Clobazam als Teil Ihrer anfallssuppressiven Therapie erhalten haben.

In-Label Population – ITT-Analyseset

Das ITT-Analyseset umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden, und im Rahmen der Studie ein Prüfpräparat erhalten haben, und für die post-Baseline Wirksamkeitsdaten vorlagen. Die Patientendaten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe, in die sie randomisiert wurden, analysiert. Die ITT-Analysegruppe war die primäre Analysegruppe für alle Wirksamkeitsendpunkte. Es werden nur die Patienten ausgewertet, die entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet zu Baseline und während der Studie Clobazam als Teil Ihrer anfallssuppressiven Therapie erhalten haben.

ASM-Population – Safety-Analyseset

Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Patienten, die in die Behandlung randomisiert wurden und mindestens eine Prüfpräparat-Dosis erhalten hatten. Die Daten der Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie erhielten, analysiert. Nur Patienten, bei denen bestätigt wurde, dass sie kein Prüfpräparat einnahmen, wurden von der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen. Im Epidyolex[®]-Studienarm werden nur die Patienten ausgewertet, die neben der PIAT entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Epidyolex[®] zu Baseline und während der Studie Clobazam als anfallssuppressive Therapie erhalten haben. Im PIAT +

Placebo-Studienarm wurden alle Patienten des Safety-Analysesets ohne weitere Einschränkung analysiert.

ASM-Population – ITT-Analyseset

Das ITT-Analyseset umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden und im Rahmen der Studie ein Prüfpräparat erhalten haben und für die post-Baseline Wirksamkeitsdaten vorlagen. Die Patientendaten wurden entsprechend der Behandlungsgruppe, in die sie randomisiert wurden, analysiert. Die ITT-Analysegruppe war die primäre Analysegruppe für alle Wirksamkeitsendpunkte. Im Epidyolex[®]-Studienarm werden nur die Patienten ausgewertet, die neben der PIAT entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Epidyolex[®] zu Baseline und während der Studie Clobazam als anfallssuppressive Therapie erhalten haben. Im PIAT + Placebo-Studienarm wurden alle Patienten des ITT-Analyseset ohne weitere Einschränkung analysiert.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B erhoben und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Alter in Jahren (Median, Minimum, Maximum; Anzahl und prozentualer Anteil nach Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre, 13 bis 18 Jahre))
- Geschlecht (Anzahl und prozentualer Anteil weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl und prozentualer Anteil weiß/kaukasisch, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, amerikanische(r) oder alaskische(r) Ureinwohner(in), andere)
- Land (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten in Australien, Israel, Niederlande, Polen, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika [USA])
- Region (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten in den USA und Rest der Welt)
- Körpergröße in cm (Median, Minimum, Maximum)
- Gewicht in kg (Median, Minimum, Maximum)
- Body-Mass-Index in kg/m² (Median, Minimum, Maximum)

Die folgenden krankheitsspezifischen Charakteristika zu Studienbeginn wurden in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B erhoben und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Krampfanfallstypen während der 28-tägigen Baseline-Phase (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten mit Krampfanfällen folgender Typen: Tonisch, klonisch,

tonisch-klonisch, atonisch, myoklonisch, fokal (früher partiell) (zählbar), fokal (andere), Absence, konvulsiver Status, nicht-konvulsiver Status)

- Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente, die der Patient nicht länger einnimmt (kontinuierlich, kategorisch)
- Anzahl der anfallssuppressiven Medikamente, welche der Patient begleitend einnimmt (kontinuierlich, kategorisch)
- Prozentualer Anteil an Patienten, die begleitend entweder Clobazam, Valproat, Topiramamat, Stiripentol oder ein anderes anfallssuppressives Medikament einnehmen
- Prozentualer Anteil an Patienten, die entweder Clobazam, Valproat, Topiramamat, Stiripentol oder ein anderes anfallssuppressiven Medikament nicht länger einnehmen

Zudem wurden Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern gemacht (siehe dazu auch Anhang 4-E).

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [20]. Dabei soll sich der Nutzen einer Maßnahme auf den Patienten beziehen und die patientenrelevanten Endpunkte beeinflussen. Hierbei wird in diesem Zusammenhang patientenrelevant verstanden als „wie [sich] ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [20].

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

Mortalität

- Todesfälle wurden im Rahmen der SUE 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-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition [Vineland-II])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels QOLCE)

Verträglichkeit

- Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse
 - TEAE
 - TEAE differenziert nach Schweregrad
 - Schwerwiegende TEAE
 - Fatale TEAE
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI, Adverse events of special interest)
- TEAE getrennt nach SOK und PT

Patientenrelevanz der Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Mortalität ist unmittelbar patientenrelevant [20].

Mortalität

Patientenrelevanz

Grundsätzlich ist das DS lebensbedrohlich, da das Risiko eines vorzeitigen Todes schätzungsweise zwischen 3,7 % bis zu 20,8 % liegt [27-31]. Als Haupttodesursachen sind der plötzliche unerwartete Tod durch Epilepsie (SUDEP, Sudden unexpected death in epilepsy) (15–61 %) und Fälle von Status epilepticus (23–42 %) zu benennen [27-29, 32, 33]. Insbesondere das Risiko eines SUDEP ist bei DS-Patienten 15-fach höher als bei anderen Epilepsien [28]. Dementsprechend hoch ist die Belastung für die Familien und Eltern, die durch die permanente Befürchtung eines vorzeitigen Versterbens des Patienten durch SUDEP hervorgerufen wird [34].

Bei Patienten mit refraktärer Epilepsie ist eine hohe Anfallshäufigkeit ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für einen frühen Tod [35], wobei anhaltende Anfälle stark mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind [36]. Die standardisierte Sterblichkeitsrate ist bei

Epilepsie-Patienten, deren Anfälle unter der Behandlung nicht vollständig abklingen, und bei Patienten mit konvulsiven Anfällen besonders hoch [37]. Daher besteht die wirksamste Präventionsstrategie für Todesfälle im Zusammenhang mit Epilepsie und insbesondere SUDEP darin, die Anfallshäufigkeit zu verringern [38, 39].

Operationalisierung

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge erhoben. Die unerwünschten Ereignisse wurden als TEAE erfasst, also als unerwünschten Ereignisse, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In den Studien traten keine unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge auf, sodass auf eine Darstellung des Endpunktes „Mortalität“ verzichtet wird.

Validierung

Unerwünschte Ereignisse, welche Todesfälle mit betrachten, wurden in der Studie entsprechend der Good Clinical Practice (GCP) -Verordnung und international gültiger Standards erfasst. Die Auswertungen erfolgten in beiden Studien nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.0 (GWEP1332B) bzw. Version 17.1 (GWEP1424) und unterliegen keiner subjektiven Interpretation. Damit ist die Erhebung als insgesamt valide einzustufen.

Morbidität: Epileptische Krampfanfälle

Patientenrelevanz

Patienten mit DS leiden an einigen der schwersten Krampfanfallssubtypen, die mit einem hohen Risiko für Status epilepticus (ein Zustand anhaltender Krampfanfälle, der medizinische Notfallversorgung erfordert) und SUDEP verbunden sind [40]. Die Krampfanfälle treten typischerweise plötzlich und nicht vorhersehbar auf, oft mit Verlust des Bewusstseins für die Dauer des Krampfanfalls. Die Häufigkeit und die Schwere der Krampfanfälle kennzeichnet die Morbidität der Erkrankung; eine Verbesserung bezüglich der Häufigkeit und der Schwere der Krampfanfälle ist daher ein herausragendes Therapieziel beim DS. Dabei korreliert die Häufigkeit und Schwere der Anfälle direkt mit dem Mortalitätsrisiko (SUDEP) [38, 39]. Der G-BA hat im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26.06.2017 bestätigt, dass „Anfallshäufigkeit, Anfallstyp und Schweregrad“ ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in der vorliegenden Indikation ist [19]. In der Nutzenbewertung des G-BA vom 15.01.2021 sind die genannten Operationalisierungen für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ als patientenrelevant bewertet worden [41].

Operationalisierung

Die Häufigkeit und die Art von Krampfanfällen im Verlauf der Behandlung wurden basierend auf unterschiedlichen Operationalisierungen analysiert, um die unterschiedlichen Ausprägungen der Krampfanfälle zu erfassen. Dies umfasst die folgenden Endpunkte:

- Veränderung der Häufigkeit von Krampfanfällen (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv)

- Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle
- Anzahl der Patienten mit konvulsiven und nicht-konvulsiven „Status epilepticus“-Anfällen im Behandlungszeitraum (Status epilepticus ist definiert als konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle, welche länger als 30 Minuten andauern)

Die Krampfanfälle wurden täglich vom Patienten oder seinem Betreuer per Telefontagebuch (interactive voice response system, IVRS) erfasst und klassifiziert. Zu den Studienvisiten 1 und 2 für die Studie GWEP1424 oder zu Visite 1 für die Studie 1332B erfolgten Trainings zu IVRS.

Nach der Screening-Untersuchung übermittelten die Prüfarzte die Krampfanfallsbeschreibungen der Patienten (für alle aktuellen Krampfanfälle) und die DS-Diagnose direkt an das Epilepsie-Studienkonsortium (ESC), um die Krampfanfallsarten zu überprüfen und die Krampfanfallsklassifizierung zu bestätigen (zur Gewährleistung der Konsistenz an allen Standorten). Dem Prüfarzt wurde die Bestätigung direkt vom ESC zur Verfügung gestellt. Im IVRS-Tagebuch sollten die Patienten täglich die Art und Anzahl der Krampfanfälle (atonisch, tonisch, klonisch, tonisch-klonisch, zählbar fokale Krampfanfälle, andere fokale Krampfanfälle, myoklonisch und Absencen) benennen, die vorkamen. Ebenso wurde abgefragt, ob konvulsive oder nicht-konvulsive Krampfanfälle mit einer Dauer von mehr als 30 Minuten aufgetreten waren. Ein Review des Tagebuchs erfolgte durch den Prüfarzt bei den Studienvisiten 2, 3, 4, 6 und 8, bzw. 9.

Die Krampfanfälle wurden folgenden Typen zugeordnet: tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch, myoklonisch, zählbar fokal, andere fokal, Absencen. Konvulsive Krampfanfälle sind alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Krampfanfälle, nicht-konvulsive Krampfanfälle sind alle myoklonischen, zählbar fokalen Krampfanfälle, anderen fokalen Krampfanfälle sowie Absencen. Gesamt-Krampfanfälle sind definiert als konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Ebenso wurde abgefragt, ob konvulsive Anfälle oder nicht-konvulsive Anfälle mit einer Dauer von mehr als 30 Minuten aufgetreten sind. Die Dokumentation über die Krampfanfallstypen, die Dauer und die Häufigkeit mit dem IVRS erfolgte täglich.

Es wird die Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit (jeweils gesamt, konvulsiv und nicht konvulsiv) der Behandlungsphase gegenüber Baseline dargestellt und gegenüber PIAT + Placebo verglichen. Die Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit (gesamt, konvulsiv und nicht-konvulsiv) gegenüber Baseline basiert auf den durchschnittlichen Anfällen pro 28 Tagen. Zur Bewertung der klinischen Relevanz wird eine Responderanalyse mit einer Betrachtung der Reduktion der Anfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% sowie Anstieg der Anfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) $> 0\%$ gegenüber Baseline dargestellt und ein Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert. Weiterhin wird eine Analyse zur längsten Anzahl an konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle während der Behandlungsphase dargestellt. Zum Endpunkt „Status epilepticus“ wird die Anzahl der

Patienten mit konvulsiven und nicht-konvulsiven „Status epilepticus“-Anfällen während der Behandlungsphase dargestellt und gegenüber PIAT + Placebo verglichen.

Validierung

Zur Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien hat die EMA eine Leitlinie veröffentlicht. In dieser Leitlinie wird beschrieben, wie die Wirksamkeit eines anfallssuppressiven Medikaments erhoben werden soll. Bei einer Add-on-Therapie sollte der Zeitraum, in dem die Krampfanfallshäufigkeit gemessen wird, im Voraus festgelegt werden (z. B. die Anzahl der Krampfanfälle alle 4 Wochen) [9]. Dies ist in den vorliegenden Studien GWEP1424 und GWEP1332B der Fall, da bei der Betrachtung der Veränderung der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) gegenüber Baseline der Durchschnitt pro 28 Tage herangezogen wurde. Des Weiteren soll die Verteilung des Ansprechens betrachtet werden (d. h. $> 0\%$ Verschlechterung, $\leq -25\%$ - 0% keine Veränderung; $> 0\%$ bis $< +25\%$, $\geq 25\%$ - 50% Verbesserung, $\geq 50\%$ - $< 75\%$ Verbesserung, $> 75\%$ Verbesserung) [9]. Dies wird in den Studien GWEP1332B und GWEP1424 anhand der Responderanalysen abgebildet (Verbesserung mit Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, = 100% und Verschlechterung mit Anstieg um $> 0\%$).

Zudem wurde die Anzahl der Patienten mit „Status epilepticus“ betrachtet. Ein „Status epilepticus“ beschreibt einen anhaltenden epileptischen Anfallszustand, der länger andauert als ein gewöhnlicher epileptischer Anfall. Status epilepticus Episoden sind sehr belastende Ereignisse, die zu neuronalen Schäden führen und deren Komplikationen lebensbedrohlich sein können [42]. Innerhalb von klinischen Studien gilt ein konvulsiver Anfall mit einer Dauer ≥ 30 min als Status epilepticus, da innerhalb der Studien das Auftreten bzw. die Verhinderung derjenigen tatsächlichen Anfälle, die zu potenziellen Langzeitschäden führen können, von Interesse ist [43]. Insgesamt ist ein Status epilepticus ein lebensbedrohlicher Zustand.

Der G-BA hat die Validität des Endpunktes in der ersten Nutzenbewertung vom 15.01.2021 zu Epidyolex[®] mit den beschriebenen Operationalisierungen in der Indikation DS bestätigt [41].

Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung oder Veränderung der Krampfanfallsdauer (mittels CGIC)

Patientenrelevanz

Bei DS handelt es sich um eine Epilepsieform, welche bereits im Kindesalter auftritt und erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hat. In den Studien GWEP1424 und GWEP1332B wurde der CGIC verwendet, um eine patientenberichtete Einschätzung zur Veränderung des Gesundheitszustandes zu erhalten. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerFO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.01.2021 bestätigt [41]. Für die betrachtete Patientenpopulation von Kindern mit schweren

Behinderungen stellt die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar.

Operationalisierung

Die Betreuungsperson schätzte die globale Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline auf einer 7-stufigen Likert-Skala ein (von 1 = „sehr stark verbessert“ bis 7 = „sehr stark verschlechtert“; 4 = „unverändert“). Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung wurde an den Visiten 2, 4, 6 und 8 erhoben. Der 7-stufigen Likert-Skala wurde bei Visite 2 (d. h. vor Beginn der Behandlung) als spätere Gedächtnisstütze verwendet. Dieser wurde bei der späteren Beurteilung herangezogen.

Im Dossier wird eine Analyse der Veränderung des CGIC im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline für den Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf einer ordinalen logistischen Regression präsentiert. Zudem wird eine Responderanalyse zur Verbesserung (Kategorie 1,2 und Kategorie 1-3) sowie eine Responderanalyse zur Verschlechterung (Kategorie 5-7) des CGIC im Vergleich zu Baseline für den Vergleich von Epidyolex® (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo dargestellt.

Validierung

Bei dem CGIC handelt es sich um eine anerkannte 7-stufigen Likert-Skala, welcher bei Kinderindikationen eingesetzt wird, um eine von Betreuern berichtete Einschätzung zur Veränderung des Gesundheitszustandes zu erhalten. Zudem wird dieses Messinstrument regelhaft in Studien zur Behandlung von epileptischen Krampfanfällen herangezogen [44, 45]. In der vorherigen Nutzenbewertung zu Epidyolex® wurde der CGIC vom G-BA in der Indikation DS als patientenrelevante Endpunkte akzeptiert [41]. Darüber hinaus hält der G-BA eine Fremdeinschätzung mittels CGIC durch die Betreuungsperson für valide, da DS-Patienten ab zwei Jahren betroffen sind und diese Erkrankung mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht, die die Selbsteinschätzung durch die Patienten behindert [41].

Morbidität: Schlafstörungen (mittels NRS)

Patientenrelevanz

Bei 75 % der Patienten mit DS wird eine Beeinträchtigung des Schlafs durch nächtliches Erwachen oder übermäßiger Tagesschläfrigkeit beobachtet [46]. Schlafentzug und/oder Schlafstörungen beeinträchtigen die neurophysiologischen und neurochemischen Mechanismen, die für den Gedächtnis-Lern-Prozess wichtig sind. Natürlicher Schlaf kann das Auftreten generalisierter Krampfanfälle oder epileptiformer Entladungen begünstigen, während Schlafentzug das Auftreten von EEG-Anomalien bei fokaler Epilepsie verstärken kann [47]. Ebenso sind postiktale Schläfrigkeit und Verwirrtheit bei Kindern mit DS sehr häufig, wenn eine hartnäckige Epilepsie vorliegt [47]. Eine Verbesserung des Schlafs ist bei Patienten mit DS ein wichtiges Therapieziel, um die Krankheitslast zu reduzieren. In der Nutzenbewertung vom 15.01.2021 zu Epidyolex® in der Indikation DS hat der G-BA die Erhebung der Schlafstörungen als patientenrelevanten Endpunkt bewertet [41].

Operationalisierung

Die Erhebung der Schlafstörung erfolgte mit Hilfe einer NRS. Dabei wird der Schlaf von 0 (= extrem gut geschlafen) bis 10 (= überhaupt nicht schlaffähig) bewertet. Die Erhebung der NRS erfolgte an den Visiten 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8 (Ende der Behandlung). Die Betreuungsperson des Patienten wurde zur Einschätzung der Schlafstörungen gefragt:

„Auf einer Skala von 0 bis 10, geben Sie bitte die Zahl an, die die Schlafstörung Ihres Kindes in der letzten Woche am besten beschreibt“

Die Auswertung der Veränderung der Schlafstörungen von Baseline bis zum Ende des Studienzeitraums erfolgte über die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenz (SMD) und Hedges' g, mit Angabe des 95 %- KI.

Zusätzlich wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz entsprechend der Anforderung im IQWiG Methodenpapier 6.1 eine Responderanalyse zum Ende des Studienzeitraums mit dem Responsekriterium Verbesserung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (entspricht $\geq 1,65$ Punkte) durchgeführt [48].

Validierung

Die Verwendung einer NRS ist ein etabliertes Instrument. Der G-BA hat die Validität von numerischen Bewertungsskalen in verschiedenen Indikationen bestätigt [49, 50]. Zur Erhebung von Schlafstörung wird die NRS herangezogen [51-53]. Die Erhebung der Schlafstörung mit Hilfe der NRS erfolgte durch die Betreuungspersonen der Patienten, da wie beim CGIC dargestellt, davon ausgegangen werden konnte, dass nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten die Patientenversion des Fragebogens ausfüllen könnte. Darüber hinaus wird als Vorsichtsmaßnahme bei nächtlichen Krampfanfällen empfohlen, dass Eltern/Betreuer im selben Raum mit dem am DS leidenden Kind schlafen, damit sie einen Krampfanfall wahrnehmen. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass Eltern/Betreuer eine Veränderung von Schlafstörungen beurteilen können [46] Insgesamt ist die Erhebung der Schlafstörungen durch eine NRS eine adäquate und valide Methode, um die Wirkung von Epidyolex[®] auf den Schlaf der Patienten zu untersuchen.

Morbidität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)

Patientenrelevanz

Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die beim Dravet-Syndrom relevant sind. Damit bildet das Instrument wesentliche Aspekte der Morbidität ab. Die Vineland-II-Skala ist auch für pädiatrische Patienten mit Epilepsie etabliert und zeichnet sich aus durch eine gute Reliabilität (z.B. Test-Retest-, Interrater-Reliabilität), interne Konsistenz, Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität [54-58]. Der G-BA bestätigt die Patientenrelevanz dieses Endpunktes in der Nutzenbewertung vom 15.01.2021 zu Epidyolex[®] in der Indikation DS [41].

Operationalisierung

Der Vineland-II-Fragebogen ist ein individuell angewandtes Instrument zur Bewertung adaptiver Verhaltensweisen.

Die Erhebung des Vineland-II-Fragebogens erfolgte bei den Visiten 2 (Tag 1), 3, 4, 6 und 8 (Ende der Behandlung). Der Vineland-II-Fragebogen besteht aus 4 Bereichen für adaptives Verhalten und einem Bereich für maladaptives Verhalten.

Aufgrund einer Rücklaufquote von unter 70 % wird auf eine Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt verzichtet (Rücklaufquote siehe Modul 5) [59, 60]. Die Ergebnisse dieses Endpunktes basierend auf der In-Label Population können im Modul 4A aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex[®] im Jahr 2021 eingesehen werden [61].

Validierung

Bei dem Vineland-II-Fragebogen handelt es sich um ein standardisiertes, sehr umfangreiches, aufwendiges und etabliertes Instrument zur Bewertung der Gesamtleistung der adaptiven Funktionalität [55, 56, 58]. Daher handelt es sich um ein valides Messinstrument. Dieser Fragebogen wird regelhaft bei Patienten, vor allem Kindern, mit Epilepsie eingesetzt [55-58]. In der Nutzenbewertung vom 15.01.2021 zu Epidyolex[®] in der Indikation DS bestätigt der G-BA die Patientenrelevanz des Vineland-II-Fragebogens. Darüber hinaus hat der G-BA die Fremdeinschätzung des altersabhängigen, adäquaten, adaptiven Verhaltens durch die betreuende Person aufgrund der Krankheitssymptomatik von DS akzeptiert. Zudem ist aus Sicht des G-BA davon auszugehen, dass die Betreuung der Patientin / des Patienten täglich erfolgt und somit eine Einschätzung ihrer / seiner Funktionalität ermöglicht [41].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy [QOLCE])

Patientenrelevanz

DS ist durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet, wobei die Patienten durch eine Pharmakoresistenz charakterisiert werden können. Die bestehende hohe Anfallsfrequenz schränkt die Lebensqualität stark ein. Die Items des Fragebogens QOLCE bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie ab. Um die Lebensqualität der Patienten mit DS während der Studien GWEP1424 und GWEP1332B zu untersuchen, wurde der „Quality of Life in Childhood Epilepsy“ (QOLCE) Fragebogen verwendet. Der G-BA bestätigt die Patientenrelevanz des QOLCE-Fragebogens in der Nutzenbewertung vom 15.01.2021 zu Epidyolex[®] in der Indikation DS [41].

Operationalisierung

Der Fragebogen QOLCE wurde eigens zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie entwickelt und validiert. Der Fragebogen besteht aus 76 Items in 7 QoL Skalen (körperliche Funktion, soziale Funktion, emotionales Wohlbefinden, Kognition, Verhalten, allgemeine Gesundheit und allgemeine Lebensqualität)

mit insgesamt 16 Subskalen. Der QOLCE wurde von den Eltern oder Betreuern bei den Visiten 2 (Tag 1) und 8 (Ende der Behandlung) ausgefüllt.

Alle Items des Fragebogens werden entweder auf einer kategorialen 5-Punkte- oder 6-Punkte-Skala bewertet.

Aufgrund einer Rücklaufquote von unter 70 % wird auf eine Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt verzichtet (Rücklaufquote siehe Modul 5) [59, 60]. Die Ergebnisse dieses Endpunktes basierend auf der In-Label Population können im Modul 4A aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex® im Jahr 2021 eingesehen werden [61].

Validierung

Beim QOLCE-Fragebogen handelt es sich um ein etabliertes Instrument zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Epilepsie. Es zeigt sich, dass der QOLCE eine gute Reliabilität bei der internen Konsistenz zeigt, sowie eine hohe Korrelation bei der Test-Retest-Reliabilität [62]. Bei DS handelt es sich um eine schwere Form der Epilepsie, dadurch liegt ein enges Patienten-Betreuer-Verhältnis vor, weshalb der G-BA in der Nutzenbewertung zu Epidyolex® in der Indikation DS die Fremdbeurteilung der Lebensqualität als nachvollziehbar und adäquat anerkannt hat [41]. Der QOLCE-Fragebogen wurde zunächst mit 91 Items in Australien validiert [63]. Anschließend wurde dieser Fragebogen in einer methodisch vergleichbaren Validierungsstudie in eine amerikanische Version mit 76 Items und Veränderungen der Subskalen Angst, Interaktionen und Verhalten übersetzt [64]. Da sich die Mehrheit der Studienzentren beider Studien (GWEP1424 und GWEP1332) in den USA befanden, wurde der Fragebogen mit 76 Items eingesetzt.

Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.01.2021 bestätigt [62].

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität [65]. Somit können UE patientenrelevante Endpunkte darstellen.

Operationalisierung

Alle gemeldeten UE wurden nach SOK und PT unter Verwendung der Version 17.0 (Studie GWEP1332B) oder 17.1 (Studie GWEP1424) von MedDRA klassifiziert.

Ein TEAE war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das während oder nach der ersten Dosis des Prüfpräparats begann. Alle unerwünschten Ereignisse wurden erhoben. Die Erhebung enthielt den Tag des Beginns und des Endes des unerwünschten Ereignisses, ein Kennzeichen für den Beginn der Behandlung und begrenzte demografische Informationen über den Patienten (Alter, Geschlecht, Rasse und Gewicht beim Screening). Vor der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Ereignisse von besonderem Interesse wurden gesondert aufgeführt. Ein schweres unerwünschtes Ereignis war nicht gleichbedeutend mit einem SUE (Definition siehe Tabelle 4-74). Ein unerwünschtes Ereignis, das zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führte, wurde als solches betrachtet, wenn die mit der Studienmedikation ergriffene Maßnahme auf dem Case Report Form (CRF) als "Absetzen der Studienmedikation" vermerkt wurde. Ein unerwünschtes Ereignis galt als tödlich, wenn der Ausgang auf dem CRF als "Patient verstorben" vermerkt war.

Wenn ein unerwünschtes Ereignis ein unvollständiges Anfangsdatum hatte und es anhand des unvollständigen Datums (oder des Abbruchdatums) unklar war, ob das unerwünschte Ereignis vor oder nach der ersten Dosis des Prüfpräparats begonnen hat, wurde das unerwünschte Ereignis als behandlungsbedingt eingestuft. Wenn das Datum des Beginns des unerwünschten Ereignis mit dem Datum der ersten Prüfpräparat-Dosis übereinstimmte und die plausible Beziehung zur Studienmedikation auf dem CRF als "Vor der Studienmedikation" gekennzeichnet war, wurde das unerwünschte Ereignis nicht als behandlungsbedingt angesehen. Ein unerwünschtes Ereignis galt als behandlungsbedingt, wenn die Plausibilitätsbeziehung zur Studienmedikation auf dem CRF mit "ja" vermerkt war. Fehlten die Angaben zur Plausibilitätsbeziehung zur Studienmedikation, galt das unerwünschte Ereignis als behandlungsbedingt.

Die Zusammenfassungen der TEAE (Gesamtraten, TEAE mit Inzidenz $\geq 10\%$, schwere und schwerwiegende TEAE mit Inzidenz $\geq 5\%$, Therapieabbruch aufgrund von TEAE, AESI) werden nach Behandlungsgruppe sowie, wenn gemäß dieser Vorlage definiert, getrennt nach SOK und PT dargestellt und ein Vergleich der Ereignisraten unter Epidyolex[®] (10 oder 20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo präsentiert. Für die Zusammenfassung der TEAE nach maximalem Schweregrad wurde für jeden Patienten der höchste Schweregrad, der nach PT, SOK und insgesamt erfasst wurde, verwendet. Fehlte der Schweregrad, wurde der schlimmste Fall (schwer) angenommen. Die dargestellten Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalyse, die in jedem der Zeiträume einen Besuch oder einen Nachuntersuchungsanruf hatten.

Validierung

UE wurden in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet und sind damit als validiert zu bewerten.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die durchgeführten statistischen Analysen entsprachen, wenn nicht anders angegeben, der Beschreibung im SAP vom 15. September 2019 (GWEP1424) bzw. 11. November 2016 (GWEP1332B) und erfolgten mit SAS-Version 9.1.3 oder höher und SPSS-Version 28. Die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse werden grundsätzlich durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Für alle Endpunkte der Domänen Morbidität wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch der bei der Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor Altersgruppe, bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn, in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Die statistischen Analysen zu den Endpunkten der Morbidität basieren auf der In-Label Population und der ASM-Population (basierend auf ITT). Für die Verträglichkeitsendpunkte wurde dieselbe Methodik verwendet – aufgrund von geringen Ereignisraten wurde auf die Stratifizierung verzichtet. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte basieren auf dem jeweiligen Sicherheits-Analyse-Set der In-Label bzw. ASM-Population.

Für jeden Endpunkt, einschließlich des primären Endpunkts wurden für die Studie GWEP1424 zwei Vergleiche mit der gepoolten PIAT + Placebo-Gruppe (20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] und 10 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo) durchgeführt. Für die Studie GWEP1332B wurde ein Vergleich zwischen 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo durchgeführt.

Analyse metrischer Daten

Für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ wurden Analysen zur Veränderung der Häufigkeit der Gesamtkrampfanfälle, der konvulsiven Krampfanfälle und der nicht-konvulsiven Krampfanfälle durchgeführt. Die primäre Analyse der Krampfanfallshäufigkeiten erfolgte mittels negativer binomialer Regression basierend auf die Summe der Krampfanfälle während des Behandlungszeitraums. Dieses Modell wird verwendet, da mit dem negativ-binomial Modell eine optimale Anpassung an die Daten ermöglicht wird. Zudem kann die exakte Krampfanfallszahl in der Behandlungsperiode zusammen mit der Anzahl an Tagen mit Daten und als Offset im Modell geschätzt werden, ohne die Krampfanfallszahl vor der Analyse in eine Häufigkeit transformieren zu müssen. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte, wie im SAP beschrieben, eine Analyse mittels nicht parametrischem Rangsummentest (Wilcoxon-Rangsummentest). Für die Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit (gesamt, konvulsiv, nicht konvulsiv) werden Responderanalysen mit den Kriterien einer Reduktion von $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und $= 100\%$ sowie einem Anstieg um $> 0\%$ dargestellt (siehe Analyse binärer Endpunkte).

Zur Bewertung der klinischen Relevanz erfolgte die Analyse des Endpunktes Schlafstörungen (Veränderung gegenüber Baseline) post-hoc mittels Hedges' g basierend auf einer standardisierten Mittelwertsdifferenz und mittels Responderanalyse entsprechend dem IQWiG Methodenpapier 7.0 mit einem Responsekriterium von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite [48]. Die Analyse des Endpunkts CGIC erfolgte ebenfalls mittels Responderanalysen (Verbesserung und

Verschlechterung; siehe auch Analyse binärer Daten) sowie per SAP basierend auf einer ordinalen logistischen Regression.

Analyse binärer Daten

Zum Vergleich binärer Daten wurden die relativen Effektmaße Relatives Risiko (RR) und/oder Odds Ratio (OR) und/oder Risikodifferenz (RD) mit zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. Es erfolgte, wenn nicht anders angegeben, eine Adjustierung nach dem bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktor Altersgruppe. Für die Berechnung der RD wurde grundsätzlich keine Stratifizierung im Modell berücksichtigt.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Alle Verträglichkeitsdaten wurden basierend auf dem Sicherheits-Analyseset der In-Label und ASM-Population unter Verwendung geeigneter Statistiken zusammengefasst. Die Analyse der Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Endpunkte zum Vergleich der Behandlungsarme erfolgte mit dem relativen Effektmaß RR (siehe auch Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach dem bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktor Altersgruppe erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Die Berechnung der Effektschätzer in den Subgruppenkategorien und Interaktionstests wurden in SAS[®] durchgeführt und die p-Werte wurden mittels eines Breslow-Day-Tests auf Interaktion des Behandlungseffekts berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In Fällen, in denen mehr als eine Studie vorlag, wurde geprüft, ob die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar waren.

Waren die Studien ähnlich genug, wurden Meta-Analysen der Daten mit der Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie bzw. Teilpopulation als festem Effekt durchgeführt. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian and Laird berechnet. Da weniger als 5 Studien vorlagen, wurde auf den Einsatz der Hartung-Knapp-Methode zur Adjustierung der Teststatistiken und Konfidenzintervalle verzichtet. Für kontinuierliche Variablen wurde das negativ-binomial Modell und die SMD

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

nach Hedge's g verwendet. Für binäre Variablen wurde die RR verwendet. Für kategoriale Auswertungen wurde die OR verwendet.

Die Heterogenität wurde mit Hilfe von I^2 und Cochran's Q bewertet und der p -Wert zum Signifikanz-Niveau 0,05 interpretiert. Entsprechend wurden Meta-Analysen mit Heterogenitäts- p -Wert $>0,05$ für die weitere Analyse als verwendbar betrachtet. Heterogenitäts- p -Werte $\leq 0,05$ wurden hingegen als Hinweis auf Heterogenität eingestuft, womit die Validität der entsprechenden Meta-Analysen nicht mehr gegeben war.

Die Berechnung erfolgte mit dem Programm R (Version 4.3.1) [66] unter Verwendung des Pakets „meta“ Version 6.5-0 [67].

Meta-Analysen wurden für alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte für die Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppen vs. PIAT + Placebo-Gruppen der Studien GWEP1332B und GWEP1424 durchgeführt. Die Meta-Analysen wurden sowohl für die in-Label als auch für die ASM-Population durchgeführt.

Meta-Analysen wurden für binäre Endpunkte durchgeführt, wenn in mindestens einem Studienarmen 1 Ereignis aufgetreten ist.

Meta-Analysen für unerwünschte Ereignisse werden für die Gesamtraten dargestellt und wenn in mindestens einer Gruppe

- mindestens 10 % der Patienten ein TEAE hatten für „jegliche TEAE“
- mindestens 5 % der Patienten einen TEAE hatten für „schwere TEAE“
- mindestens 5 % der Patienten einen TEAE hatten für „SUE“

Für TEAE, die zum Therapieabbruch führten, werden keine Metaanalysen berechnet, da die Darstellung rein deskriptiv erfolgt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nachfolgend werden die Sensitivitätsanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte der Studien GWEP1424 und GWEP1332B beschrieben. Die jeweilige Operationalisierung ist in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. Für die Sensitivitätsanalysen wurden Subgruppenanalysen nicht in Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführt.

Die Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf den Angaben des jeweiligen SAP der Studien durchgeführt, sofern in Abschnitt 4.3.1.3.1 nicht anders angegeben.

Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle

- Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) – Veränderung zu Baseline: Analyse mit nicht-parametrischen Methoden, Mediane Differenz nach Hodges-Lehman (für Studie GWEP1332B war diese Analyse als primäre Analyse definiert und wurde in Übereinstimmung mit dem SAP der Studie GWEP1424 als Sensitivitätsanalyse präsentiert [siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2])

Endpunkt Morbidität: CGIC

- Analyse zum Ende der Behandlung (End of Treatment) für
 - Veränderung zu Baseline mittels ordinaler logistischer Regression
 - Responderanalysen zur Verbesserung

Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen

- Analyse zum Ende der Behandlung (End of Treatment) für
 - Responderanalysen zur Verbesserung

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für sämtliche primäre Analysen der patientenrelevanten Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wurden Subgruppenanalysen berechnet und entsprechend der Modulvorlage gemäß der Verfahrensordnung des G-BA dargestellt. Die primären Analysen beziehen sich auf die In-Label sowie die ASM-Population jeweils auf Grundlage der ITT-Population für die Wirksamkeitsendpunkte bzw. auf die Sicherheitspopulation für die Verträglichkeitsendpunkte. Zur Verträglichkeit wurden Subgruppenanalysen für alle unerwünschten Ereignisse, unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad, SUE sowie Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses durchgeführt.

Gemäß der Modulvorlage wurden alle Subgruppen gemäß des jeweiligen SAP, als auch gemäß dieser Modulvorlage beschriebenen Kategorien (Geschlecht, Altersgruppe, Land/Region, Krankheitsschwere), wenn nicht bereits per SAP präspezifiziert, berücksichtigt. Ausgenommen von den Subgruppenanalysen wurde das präspezifizierte Merkmal zur Clobazam-Anwendung (Ja/Nein), da die betrachtete In-Label Population alle Patienten mit aktueller Anwendung von Clobazam einschließt. Als Parameter für die Schwere der Erkrankung wurde der Baseline Wert der durchschnittlichen Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage herangezogen.

Damit ergeben sich folgende Subgruppen für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B:

- Altersgruppen (2–5 Jahre, 6–12 Jahre und 13–18 Jahre)

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (USA, Rest der Welt)
- Aktuelle Anwendung von Valproat (Ja, Nein)
- Aktuelle Anwendung von Stiripentol (Ja, Nein)
- Aktuelle Anwendung von Levetiracetam (Ja, Nein); [spezifisch für GWEP1424]
- Aktuelle Anwendung von Topiramat (Ja, Nein); [spezifisch für GWEP1424]
- Mittlere Baseline Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage (\leq beobachtetes Terzil 1, $>$ beobachtetes Terzil 1 bis \leq beobachtetes Terzil 2, $>$ beobachtetes Terzil 2)
- Anzahl der aktuell eingenommenen anfallssuppressiver Medikamente (ASM: < 3 , ≥ 3)
- Anzahl der anfallssuppressiven Medikamente, die nicht mehr eingenommen werden; (ASM: < 4 , ≥ 4)
- Anzahl der aktuell angewendeten anfallssuppressiven Medikamente und Anzahl der anfallssuppressiven Medikamente, die nicht mehr eingenommen werden (ASM: < 8 , ≥ 8) [spezifisch für GWEP1424]
- SCN1A Mutation-Positiv (“Truncation Variant“, „Missense Variant“ und „No known mutation“) [spezifisch für GWEP1332B]

Altersgruppe

Als Trennpunkte wurden gemäß SAP der beiden Studien GWEP1423 und GWEP1332B die Altersstufen 2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre und 13 – 18 Jahre angegeben. Das DS tritt typischerweise zuerst in der Kindheit auf. Bei über 90 % der Fälle tritt der erste Anfall innerhalb des ersten Lebensjahres auf [42]. Die Art und Häufigkeit der Krampfanfälle in Verbindung mit dem DS kann sich intra- unter interindividuell unterscheiden. Bestimmte Anfallstypen (z.B. generalisiert tonisch-klonische Anfälle) können mit steigendem Alter vermehrt auftreten [13]. Daher wurde untersucht, ob das Alter einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Geschlecht

Differenziert wurde in beiden Studien nach den Merkmalen weiblich und männlich. Verschiedene Studien beschreiben, dass die Verteilung auf die Geschlechter beim DS gleich ist [29, 68]. Es wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Region

Als Trennpunkte in den SAP zu den beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B wurden USA und Rest der Welt gewählt. Die Studien GWEP1424 und GWEP1332B wurden hauptsächlich in den USA, sowie in Zentren in Europa durchgeführt. Es können zwischen

Ländern/Regionen der Welt Unterschiede in medizinischen Standards aufgrund der lokalen Verfahren bestehen. Es wurde untersucht, ob die Region einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Aktuelle Einnahme ausgewählter anfallssuppressiver Medikamente

Die betrachteten anfallssuppressiven Medikamente umfassen gemäß der SAP zu den Studien GWEP1424 und GWEP1332B die häufig von DS-Patienten eingenommenen und in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe Valproat, Stiripentol, Levetiracetam und Topiramamat [12, 69], wobei die Einnahme von Levetiracetam und Topiramamat als Subgruppen nur für die Studie GWEP1424 prädefiniert war. Als Trennpunkte wurde die aktuelle Einnahme jeweils mit Ja oder Nein gewählt. Der potenzielle Einfluss der anfallssuppressiven Medikamente auf den Behandlungseffekt wurde untersucht, da es bei Untersuchung von Zusatztherapien zur Behandlung epileptischer Erkrankungen aus verschiedenen Gründen häufig zu Interferenzen zwischen den gleichzeitig verabreichten anfallssuppressiven Medikamenten und dem Prüfpräparat (z. B. pharmakokinetische Wechselwirkungen, pharmakodynamische Wechselwirkungen und additive toxische Wirkungen) kommen kann [9, 10] .

Anzahl vorheriger und aktuell eingenommener anfallssuppressiver Medikamente

Es wurden gemäß SAP der beiden Studien für die aktuell eingenommenen anfallssuppressiven Medikamente die Trennpunkte < 3 , ≥ 3 gewählt und für die Anzahl der anfallssuppressiven Medikamente, die nicht mehr eingenommen werden, die Trennpunkte < 4 , ≥ 4 gewählt, basierend auf Basis des Medians zum Erreichen einer Gleichverteilung der Gruppen. Zudem wurde für die Studie GWEP1424 eine Kombination der beiden Merkmale (vorherige und aktuell eingenommene anfallssuppressive Medikamente) als Subgruppenanalyse mit den Trennpunkten < 8 , ≥ 8 prädefiniert. Das DS ist eine der am schwierigsten zu therapierenden Epilepsieformen, die mit häufigen, refraktären Krampfanfällen einhergeht [18, 70]. Die Krampfanfälle können im Allgemeinen nicht durch die zur Verfügung stehenden anfallssuppressiven Medikamente kontrolliert werden [8, 71]. Im Versuch die Krankheitslast zu reduzieren, wird bei Nicht-Ansprechen auf ein anfallssuppressives Medikament ein weiterer Wirkstoff hinzugefügt und/oder der bestehende abgesetzt, sodass die Patienten in der Regel eine Vielzahl an verschiedenen anfallssuppressiven Medikamenten (-Kombinationen) einnehmen bzw. eingenommen haben – jedoch meist ohne Erfolg hinsichtlich der Anfallskontrolle [8, 71]. Für die Behandlung von therapieresistenten Epilepsien wurde gezeigt, dass mit jedem weiteren hinzugefügten Wirkstoff die Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen auf das nächste anfallssuppressive Medikament sinkt [72]. Daher wurde untersucht, ob die Anzahl der vorherigen und/oder aktuell eingenommenen anfallssuppressiven Medikamente einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Durchschnittliche Baseline-Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage

Das DS ist durch das häufige und multiple Auftreten epileptischer Anfallstypen, darunter tonische, klonische und tonisch-klonische Anfälle, gekennzeichnet, die in den meisten Fällen nur unzureichend auf eine Behandlung mit klassischen anfallssuppressiven Medikamenten ansprechen [72] . Konvulsive Anfälle zeichnen sich durch eine stärkere motorische Aktivität aus und können tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Anfälle umfassen [73].

Gemäß SAP der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B wurde die durchschnittliche Baseline-Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage als Subgruppenanalyse festgelegt. Als Trennpunkte wurden \leq beobachtetes Terzil 1, $>$ beobachtetes Terzil 1 bis \leq beobachtetes Terzil 2, $>$ beobachtetes Terzil 2 gewählt. Es wurde untersucht, ob die durchschnittliche Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

SCN1A Mutation

In mehr als 80 % der DS Fälle liegen Mutationen des SCN1A (sodium voltage gated channel alpha subunit)-Gens als Ursache des DS vor, wobei bereits die Mutation einer Genkopie einen krankhaften Phänotypen hervorrufen kann [74-77]. Es wurde untersucht, ob eine SCN1A-Mutation einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat. Es wurde für die Studie GWEP1332B der Faktor SCN1A-Mutation mit den Trennpunkten „Truncation Variant“, „Missense Variant“ und „No known mutation“ als Subgruppenanalyse prädefiniert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

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

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

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GWEP1332 Teil A (GWPCARE1)	ja	ja	Abgeschlossen	3 Wochen	1. Epidyolex® 5 mg/kg/Tag; 2. Epidyolex® 10 mg/kg/Tag 3. Epidyolex® 20 mg/kg/Tag; 4. PIAT + Placebo
GWEP1332 Teil B (GWPCARE1)	ja	ja	Abgeschlossen	14 Wochen	1. Epidyolex® 20 mg/kg/Tag; 2. PIAT + Placebo
GWEP1424 (GWPCARE2)	ja	ja	Abgeschlossen	14 Wochen	1. Epidyolex® 10 mg/kg/Tag; 2. Epidyolex® 20 mg/kg/Tag; 3. PIAT + Placebo
PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-5 ist der 05.09.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GWEP1332 Teil A	A6: Studiendauer

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

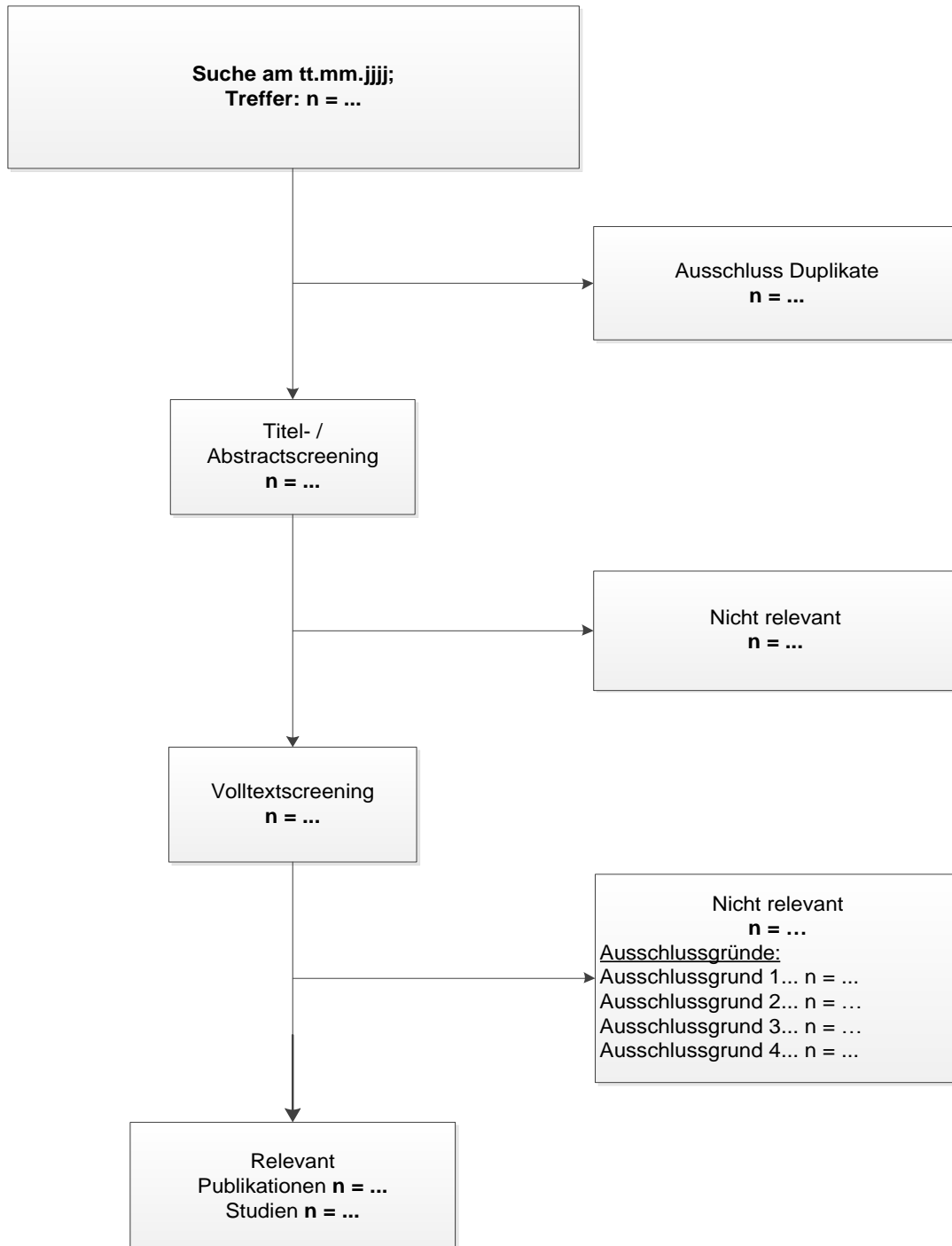


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

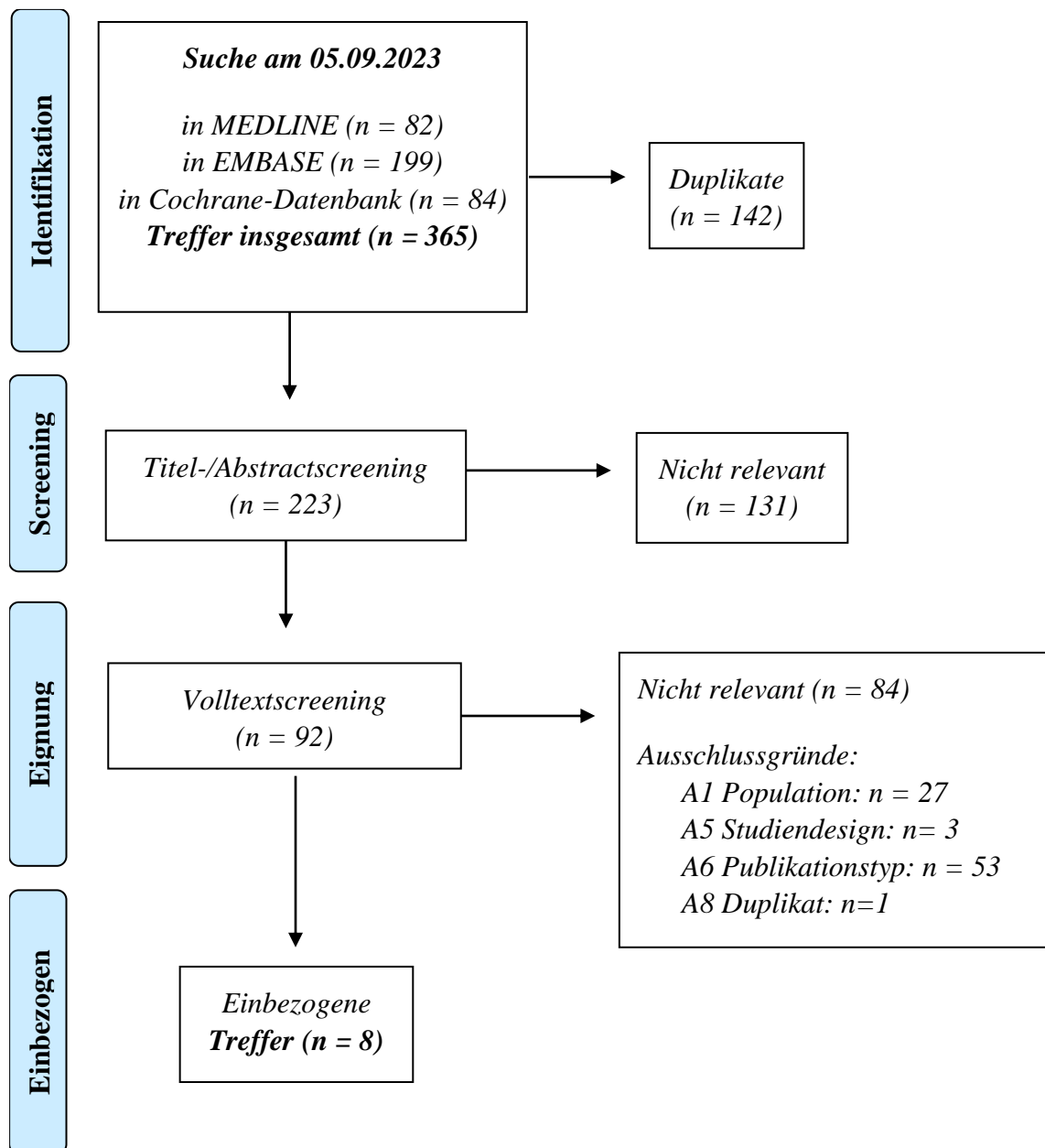


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliographische Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 05.09.2023 in MEDLINE[®], EMBASE und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Suche in MEDLINE und EMBASE wurde der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 angewandt [25]. Zur Suche in der Cochrane-Datenbank wurde der Trials Filter verwendet. Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich der Sprache oder des Zeitraums. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die

bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 365 Zitationen (82 in MEDLINE, 199 in EMBASE und 84 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 142 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand von vordefinierten Kriterien ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 131). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 92), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. 8 Treffer wurde als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um 4 Publikationen [78-81] und 4 Registereinträge [82-85]. Alle identifizierten Treffer beziehen sich auf die in Tabelle 4-5 gelistete Studien GWEP1332B und GWEP1424. Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss-Diagramm in Abbildung 4-4 dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GWEP1332 Teil B	ClinicalTrials.gov, ICTRP: NCT02091375 [86, 87] EU-CTR, ICTRP: EU-CTR 2014-000995-24 [88, 89]	ja	ja [78-82, 84]	abgeschlossen
GWEP1424	ClinicalTrials.gov, ICTRP: NCT02224703 [90, 91] EU-CTR: EU-CTR 2014-002939-34 [92]	ja	ja [78-81, 83, 85]	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-7 ist der 05.09.2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G–BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
GWEP1332B GWEP1424	Vorgangsnummer 2019-10-15-D-484: Dossier Modul 4 [93] G-BA Nutzenbewertung [94] G-BA Amendment zur Nutzenbewertung [95] Vorgangsnummer 2020-10-15-D-595: Dossier Modul 4 [61] G-BA Nutzenbewertung [41] G-BA Amendment zur Nutzenbewertung [96]	Ja	Ja [78-85]	Ja [86-92]
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-8 ist der 06.09.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
GWEP1332B	ja	ja	nein	ja [97-99]	ja [86-89]	ja [41, 61, 78-82, 84, 93-96]
GWEP1424	ja	ja	nein	ja [100-102]	ja [90-92]	ja [41, 61, 78-81, 83, 85, 93-96]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GWEP1424 ^a	Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3.	Kinder und Jugendliche (Alter 2 - 18 Jahre) mit Dravet-Syndrom. Keine vollständige Kontrolle der Krampfanfälle mit den derzeit angewandten anfallssuppressiven Medikamenten	<ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex® 10 mg/kg/Tag (N = 66^a) • Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 67) • PIAT + Placebo (N = 65) 	Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline-Phase Behandlung für 14 Wochen Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis	USA (23 Zentren), Spanien (7 Zentren), Polen (3 Zentren), Australien (2 Zentren), Israel (1 Zentrum) Niederlande (2 Zentren) April 2015 – April 2018	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Krampfanfälle • Dauer der Krampfanfälle • Status epilepticus • Veränderung des globalen Betreuerindrucks • Unterbrechung des Schlafes • Lebensqualität • Verträglichkeit
GWEP1332B ^b	Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3.	Kinder und Jugendliche mit Dravet-Syndrom. Keine vollständige Kontrolle der Krampfanfälle mit den derzeit angewandten anfallssuppressiven Medikamenten	Teil A: <ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex® 5 mg/kg/Tag (N = 10) • Epidyolex® 10 mg/kg/Tag (N = 8) • Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 9) • PIAT + Placebo 	Teil A: <ul style="list-style-type: none"> Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline-Phase Behandlungsdauer 3 Wochen, anschließende Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis 	Teil A: <ul style="list-style-type: none"> UK (3 Zentren), den USA (8 Zentren) Okt. 2014 März 2015 	Teil A: <ul style="list-style-type: none"> Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit verschiedener Dosierungen von Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo (UEs, Vitalzeichen, Parameter der körperl. Untersuchung, EKG, Laborparameter, Veränderung in der Krampfanfallshäufigkeit)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(N = 7) Teil B: <ul style="list-style-type: none"> Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 61) PIAT + Placebo (n = 59) 	Teil B: Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline-Phase Behandlungszeitraum um 14 Wochen Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis	Teil B: Frankreich (4 Zentren), Polen (2 Zentren), dem UK (3 Zentren), USA (13 Zentren) März 2015 Nov. 2015	Teil B: Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle Dauer der Krampfanfälle Status epilepticus Unterbrechung des Schlafes Lebensqualität Verträglichkeit
<p>a: Insgesamt wurden 67 Patienten in die Gruppe 10 mg/kg/Tag randomisiert. Ein Patient in der Gruppe 10 mg/kg/Tag wurde fälschlicherweise randomisiert und nicht behandelt. Dieser Patient wurde für alle Analysen zum Studienreport und zum Dossier ausgeschlossen.</p> <p>b: Nur Teil B wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Klinische Studienberichte GWEP1424 und GWEP1332B [99, 101]</p>						

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

Studie	Epidyolex	PIAT + Placebo	Behandlungscharakteristika Behandlung in der Baseline-Phase und nach Ende der Studienmedikation
GWEP1424	Epidyolex® (GWP42003-P), 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag, zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen. Titration über die ersten 7 (10 mg/kg/Tag) oder 11 Tage (20 mg/kg/Tag), danach Erhaltungszeitraum.	Placebo gleiches Anwendungsschema wie in der Epidyolex®-Gruppe, zweimal täglich als orale Lösung	Einschlusskriterium: Patienten mussten eine stabil eingestellte anfallssuppressive Therapie mit mind. 1 anfallssuppressiven Medikament für mind. 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Phase) aufweisen und bereit sein die Anwendung dieser anfallssuppressiven Medikamenten über den Zeitraum der Studienmedikation beizubehalten. Nach Ende der Studienmedikation schrittweise Reduktion der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag)
GWEP1332B ^a	Teil A: Epidyolex®, zweimal täglich als orale Lösung (25 oder 100 mg/ml Epidyolex®), Titration auf 5, 10 oder 20 mg/kg/Tag über 3, 7 bzw. 11 Tage und Erhaltung der Dosis für 19, 15 bzw. 11 Tage Teil B: Epidyolex®, 20 mg/kg/Tag, zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/ml) für 14 Wochen. Titration über die ersten 11 Tage, danach Erhaltungszeitraum.	Teil A: Placebo gleiches Anwendungsschema wie in der Epidyolex®-Gruppe, zweimal täglich als orale Lösung, gleiches Anwendungsschema wie in der Epidyolex®-Gruppe Teil B: Placebo wie oben, gleiches Anwendungsschema wie in der Epidyolex®-Gruppe	Einschlusskriterium: Patienten mussten eine stabil eingestellte anfallssuppressive Therapie mit mind. 1 anfallssuppressiven Medikament für mind. 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Phase) aufweisen und bereit sein die Anwendung dieser anfallssuppressiven Medikamente über den Zeitraum der Studienmedikation beizubehalten. Nach Ende der Studienmedikation schrittweise Reduktion der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag)
a: Nur Teil B der Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen.; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Quellen: Klinische Studienberichte GWEP1424 und GWEP1332B [99, 101]			

Tabelle 4-12: Exposition mit der Studienmedikation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1424 (auf Grundlage der Sicherheits-Population)

GWEP1424	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag^a (N = 44)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag^a (N = 41)	PIAT + Placebo^b (N = 41)	PIAT + Placebo^c (N=65)
Behandlungsdauer – Tagen				
n	44	41	41	65
Median (IQR)	99,0 (99,0 – 100,0)	99,0 (97,0 – 101,0)	99,0 (99,0 – 101,0)	99,0 (99,0 – 101,0)
Min; Max	65,0 – 108,0	12,0 – 113,0	96,0 – 123,0	96,0 – 123,0
Beobachtungsdauer – Tagen				
n	44	41	41	65
Median (IQR)	99,0 (99,0 – 100,0)	99,0 (97,0 – 101,0)	99,0 (99,0 – 101,0)	99,0 (99,0 – 101,0)
Min. – Max.	65,0 – 156,0	14,0 – 143,0	96,0 – 139,0	96,0 – 142,0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation – n (%)				
Aufgrund von UE	0 (0,0 %)	4 (9,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Andere	2 (4,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Relevante Protokollverletzungen – n (%)	2 (4,5 %)	7 (17,1 %)	1 (2,4 %)	3 (4,6 %)
Übergang Extensionsstudie (OLE- Studie) GWEP1415 – n (%)	42 (95,5 %)	35 (85,4 %)	41 (100,0 %)	65 (100,0 %)
<p>a: Enthält nur Patienten, die gemäß Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben. b: Enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben. c: Enthält alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig ihrer Begleitmedikation. IQR = Interquartilsabstand; Min. = Minimum; Max. = Maximum; OLE = Open-label extension; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quelle: Dossieranalysen [103]</p>				

Tabelle 4-13: Exposition mit der Studienmedikation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1332B (auf Grundlage der Sicherheits-Population)

GWEP1332B	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag^a (N = 40)	PIAT + Placebo^b (N = 38)	PIAT + Placebo^c (N = 59)
Behandlungsdauer – Tagen			
n	40	38	59
Median (IQR)	99,0 (98,0 - 106,5)	99,0 (99,0 - 105,0)	102,0 (99,0 - 106,0)
Min. - Max.	16,0 - 131,0	17,0 - 121,0	17,0 - 122,0
Beobachtungsdauer – Tagen			
n	40	38	59
Median (IQR)	99,0 (98,0 - 112,0)	99,5 (99,0 - 108,0)	102,0 (99,0 - 108,0)
Min. - Max.	30,0 - 138,0	43,0 - 139,0	43,0 - 139,0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation – n (%)			
Aufgrund von UE	6 (15,0 %)	1 (2,6 %)	1 (1,7 %)
Lost to Follow-Up	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (1,7 %)
Entzug der Einverständniserklärung	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (1,7 %)
Relevante Protokollverletzungen	6 (15,0 %)	3 (7,9 %)	3 (5,1 %)
Übergang Extensionsstudie (OLE-Studie) GWEP1415	29 (72,5 %)	33 (86,8 %)	54 (91,5 %)
<p>a: Enthält nur Patienten, die gemäß Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben. b: Enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben. c: Enthält alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig ihrer Begleitmedikation. IQR = Interquartile Range (Interquartilsabstand); Min. = Minimum; Max. = Maximum; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; VNS = Vagusnervstimulation; UE = Unerwünschtes Ereignis Quellen: Dossieranalysen [103]</p>			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1424 (auf Grundlage der ITT-Population)

Charakteristika	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag ^a (N = 45)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag ^a (N = 40)	PIAT + Placebo ^b (N = 41)	PIAT + Placebo ^c (N = 65)
Demographische Charakteristika				
Alter in Jahren				
Mittelwert (SD)	9,1 (4,1; 8,3)	9,6 (4,0)	9,3 (4,9)	9,3 (4,9)
Median (Min; Max.)	8,3 (2,8; 17,7)	10,2 (2,6; 18,5)	8,9 (2,2; 18,5)	9,1 (2,2, 18,1)
Altersgruppe in Jahren				
2 - 5 Jahre – n (%)	13 (28,9 %)	10 (25,0 %)	13 (31,7 %)	18 (27,7%)
6 - 12 Jahre – n (%)	23 (51,1 %)	22 (55,0 %)	16 (39,0 %)	28 (43,1%)
13 - 18 Jahre – n (%)	9 (20,0 %)	8 (20,0 %)	12 (29,3 %)	19 (29,2%)
Geschlecht – n (%)				
Männlich	23 (51,1 %)	23 (57,5 %)	19 (46,3 %)	31 (47,7%)
Weiblich	22 (48,9 %)	17 (42,5 %)	22 (53,7 %)	34 (52,3%)
Ethnische Zugehörigkeit – n (%)				
Weiß / kaukasisch	37 (82,2 %)	37 (92,5 %)	34 (82,9 %)	55 (84,6%)
Schwarz / afroamerikanisch	1 (2,2 %)	0 (0,0 %)	2 (4,9 %)	4 (6,2%)
Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	1 (1,5%)
Asiatisch	0 (0,0 %)	1 (2,5 %)	3 (7,3 %)	4 (6,2%)
Andere	7 (15,6 %)	2 (5,0 %)	1 (2,4 %)	1 (1,5%)
Land – n (%)				
Australien	6 (13,3 %)	3 (7,5 %)	1 (2,4 %)	3 (4,6%)
Israel	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (4,9 %)	2 (3,1%)
Niederlande	7 (15,6 %)	4 (10,0 %)	4 (9,8 %)	9 (13,8%)
Polen	1 (2,2 %)	7 (17,5 %)	3 (7,3 %)	6 (9,2%)
Spanien	9 (20,0 %)	5 (12,5 %)	8 (19,5 %)	13 (20,0%)
USA	22 (48,9 %)	21 (52,5 %)	23 (56,1 %)	32 (49,2%)
Region – n (%)				
Rest der Welt	23 (51,1%)	19 (47,5%)	18 (43,9%)	33 (50,8%)
USA	22 (48,9%)	21 (52,5%)	23 (56,1%)	32 (49,2%)
Körpermaße				
n	45	40	41	65
Größe – cm, Median (Min; Max)	122,8 (93,5; 171,0)	132,2 (96,8; 174,5)	129,5 (90,0; 173,5)	131,0 (90,0; 173,5)
Gewicht – kg, Median (Min; Max)	26,5 (15,7; 88,9)	32,9 (14,0; 133,8)	27,2 (14,0; 70,0)	28,6 (14,0; 70,0)
Body Mass Index Größe – kg/m ² , Median (Min; Max)	17,2 (13,3;32,7)	17,7 (13,9; 43,9)	17,7 (13,0; 29,4)	17,9 (13,0; 31,2)
Krankheitsspezifische Charakteristika				
Krampfanfallstypen während Baseline-Phase ^d – n (%)				
Tonisch-klonisch	40 (88,9 %)	36 (90,0 %)	39 (95,1 %)	62 (95,4 %)
Tonisch	16 (35,6 %)	21 (52,5 %)	15 (36,6 %)	26 (40,0 %)
Klonisch	11 (24,4 %)	13 (32,5 %)	7 (17,1 %)	14 (21,5 %)
Atonisch	6 (13,3%)	7 (17,5 %)	6 (14,6 %)	10 (15,4 %)

Charakteristika	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag ^a (N = 45)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag ^a (N = 40)	PIAT + Placebo ^b (N = 41)	PIAT + Placebo ^c (N = 65)
Absence	16 (35,6 %)	21 (52,5 %)	14 (34,1 %)	23 (35,4 %)
Myoklonisch	16 (35,6 %)	17 (42,5 %)	20 (48,8 %)	34 (52,3 %)
Zählbare fokale	14 (31,1 %)	13 (32,5 %)	19 (46,3 %)	27 (41,5 %)
Weitere fokale	0 (0 %)	4 (10,0 %)	5 (12,2 %)	8 (12,3 %)
Konvulsiver Status (> 30 min)	2 (4,4 %)	4 (10,0 %)	2 (4,9 %)	4 (6,2 %)
Nicht-konvulsiver Status (> 30 min)	5 (11,1 %)	4 (10,0 %)	4 (9,8 %)	5 (7,7 %)
Anzahl Gesamtkrampfanfälle während der Baseline-Phase ^d				
n	45	40	41	65
Median (IQR)	23,0 (10,4; 100,0)	26,6 (10,5; 215,5)	46,0 (13,0; 192,7)	46,3 (16,0; 217,0)
Anzahl konvulsive Krampfanfälle während der Baseline-Phase ^b				
n	45	40	41	65
Median (IQR)	13,1 (6,0; 31,2)	9,6 (7,0; 22,0)	17,7 (6,0; 45,2)	16,63 (7,0; 51,1)
Anzahl nicht-konvulsiver Krampfanfälle während der Baseline-Phase ^b				
n	34	28	32	51
Median (IQR)	9,7 (6,0; 82,0)	22,0 (5,4; 272,4)	23,0 (1,9; 143,4)	27,0 (3,0; 145,3)
Anzahl vorherige ASM Median (Min; Max)	4,00 (0,0; 12,0)	4,00 (1,0; 11,0)	4,00 (0,0; 9,0)	4,00 (0,0; 11,0)
Anzahl vorherige und aktuelle ASM Median (Min; Max)	7,00 (3,0; 14,0)	7,00 (3,0; 14,0)	7,00 (2,0; 12,0)	8,00 (2,0; 13,0)
Aktuelle ASM zu Studienbeginn Median (Min; Max)	3,00 (1,0, 5,0)	3,00 (2,0, 4,0)	3,00 (1,0, 5,0)	3,00 (1,0, 5,0)
n (%)				
1	2 (4,5 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	2 (3,1%)
2	10 (22,7 %)	8 (19,5 %)	9 (22,0 %)	17 (26,2%)
3	22 (50,0 %)	20 (48,8 %)	16 (39,0 %)	25 (38,5%)
4	7 (15,9 %)	13 (31,7 %)	14 (34,1 %)	19 (29,2%)
5	3 (6,8 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	2 (3,1%)
Begleitende nicht- medikamentöse anfallssuppressive Therapien zu Studienbeginn – n ^e (%)				
VNS	6 (13,6 %)	4 (9,8 %)	6 (14,6 %)	11 (16,9 %)
Ketogene Diät	4 (9,1 %)	3 (7,3 %)	6 (14,6 %)	6 (9,2 %)
Aktuelle ASM zu Studienbeginn ^e – n (%)	N=44	N=41	N=41	N=65
Clobazam	44 (100,0%)	41 (100,0%)	41 (100,0%)	41 (63,1%)
Valproat	30 (68,2%)	30 (73,2%)	29 (70,7%)	48 (73,8%)
Stiripentol	16 (36,4%)	19 (46,3%)	17 (41,5%)	24 (36,9%)
Levetiracetam	11 (25,0%)	9 (22,0%)	8 (19,5%)	14 (21,5%)

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

Charakteristika	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag ^a (N = 45)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag ^a (N = 40)	PIAT + Placebo ^b (N = 41)	PIAT + Placebo ^c (N = 65)
Topiramate	7 (15,9%)	11 (26,8%)	11 (26,8%)	17 (26,2%)
Bromid	1 (2,3%)	1 (2,4%)	0	5 (7,7%)
ASM in der Historie ^e – n (%)				
Clobazam	7 (15,9%)	7 (17,1%)	7 (17,1%)	23 (35,4%)
Valproat	13 (29,5%)	18 (43,9%)	15 (36,6%)	27 (41,5%)
Stiripentol	9 (20,5%)	6 (14,6%)	4 (9,8%)	11 (16,9%)
Levetiracetam	25 (56,8%)	28 (68,3%)	27 (65,9%)	43 (66,2%)
Topiramate	25 (56,8%)	24 (58,5%)	24 (58,5%)	38 (58,5%)
Bromid	2 (4,5%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	3 (4,6%)
Fenfluramin	1 (2,3%)	0	0	0
<p>a: Enthält nur Patienten, die gemäß Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben. b: Enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben. c: Enthält alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig ihrer Begleitmedikation. d: 28-tägige Baseline-Phase. e: Safety Analyseset. ASM = anfallssuppressives Medikament; IQR = Interquartilsabstand; Min. = Minimum; Max. = Maximum; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; VNS = Vagusnervstimulation Quelle: CSR GWEP1424 Tabelle 3.2.2, 3.1.2 [101]; Zusatzanalysen [59]</p>				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1332B (auf Grundlage der ITT-Population)

Charakteristika	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag ^a (N = 40)	PIAT + Placebo ^b (N = 38)	PIAT + Placebo ^c (N = 59)
Demographische Charakteristika			
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	9,019 (4,58)	10,281 (5,05)	9,779 (4,8505)
Median (Min; Max)	7,7 (2,5; 18,0)	10,0 (2,3; 18,1)	9,232 (2,26, 18,40)
Altersgruppe – n (%)			
2 - 5 Jahre	14 (35,0 %)	10 (26,3 %)	17 (28,8 %)
6 - 12 Jahre	15 (37,5 %)	15 (39,5 %)	24 (40,7 %)
13 - 18 Jahre	11 (27,5 %)	13 (34,2 %)	18 (30,5 %)
Geschlecht – n (%)			
Männlich	22 (55,0 %)	16 (42,1 %)	27 (45,8 %)
Weiblich	18 (45,0 %)	22 (57,9 %)	32 (54,2 %)
Ethnische Zugehörigkeit – n (%)			
Weiß / kaukasisch	28 (70,0 %)	35 (92,1 %)	50 (84,7 %)
Schwarz / afroamerikanisch	2 (5,0 %)	0 (0,0 %)	2 (3,4 %)
Asiatisch	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0
Keine Angaben	8 (20,0 %)	2 (5,3 %)	6 (10,2 %)
Andere	1 (2,5 %)	1 (2,6 %)	1 (1,7 %)
Land – n (%)			
Frankreich	8 (20,0 %)	2 (5,3 %)	6 (10,2 %)
Polen	3 (7,5 %)	2 (5,3 %)	8 (13,6 %)
UK	6 (15,0 %)	5 (13,2 %)	8 (13,6 %)
USA	23 (57,5 %)	29 (76,3 %)	37 (62,7 %)
Region – n (%)			
Rest der Welt	17 (42,5%)	9 (23,7%)	22 (37,3 %)
USA	23 (57,5%)	29 (76,3%)	37 (62,7 %)
Körpermaße			
n	40	38	59
Größe – cm, Median (Min. - Max.)	123,8 (89,3 - 168,0)	130,0 (87,6 - 189,0)	127,0 (87,6 - 189,0)
Gewicht – kg, Median (Min. - Max.)	24,2 (10,8 - 88,6)	30,6 (12,7 - 88,4)	29,4 (12,0 - 88,4)
Body-Mass-Index in – kg/m ² , Median (Min. - Max.)	17,7 (13,0 - 38,7)	18,2 (14,0 - 35,6)	18,1 (13,5 - 35,6)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Krampfanfallstypen während der Baseline-Phase ^d – n (%)			
Tonisch-klonisch	35 (87,5 %)	33 (86,8 %)	52 (88,1 %)
Tonisch	13 (32,5 %)	5 (13,2 %)	12 (20,3 %)
Klonisch	9 (22,5 %)	6 (15,8 %)	11 (18,6 %)
Atonisch	2 (5,0 %)	8 (21,1 %)	11 (18,6 %)
Absence	11 (27,5 %)	13 (34,2 %)	23 (39,0 %)
Myoklonisch	10 (25,0 %)	18 (47,4 %)	25 (42,4 %)
Zählbare fokale	8 (20,0 %)	6 (15,8 %)	14 (23,7 %)
Weitere fokale	2 (5,0 %)	2 (5,3 %)	4 (6,8 %)

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

Charakteristika	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag ^a (N = 40)	PIAT + Placebo ^b (N = 38)	PIAT + Placebo ^c (N = 59)
Konvulsiver Status (> 30 min)	0 (0 %)	1 (2,6 %)	1 (1,7 %)
Nicht-konvulsiver Status (> 30 min)	1 (2,5 %)	2 (5,3 %)	3 (5,1 %)
Anzahl Krampfanfälle während der Baseline-Phase ^e			
n	40	38	59
Median (IQR)	22,6 (10,0; 119,7)	41,5 (14,0; 417,1)	41,5 (12,0; 367,0)
Anzahl konvulsiver Krampfanfälle während der Baseline-Phase ^e			
n	40	38	59
Median (IQR)	10,8 (6,0; 26,0)	15,9 (7,0; 35,7)	14,88 (7,0; 36,0)
Anzahl nicht-konvulsiver Krampfanfälle während der Baseline-Phase ^b			
n	22	25	41
Median (IQR)	12,1 (2,6; 126,0)	67,6 (14,0; 439,5)	64,0 (9,7; 400)
Anzahl vorherige ASM			
Median (Min; Max)	3,00 (0,0; 20,0)	4,00 (1,0; 14,0)	4,00 (0,0; 14,0)
Anzahl vorherige und aktuelle ASM			
Median (Min; Max)	7,00 (2,0; 22,0)	7,50 (4,0; 17,0)	NR
Aktuelle ASM zu Studienbeginn			
Median (Min; Max)	3,00 (1,0; 5,0)	3,00 (2,0; 5,0)	3,00 (1,0; 5,0)
n (%)			
1	2 (5,0 %)	0 (0,0 %)	4 (6,8 %)
2	10 (25,0 %)	9 (23,7 %)	15 (25,4 %)
3	18 (45,0 %)	19 (50,0 %)	27 (45,8 %)
4	7 (17,5 %)	8 (21,1 %)	10 (16,9 %)
5	3 (7,5 %)	2 (5,3 %)	3 (5,1 %)
Begleitende nicht-medikamentöse anfallssuppressive Therapien zu Studienbeginn ^c – n (%)			
VNS	4 (10,0 %)	7 (18,4 %)	9 (15,3 %)
Ketogene Diät	7 (17,5 %)	3 (7,9 %)	5 (8,5 %)
Aktuelle ASM zu Studienbeginn – n (%) ^e	N=40 ^c	N=38 ^c	N=59 ^c
Clobazam	40 (100,0 %)	38 (100,0 %)	38 (64,4 %)
Valproat	26 (65,0 %)	21 (55,3 %)	34 (57,6 %)
Stiripentol	23 (57,5 %)	14 (36,8 %)	21 (35,6 %)
Levetiracetam	6 (15,0 %)	9 (23,7 %)	17 (28,8 %)
Topiramat	8 (20,0 %)	7 (18,4 %)	15 (25,4 %)
Bromid	1 (2,5 %)	4 (10,5 %)	5 (8,5 %)
ASM in der Historie – n (%) ^c			
Clobazam	5 (12,5 %)	6 (15,8 %)	14 (23,7 %)
Valproat	17 (42,5 %)	10 (26,3 %)	16 (27,1 %)
Stiripentol	3 (7,5 %)	5 (13,2 %)	7 (11,9 %)
Levetiracetam	25 (62,5 %)	29 (76,3 %)	38 (64,4 %)
Topiramat	22 (55,0 %)	22 (57,9 %)	37 (62,7 %)
Bromid	0	0	1 (1,7 %)

a: Enthält nur Patienten, die gemäß Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben.

Charakteristika	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag ^a (N = 40)	PIAT + Placebo ^b (N = 38)	PIAT + Placebo ^c (N = 59)
b: Enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben. c: Enthält alle Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe unabhängig ihrer Begleitmedikation. d: 28-tägige Baseline-Phase. e: Safety Analyse Set ASM = anfallssuppressiver Medikamente; IQR = Interquartilsabstand; Min. = Minimum; Max. = Maximum; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; VNS = Vagusnervstimulation; UE = Unerwünschtes Ereignis Quellen: CSR GWEP1332B Tabellen 3.2.2B & 3.1.2B, 9.4.1.1B, 9.3.1.1B [99], Zusatzanalysen [60]			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zur Betrachtung des Nutzens und Zusatznutzen von Epidyolex® als Zusatztherapie zur Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen in Zusammenhang mit dem DS in Kombination mit Clobazam werden die Studien GWEP1424 und GWEP1332B herangezogen. Diese Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® in verschiedenen Dosierungen (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo. Die Dosis 10 mg/kg/Tag ist die gemäß Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis, während die 20 mg/kg/Tag-Dosis die Höchstdosis darstellt. Für die Nutzenbewertung wird auf die Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag abgestellt, da es sich um die empfohlene Erhaltungsdosis handelt. Ein Vergleich der Studiendaten zu GWEP1424 und GWEP1332B zeigt zudem, dass beide Dosierungen eine vergleichbare Anfallskontrolle erzielen und die 10 mg/kg/Tag Dosis ein besseres Verträglichkeitsprofil aufweist. Daher wird die Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag als Standarddosis zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

Anhand der Verordnungsdaten von Epidyolex® lässt sich zeigen, dass die 10 mg-Dosierung tatsächlich als Erhaltungsdosis eingesetzt wird. Betrachtet man den Zeitraum von März 2020 – September 2023 so lässt sich feststellen, dass die Gesamtverordnungen von Epidyolex® im Median in einem Verbrauch von 10,96 mg/kg/Tag (IQR: 7,97; 15,20) eingesetzt worden sind, was einer Dosierung von etwa 10 mg/kg/Tag entspricht. Betrachtet man die Verordnungen in Kombination mit Clobazam, entsprechend der Zulassung für DS und LGS, so ergibt sich eine mediane Dosierung von 11,40 mg/kg/Tag (IQR: 8,49; 15,65). Bei den

Verordnungen von Epidyolex[®] ohne gleichzeitige Clobazam-Verordnung, Anwendungsgebiet TSC, zeigt sich eine mediane Dosierung von 9,99 mg/kg/Tag (IQR: 7,13; 14,26). Die Auswertung von Epidyolex[®] mit und ohne Clobazam wurde eingesetzt, da die Verordnungsdaten nicht mit konkreten Diagnosen verknüpft sind [16].

Die Ergebnisse zur zugelassenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag werden ebenso dargestellt. Die Dosierung mit einer Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag war in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B in der entsprechenden Behandlungsgruppe als Zieldosis definiert. Daher ist unsicher, ob alle in den Studienarm 20 mg/kg/Tag eingeschlossenen Patienten das Kriterium der Fachinformation im Sinne einer individuellen Titration bis zu 20 mg/kg/Tag erfüllt haben. Dennoch kann die Wirksamkeit und Sicherheit der Höchstdosis anhand der Studienergebnisse dargestellt werden.

Die Titration bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag war in den Studien GWEP1424 und der Studie GWEP1332B gemäß Studienprotokoll definiert als 2 Tage 2,5 mg/Tag, dann 2 Tage 5 mg/Tag und 2 Tage 7,5 mg/Tag so dass nach 7 Tagen die 10 mg/Tag Erhaltung-Dosierung erreicht wurde. In der Fachinformation wurde die Titration wie folgt vereinfacht: „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. Zusammenfassend kann die Dosierung in der Fachinformation als eine von der EMA beabsichtigte Vereinfachung der in den klinischen Studien durchgeführten Titration für die Routineanwendung gesehen werden: „Indeed the proposed titration scheme is a simplified version compared to the one used in pivotal clinical trials.“. [104] Die per Fachinformation mögliche Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag ist durch die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien mit Hochtitration auf diese Zieldosis ebenfalls abgebildet.

Studienbeschreibung

Im Folgenden werden die einzelnen Studien im Hinblick auf Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevante Endpunkte, Patientencharakteristika und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zusammenfassend beschrieben.

Entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie der EMA für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung epileptischer Erkrankungen und in den FDA-Leitlinien für die klinische Bewertung von anfallssuppressiven Medikamenten (Erwachsene und Kinder) als Zusatztherapie wurden doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex[®] durchgeführt [9, 10, 105]. Der 14-wöchige Behandlungszeitraum (einschließlich des Titrations-Zeitraums), der 10-tägige Titrations-Zeitraum und der 28-tägige Nachbeobachtungszeitraum entsprechen den Empfehlungen der Zulassungsbehörden [9, 10, 105].

GWEP1424

Design der Studie

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo bei therapieresistenten Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit dem DS.

Die Studie GWEP1424 wurde an insgesamt 38 Studienzentren in 6 Ländern durchgeführt: USA (23 Zentren), Spanien (7 Zentren), Polen (3 Zentren), Australien (2 Zentren), Israel (1 Zentrum) und Niederlande (2 Zentren).

In der Studie GWEP1424 wurden zwei Dosierungen von Epidyolex® untersucht. Die Patienten erhielten entweder 10 mg/kg/Tag Epidyolex® oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex® oder das entsprechende Volumen Placebo. Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines IWRS im Verhältnis 2:2:1:1 (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex® oder dem entsprechenden Placebo) und war nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre; 6 – 12 Jahre; 13 – 18 Jahre) stratifiziert.

In die Studie eingeschlossene Patienten mussten zwischen 2 und 18 Jahre alt sein, eine dokumentierte Vorgeschichte des DS aufweisen, mindestens ein anfallssuppressives Medikament einnehmen und Krampfanfälle aufweisen, die mit den angewandten anfallssuppressiven Medikamenten nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Während der 28 Tage dauernden Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 4 konvulsive Krampfanfälle erleiden, um in die Studien eingeschlossen werden zu können. 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 zur Einschätzung der Eignung der Patienten für die Studie benötigt wurden. Alle Medikamente oder Interventionen zur Behandlung von Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) mussten vor dem Screening vier Wochen lang stabil gehalten worden sein, und der Patient musste bereit sein, während der gesamten Studie ein stabiles Regime beizubehalten. Die Patienten und/oder ihre Eltern/gesetzlichen Vertreter waren bereit und in der Lage das IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baseline-Phase zufriedenstellend auszufüllen.

Eine Verifizierung der Anfallsarten der gescreenten Patienten erfolgte durch eine unabhängige Überprüfung durch ESC. Nach der Screening-Visite (Visite 1 [Tag -28]) reichten die Prüfarzte eine dokumentierte Anfallsanamnese direkt beim ESC ein, um die Anfallsarten zu überprüfen. Das ESC übermittelte dem Prüfarzt direkt eine schriftliche Bestätigung und ggf. Hinweise zu den Anfallsarten, die in die Patientenakte aufgenommen wurden.

Die Patienten wurden für 14 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) oder PIAT + Placebo (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) behandelt. Die Studienmedikation wurde zweimal täglich oral verabreicht. Der Behandlungszeitraum umfasste 14 Wochen mit zunächst 7 bzw. 11 Tagen zur Titration, gefolgt von einem Erhaltungszeitraum mit der Zieldosis. Im Anschluss an die Studienbehandlung wurde die Dosis schrittweise über 10 Tage hinweg reduziert (um 10 % pro Tag), oder die Patienten führten die Behandlung mit Epidyolex[®] im Rahmen einer offenen, einarmigen Fortsetzungsstudie (OLE-Studie) mit separatem Protokoll (GWEP1415) fort.

Insgesamt wurden 285 Patienten gescreent und davon 199 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten wurden in die Studienarme 10 mg/kg/Tag Epidyolex[®] (n = 67), 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®]: (n = 67) oder Placebo (n = 65) randomisiert. Ein Patient in der Gruppe 10 mg/kg/Tag wurde fälschlicherweise randomisiert und für alle Analysen ausgeschlossen. Bezogen auf die zulassungsrelevante Population für Epidyolex[®] in Kombination mit Clobazam (In-label Population) ergab sich folgende Verteilung auf die Studienarme: 10 mg/kg/Tag Epidyolex[®] (n = 45 Patienten), 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®]: (n = 40) oder PIAT + Placebo (n = 41)

Vorherige und begleitende Therapie

Vor dem Screening mussten die Patienten ein oder mehrere anfallssuppressive Medikamente in einer stabilen Dosis einnehmen. Dieses Kriterium wird in der EMA-Leitlinie als Voraussetzung zum Einschluss in Studien zu Zusatztherapien im Anwendungsgebiet der Epilepsie beschrieben [9, 10]. Alle nicht-pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von Epilepsie (z. B. ketogene Diät und VNS, die nicht zu den anfallssuppressiven Medikamenten gezählt werden) mussten ebenfalls vier Wochen vor dem Screening stabil gehalten werden. Während der gesamten Studiendauer sollten die Dosen der gleichzeitig verabreichten anfallssuppressiven Medikamente und aller nicht-pharmakologischen Epilepsiebehandlungen stabil gehalten werden. Die Dosis der gleichzeitig verabreichten anfallssuppressiven Medikamente konnte in Absprache mit dem klinischen Monitor angepasst werden, falls klinische Symptome auf eine Wechselwirkung hindeuteten, die möglicherweise zu einem unerwünschten Ereignis führte. Eine Erhöhung der Dosierung der begleitenden anfallssuppressiven Medikamente war nicht zulässig. Die Verwendung von Notfallmedikamenten war zulässig, wenn dies erforderlich war. Alle Medikamente, die während der Studie eingenommen wurden, außer dem Prüfpräparat, mussten auf dem CRF vermerkt werden.

Studienziele und Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle während der Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Phase.

Im Folgenden werden die als patientenrelevant erachteten Endpunkte der Studie GWEP1424 dargestellt.

- Mortalität: Kein präspezifizierter Endpunkt; Todesfälle wurden im Rahmen der SUE (UE mit Todesfolge) erhoben

- Morbidität:
 - Epileptische Krampfanfälle
 - Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit
 - Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle
 - Status epilepticus
 - Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle
 - Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)
 - Schlafstörungen (mittels NRS)
 - Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)
- Verträglichkeit

Studienphasen und Erhebungszeitpunkte

Die Aufnahme von geeigneten Patienten in die Studie erfolgte zu Visite 1 (Tag -28), daran anschließend begann eine 28-tägige Baseline-Phase, in der die Patienten auf Eignung für den Einschluss in die Studie untersucht wurden (u.a. Erhebung der Anfallshäufigkeit). Während der 28 Tage dauernden Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens vier konvulsive Krampfanfälle pro Woche erleiden, um in die Studien eingeschlossen werden zu können und die Patienten und/oder ihre Eltern/gesetzlichen Vertreter mussten die Krampfanfälle in das IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baseline-Phase zufriedenstellend ausfüllen. 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. Patienten, die alle Zulassungskriterien erfüllten, wurden bei Visite 2 (Tag 1) randomisiert und die Behandlungsphase begann. Die Behandlungsphase setzte sich aus einer 2-wöchigen Titrationsphase und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase zusammen. Insgesamt entsprach die Behandlungsphase somit 14 Wochen. Während der Titrationsphase titrierten die Patienten das Prüfpräparat über 7 bzw. 11 Tage auf 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag (oder eine entsprechende Menge Placebo) und blieben während der 12-wöchigen Erhaltungsphase bei dieser Dosis.

Nach Visite 2 fanden weitere Klinikbesuche an den Tagen 15 (Visite 3), 29 (Visite 4) und 57 (Visite 6) statt. Zusätzliche Sicherheitstelefonate fanden an Tag 43 (Visite 5) und Tag 71 (Visite 7) statt. Eine Abschlussvisite erfolgte nach der 14-wöchigen Behandlungsphase (Visite 8, Tag 99) oder früher bei einem vorzeitigen Abbruch der Studie. Nach Abschluss der Behandlungsphase wurde den Patienten ermöglicht, in einer offenen Verlängerungsstudie (open-label extension, OLE) entweder weiterhin Epidyolex® zu erhalten oder von PIAT + Placebo auf Epidyolex® umgestellt zu werden. Bei allen Patienten, die nicht sofort in die OLE-Studie wechselten, wurde die Prüfpräparat-Dosis ausgeschlichen (10 % pro Tag über 10 Tage). Bei Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen oder die Studie vorzeitig abbrachen, folgte 28 Tage später eine Nachuntersuchung zur Sicherheit (Visite 10, Tag 137). Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

Figure 5.1-1 Trial Schematic Diagram

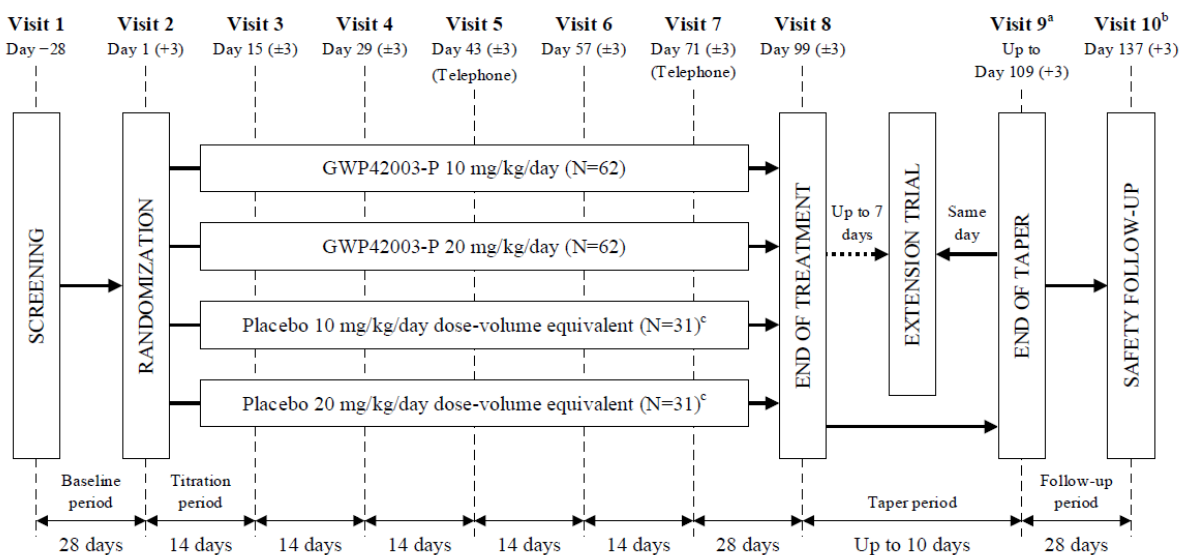


Abbildung 4-5: Design der Studie GWEP1424

a: Für Patienten, die bei Visite 8 nicht an der OLE-Studie teilnahmen, oder für Patienten, die die Behandlung abbrechen und auslaufen ließen. Patienten, die die Behandlung abschlossen, aber nicht an der OLE-Studie teilnahmen, oder die die Studie abbrechen, wurden von Besuch 9 (oder dem Datum der letzten Verabreichung) bis Besuch 10 wöchentlich (± 3 Tage) telefonisch zur Sicherheit befragt.

b: Für Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen oder die Studie abbrechen; konnte das Safety Follow-up telefonisch durchgeführt werden.

c: Die PIAT + Placebogruppen wurden für die Wirksamkeitsanalysen gepoolt.

Anmerkung: Die dargestellten Patientenzahlen entsprechen den Per-Protokoll geplanten Patientenzahlen.

Abkürzungen: GWP42003-P = Cannabidiol (Epidyolex®); OLE = Open label extension

Quelle: Clinical Study Report Studie GWEP1424 [101]

Datenanalysen

siehe Abschnitt 4.2.5.2

GWEP1332B:***Design der Studie***

Die Studie GWEP1332B ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3 in Kindern und Jugendlichen mit DS. Die Studie wurde in zwei Teilen (A und B) durchgeführt. In Teil A wurde der Dosisbereich von Epidyolex® im Zusammenhang mit der Verträglichkeit und Pharmakokinetik untersucht, in Teil B die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex®. Für die Nutzenbewertung ist nur Teil B wesentlich, weil nur in diesem Teil Wirksamkeitsendpunkte erhoben wurden. Daher wird im Folgenden nur Teil B der Studie näher beschrieben und im Folgenden als „GWEP1332B“ bezeichnet.

Der hier relevante Teil B der Studie GWEP1332 wurde an insgesamt 22 Studienzentren in Europa und den USA durchgeführt, mit 13 Zentren in den USA, 4 Zentren in Frankreich, 3 im UK und 2 in Polen. In der Studie GWEP1332B wurde die Dosierung 20 mg/kg/Tag Epidyolex® im Vergleich zu Placebo (entsprechendes Volumen) untersucht. Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines IWRS im Verhältnis 1:1 (20 mg/kg/Tag Epidyolex oder dem entsprechenden Placebo) und war nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre; 6 – 12 Jahre; 13 – 18 Jahre) stratifiziert.

In die Studie eingeschlossene Patienten mussten zwischen 2 und 18 Jahren alt sein und eine dokumentierte Vorgeschichte des DS aufweisen, mindestens ein anfallssuppressives Medikament einnehmen und das Kriterium erfüllen, dass die Krampfanfälle mit den angewandten anfallssuppressiven Medikamenten nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Während der 28 Tage dauernden Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 4 konvulsive Krampfanfälle erleiden, um in die Studien eingeschlossen werden zu können. 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 zur Einschätzung der Eignung der Patienten für die Studie benötigt wurden. Alle Medikamente oder Interventionen zur Behandlung von Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) mussten vor dem Screening vier Wochen lang stabil gehalten worden sein, und der Patient musste bereit sein, während der gesamten Studie ein stabiles Regime beizubehalten. Die Patienten und/oder ihre Eltern/gesetzlichen Vertreter waren bereit und in der Lage das IWRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baseline-Phase zufriedenstellend auszufüllen.

Es wurden 177 Patienten rekrutiert. Im Anschluss an die Baseline-Phase wurden 120 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt (Epidyolex®: 61 Patienten; PIAT + Placebo: 59 Patienten).

Eine Verifizierung der Anfallsarten der gescreenten Patienten erfolgte durch eine unabhängige Überprüfung durch das ESC. Nach der Screening-Visite (Visite 1 [Tag -28]) reichten die Prüfarzte eine dokumentierte Anfallsanamnese direkt beim ESC ein, um die Anfallsarten zu überprüfen. Das ESC übermittelte dem Prüfarzt direkt eine schriftliche Bestätigung und ggf. Hinweise zu den Anfallsarten, die in die Patientenakte aufgenommen wurden.

Vorherige und begleitende Therapie

Vor dem Screening mussten die Patienten ein oder mehrere anfallssuppressive Medikamente in einer Dosis einnehmen, die seit mindestens 4 Wochen stabil war. Dieses Kriterium wird in der EMA-Leitlinie als Voraussetzung zum Einschluss in Studien zu Zusatztherapien im Anwendungsgebiet der Epilepsie beschrieben [9, 10]. Alle nicht-pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von Epilepsie (z. B. ketogene Diät und VNS, die nicht zu den anfallssuppressiven Medikamenten gezählt werden) mussten ebenfalls vier Wochen vor dem Screening stabil gehalten werden. Während der gesamten Studiendauer sollten die Dosen der gleichzeitig verabreichten anfallssuppressiven Medikamente und aller nicht-pharmakologischen Epilepsiebehandlungen stabil gehalten werden. Die Dosis der gleichzeitig verabreichten anfallssuppressiven Medikamente konnte in Absprache mit dem klinischen Monitor angepasst werden, falls klinische Symptome auf eine Wechselwirkung hindeuteten, die möglicherweise zu einem unerwünschten Ereignis führte. Eine Erhöhung der Dosierung der begleitenden anfallssuppressiven Medikamente - war nicht zulässig. Die Verwendung von Notfallmedikamenten war zulässig, wenn dies erforderlich war. Alle Medikamente, die während der Studie eingenommen wurden, außer dem Prüfpräparat, mussten auf dem CRF vermerkt werden.

Studienziele und Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle während der Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Phase.

Im Folgenden werden die als patientenrelevant erachteten Endpunkte der Studie GWEP1332B dargestellt.

- Mortalität: Kein präspezifizierter Endpunkt; Todesfälle wurden im Rahmen der SUE (UE mit Todesfolge) erhoben
- Morbidität:
 - Epileptische Krampfanfälle
 - Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit
 - Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle
 - Status epilepticus

- Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle
 - Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC)
 - Schlafstörungen (mittels NRS)
 - Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)
- Verträglichkeit

Studienphasen und Erhebungszeitpunkte

Die Aufnahme von geeigneten Patienten in die Studie erfolgte bei Visite B1 (Tag B-28), daran anschließend begann eine 28-tägige Baseline-Phase, in der die Patienten auf Eignung für den Einschluss in die Studie untersucht wurden (u.a. Erhebung der Anfallshäufigkeit). Während der 28 Tage dauernden Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens vier konvulsive Krampfanfälle pro Woche erleiden, um in die Studien eingeschlossen werden zu können und die Patienten und/oder ihre Eltern/gesetzlichen Vertreter mussten die Krampfanfälle in das IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baseline-Phase zufriedenstellend ausfüllen. 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. Patienten, die alle Zulassungskriterien erfüllten, wurden bei Visite B2 (Tag B1, Beginn der Behandlungsphase) in einem 1:1 Verhältnis zu entweder Epidyolex[®] oder Placebo randomisiert. Die Behandlungsphase setzte sich aus einer 2-wöchigen Titrationsphase und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase zusammen. Insgesamt entsprach die Behandlungsphase somit 14 Wochen (98 Tage). Während der Titrationsphase wurde die Dosis über 11 Tage auf 20 mg/kg/Tag (oder eine entsprechende Menge Placebo) hochtitriert und blieben anschließend während der 98-tägigen Erhaltungsphase konstant.

Nach Visite B2 fanden weitere Klinikbesuche an den Tagen B15 (Visite B3), Tag B29 (Visite B4) und Tag B57 (Visite B6) statt. Zusätzliche Sicherheitstelefonate fanden an Tag B43 (Visite B5) und Tag B71 (Visite B7) statt. Eine Abschlussvisite erfolgte nach der 14-wöchigen Behandlungsphase (Visite B8, Tag B99) oder früher, sofern die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Nach Abschluss der Behandlungsphase wurde den Patienten ermöglicht in einer offenen Verlängerungsstudie (open-label extension, OLE) entweder weiterhin Epidyolex[®] zu erhalten oder von Placebo auf Epidyolex[®] umgestellt zu werden. Bei allen Patienten, die nicht sofort in die OLE-Studie gewechselt haben, wurde die Prüfpräparat-Dosis schrittweise reduziert (10 % pro Tag über 10 Tage). Die Ausschleichphase konnte unterbrochen werden, wenn der Patient innerhalb eines Zeitrahmens von 7 Tagen an der OLE-Studie teilnehmen wollte. Patienten, die

das Prüfpräparat heruntertitriert hatten, kehrten zu einer Nachuntersuchung am Ende der Ausschleichphase zurück (Visite B9 [Tag B100-106 oder Tag B109]). Bei Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen oder die Studie vorzeitig abbrachen, folgte 28 Tage später eine Nachuntersuchung zur Sicherheit (Visite B10, Tag B137). Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

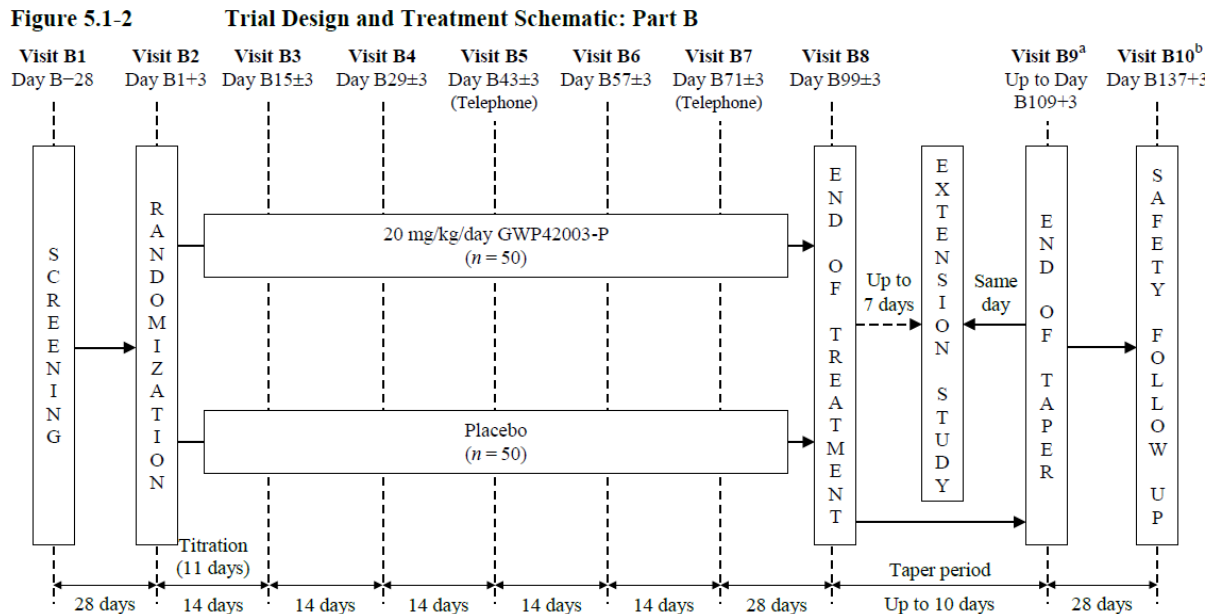


Abbildung 4-6: Design der Studie GWEP1332B

a: Für Patienten, die bei Visite 8 nicht an der OLE-Studie teilnahmen, oder für Patienten, die die Behandlung abbrachen und auslaufen ließen. Patienten, die die Behandlung abschlossen, aber nicht an der OLE-Studie teilnahmen, oder die die Studie abbrachen, wurden von Besuch B9 (oder dem Datum der letzten Verabreichung) bis Besuch B10 wöchentlich (± 3 Tage) telefonisch zur Sicherheit befragt. b: Für Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen oder die Studie abbrachen; konnte das Safety Follow-up telefonisch durchgeführt werden. Anmerkung: Die dargestellten Patientenzahlen entsprechen den Per-Protokoll geplanten Patientenzahlen.

Abkürzungen: GWP42003-P = Cannabidiol (Epidyolex[®]); OLE = Open label extension

Quelle: Clinical Study Report Studie GWEP1332 [99]

Datenanalysen

siehe Abschnitt 4.2.5.2

Charakterisierung der Studienpopulationen

GWEP1424

In der Studie GWEP1424 waren die demographischen Merkmale der ASM-Population über die Studienarme vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Das mediane Alter (Min; Max) betrug 8,3 Jahre (2,8; 17,7) im 10 mg/kg/Tag-Studienarm, 10,2 Jahre (2,6; 18,5) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 9,1 Jahre (2,2; 18,1) im PIAT + Placebo-Studienarm. Der Anteil an Frauen und Männern

war in etwa gleich verteilt, wobei im 20 mg/kg/Tag-Studienarm mit 57,5% etwas mehr Männer vertreten waren als im 10 mg/kg/Tag-Studienarm mit 51,1 % und im PIAT + Placebo-Studienarm mit 47,7 %. Hinsichtlich der Ethnie waren hauptsächlich Kaukasier vertreten (82,2 – 92,5 %). Die meisten Patienten wurden in Studienzentren in den USA behandelt (48,9 – 56,1 %). Für die In-Label Population ergibt sich ebenfalls eine hohe Ähnlichkeit der Studienarme.

Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren in der Gesamtschau sowohl in der ASM-Population als auch in der In-Label Population gut vergleichbar (siehe Tabelle 4-14) und entsprechen denen einer therapieresistenten Patientenpopulation. Während der Baseline-Phase hatten die meisten Patienten der ASM-Population entsprechend der typischen Ausprägung des DS trotz intensiver Vortherapie (Median 4 anfallssuppressive Medikamente in der Vorgeschichte) weiterhin verschiedenste Anfallstypen, darunter am häufigsten tonisch-klonische (88,9 – 95,4 %), tonische (35,6 – 52,5 %), klonische (21,5 – 32,5 %), myoklonische Krampfanfälle (35,6 – 52,3 %) und Absencen (35,4 – 52,5 %). Die Anzahl der Anfälle während der Baseline-Phase (per 28 Tage) war im Durchschnitt, wie für das therapieresistente DS typisch, sehr hoch mit im Median 23,0 Krampfanfällen (IQR 10,4; 100,0) im 10 mg/kg/Tag-Studienarm, 26,6 Krampfanfällen (IQR 10,5; 215,5) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 46,3 Krampfanfällen (IQR 16,0; 217,0) im PIAT + Placebo-Studienarm. Die Betrachtung der konvulsiven (umfasst tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Krampfanfälle) und nicht-konvulsiven Anfälle (umfasst myoklonische, zählbar fokale, andere fokale Krampfanfälle und Absencen) zeigt eine etwas höhere Anzahl an nicht-konvulsiven Anfällen. Es wurden während der Baseline-Phase 9,7 nicht-konvulsive Krampfanfälle (IQR 6,0; 82,0) im 10 mg/kg/Tag-Studienarm, 22 nicht-konvulsive Krampfanfälle (IQR 5,4; 272,4) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 27,0 nicht-konvulsive Krampfanfälle (IQR 3,0; 145,3) im PIAT + Placebo-Studienarm berichtet. Konvulsive Anfälle traten mit im Median 13,1 konvulsiven Krampfanfällen (IQR 6,0; 31,2) im 10 mg/kg/Tag-Studienarm, 9,6 konvulsiven Krampfanfällen (IQR 7,0; 22,0) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 16,63 konvulsiven Krampfanfällen (IQR 7,0; 51,1) im PIAT + Placebo-Studienarm. Insgesamt ist die Krampfanfallshäufigkeit (Median) zwischen den Studienarmen in einer vergleichbaren Spanne, welche die intra- und interindividuelle Spannweite widerspiegelt. Um dies zu berücksichtigen, wurden entsprechende statistische Analysen zur Auswertung der Krampfanfallshäufigkeiten eingesetzt (Responderanalysen, Binomialmodell; siehe Abschnitt 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.2).

Die Patienten hatten in der Historie bereits eine Vielzahl an anfallssuppressiven Medikamenten eingenommen mit im Median (Min; Max) 4 anfallssuppressiven Medikamenten (0; 12) im 10 mg/kg/Tag-Studienarm, 4 anfallssuppressiven Medikamenten (1; 11) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 4 anfallssuppressiven Medikamenten (0; 11) im PIAT + Placebo-Studienarm. Als begleitende anfallssuppressive Medikamente wurden während der Studie im Median (Min; Max) 3 anfallssuppressive Medikamente (1; 5) eingenommen, wobei nur ein kleiner Anteil der Patienten 1 anfallssuppressives Medikament einnahm (0 – 4,5 %). Ketogene Diät und/oder VNS wurden von einem Anteil zwischen 7,3 – 16,9 % begleitend angewendet. Ähnliche krankheitsspezifische Charakteristika zu der PIAT + Placebo-Gruppe der ASM-Population wurden auch bei der Placebo-Gruppe der In-Label Population beobachtet (siehe Tabelle 4-14).

In der ASM-Population nahmen in den Studienarmen mit Epidyolex® 100 % der Patienten begleitend Clobazam ein, während in der PIAT + Placebo-Gruppe ein Anteil von 63,1 % der Patienten Clobazam einnahm.

Häufig eingenommene anfallssuppressive Medikamente in der PIAT-Placebo-Gruppe der ASM-Population waren Valproat (73,8 %), Stiripentol (36,9 %), Levetiracetam (21,5 %) und Topiramamat (26,2 %).

Entsprechend der Selektion der Patientenpopulation nahmen alle Patienten der In-Label Population (100 %) begleitend Clobazam ein. Weitere häufige aktuell eingenommene anfallssuppressive Medikamente waren Valproat (68,2 – 73,2 %), Stiripentol (36,4 – 46,3 %), Levetiracetam (19,5 – 25,0 %) und Topiramamat (15,9 – 26,8 %).

GWEP1332B

In der Studie GWEP1332B ergab sich für die ASM-Population über die Studienarme ebenfalls eine hohe Vergleichbarkeit der demographischen Charakteristika (siehe Tabelle 4-15). Das mediane Alter (Min; Max) in der ASM-Population betrug 7,7 Jahre (2,5; 18,0) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 9,23 Jahre (2,3; 18,4) im PIAT + Placebo-Studienarm. Der Anteil an Frauen und Männern war in etwa gleich verteilt, wobei im 20 mg/kg/Tag-Studienarm mit 55,0 % etwas mehr Männer vertreten waren als im PIAT + Placebo-Studienarm mit 45,8 %. Hinsichtlich der Ethnie waren hauptsächlich Kaukasier vertreten (70,0 – 84,7 %). Die meisten Patienten wurden in Studienzentren in den USA behandelt (57,5 – 62,7 %). Für die In-Label Population ergibt sich ebenfalls eine hohe Ähnlichkeit der Studienarme hinsichtlich der demographischen Charakteristika (siehe Tabelle 4-15).

Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren in der Gesamtschau in der Studie GWEP1332B sowohl für die ASM-Population als auch die In-Label Population ebenfalls gut vergleichbar und entsprechen denen einer therapieresistenten Patientenpopulation. Während der Screening-Phase hatten die meisten Patienten der ASM-Population entsprechend der typischen Ausprägung des DS trotz Vortherapie weiterhin unterschiedliche Anfallstypen, darunter am häufigsten tonisch-klonische (87,5 – 88,1 %), tonische (20,3 – 32,5 %), klonische (18,6 – 22,5 %), Absencen (27,5 – 39,0 %) und myoklonische Krampfanfälle (25,0 – 42,4 %). Die Anzahl der Anfälle während der Baseline-Phase (per 28 Tage) war im Durchschnitt, wie für das therapieresistente DS typisch, sehr hoch mit im Median 22,6 Krampfanfällen (IQR 10,0; 119,7) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 41,5 Krampfanfällen (IQR 12,0; 367,0) im PIAT + Placebo-Studienarm. Die Betrachtung der konvulsiven (umfasst tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Krampfanfälle) und nicht-konvulsiven Anfälle (umfasst myoklonische, zählbar fokale, andere fokale Krampfanfälle und Absencen) zeigt eine etwas höhere Anzahl an nicht-konvulsiven Anfällen im PIAT + Placebo-Studienarm. Es traten im Median 22,6 nicht-konvulsive Krampfanfälle (IQR 2,6; 126,0) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und eine deutlich höhere Anzahl von 64,0 nicht-konvulsive Krampfanfällen (IQR 9,7; 400,0) im PIAT + Placebo-Studienarm auf. Zu Baseline wurden im Median 10,8 konvulsive Krampfanfälle (IQR 6,0; 26,0) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 14,88 konvulsive Krampfanfälle (IQR 7,0; 36,0) im PIAT + Placebo-Studienarm beobachtet. Insgesamt war die

Krampfanfallshäufigkeit (Median) zwischen den Studienarmen unterschiedlich, insbesondere hinsichtlich der nicht-convulsiven Krampfanfälle. Dies ist zum einen damit zu begründen, dass in der Studie nicht nach der Krampfanfallshäufigkeit stratifiziert wurde und zum anderem damit, dass intra- und interindividuell grundsätzlich eine hohe Spannweite an Krampfanfällen bei DS-Patienten auftreten kann. Da die statistischen Analysen zur Auswertung der Krampfanfallshäufigkeit und zugehörige Responderanalysen die Differenz der Mediane bzw. prozentuale Differenzen zwischen Behandlungszeitraum und Baseline im Vergleich zur Kontrollpopulation berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2), können diese Unterschiede mit den angewandten statistischen Methoden adäquat adressiert werden.

Die Patienten hatten in der Historie bereits eine Vielzahl an anfallssuppressiven Medikamenten eingenommen mit im Median (Min; Max) 3 anfallssuppressiven Medikamenten (0; 20) im 20 mg/kg/Tag-Studienarm und 4 anfallssuppressiven Medikamenten (0; 14) im PIAT + Placebo-Studienarm. Begleitend wurden während der Studie im Median (Min; Max) 3 anfallssuppressiven Medikamenten (2; 5) eingenommen, wobei ein geringer Anteil der Patienten 1 anfallssuppressives Medikament begleitend einnahm (5 – 6,8 %). Ein Anteil von 7,9 – 15,3 % der Patienten erhielt begleitend VNS und/oder ketogene Diät. Ähnliche krankheitsspezifische Charakteristika waren auch im Vergleich der beiden Studienarme der In-Label Population zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-15).

In der ASM-Population nahmen in den Studienarmen mit Epidyolex[®] 100 % der Patienten begleitend Clobazam ein, während in der PIAT + Placebo-Gruppe ein Anteil von 64,4 % der Patienten Clobazam einnahm. Häufig eingenommene anfallssuppressive Medikamente in der PIAT + Placebo-Gruppe der ASM-Population waren Valproat (57,6 %), Stiripentol (35,6 %), Levetiracetam (28,8 %) und Topiramate (25,4 %). Im Vergleich dazu war im Epidyolex[®]-Studienarm der Anteil an Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Stiripentol mit 57,5 % etwas höher, während weniger Patienten Levetiracetam (15,0 %) einnahmen.

Entsprechend der Selektion der Patientenpopulation nahmen in der In-Label Population alle Patienten (100 %) des Epidyolex[®]- und des PIAT + Placebo-Studienarms begleitend Clobazam ein. Weitere häufige eingenommene anfallssuppressive Medikamente waren Valproat (55,3 – 65,0 %), Stiripentol (36,8 – 57,5 %), Levetiracetam (15,0 – 23,7 %) und Topiramate (18,4 – 20,0 %).

Ähnlichkeit der Studien

Die Studien GWEP1424 und GWEP1332B sind bezüglich Studiendesign, Studienpopulation, Behandlung, Studiendauer und erhobener Endpunkte sehr gut miteinander vergleichbar. Beide Studien sind doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien mit Kindern und Jugendlichen (2 – 18 Jahre) mit DS und ≥ 4 convulsiven Krampfanfällen in den 28 Tagen der Baseline-Phase. In beiden Studien folgte auf eine 4-wöchige Baseline-Phase eine Behandlung über 14 Wochen sowie eine Nachbeobachtung über 4 Wochen. In GWEP1424 wurden Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag und Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag mit PIAT + Placebo verglichen, in GWEP1332B nur Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag

mit PIAT + Placebo. Entsprechend wird zur Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex[®] in der Dosierung 10 mg/kg/Tag (in der Fachinformation empfohlene Dosierung) die Studie GWEP1424 herangezogen, für die zugelassene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag werden zudem die Ergebnisse aus den beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie GWEP1424 und GWEP1332B sind aufgrund des Studiendesigns und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien, Israel und den Niederlanden durchgeführt. Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Auch wenn keine Studienzentren aus Deutschland teilnahmen, sind wesentliche demographische Kriterien des deutschen Versorgungskontextes erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethnischen Gruppe der Kaukasier an.

Über die Einschlusskriterien der Studien war gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit Dravet-Syndrom entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Epidyolex[®] behandelt wird. Die Studienpopulation umfasste Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren, entsprechend der vornehmlichen Relevanz des Dravet-Syndroms in der Pädiatrie.

Eine weiterführende Analyse der einzelnen Patienten der Studienpopulation zeigt zudem, dass bei der Mehrzahl der Patienten (>80 %) bereits eine Therapieeskalation stattgefunden hat, die – gemessen an den Empfehlungen zu Therapien der letzten Linie der aktuellen Leitlinie des NICE – eine weitere Optimierung nicht mehr ermöglicht [11, 12]. Die individuelle Pharmakoresistenz der Probanden geht weit über die Kriterien der ILAE für das Vorliegen einer Pharmakoresistenz hinaus – das Versagen von mindestens 2 anfallssuppressiven Medikamenten bei adäquatem Einsatz – [13] und wurde anhand der folgenden Kriterien analysiert (siehe Abbildung 4-1).

Aktuelle Behandlung oder Behandlung in der Historie

- mit der Last-line Therapie Kaliumbromid, oder
- mit der Last-line Therapie Valproat/Valproinsäure für Frauen im gebärfähigen Alter (Kontraindikation), oder
- mit einer der als Last-line Therapien in Erwägung zu ziehenden nicht-medikamentösen Therapien (Epilepsiechirurgie, VNS oder ketogene Diät), oder
- mit ≥ 3 verschiedenen ASM-Klassen.

Zu den Last-line Therapien zählen sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Behandlungen.

Dies spiegelt das typische Krankheits- und Behandlungsbild beim DS, da es sich um eine der am schwierigsten zu therapierenden Epilepsieformen handelt, wobei die Krampfanfälle der Patienten, trotz dessen, dass sie in der Vergangenheit und aktuell mit einer Vielzahl an anfallssuppressiven Medikamenten behandelt wurden und werden, dennoch nicht adäquat kontrolliert werden können. Die untersuchte Studienpopulation entspricht damit der typischen Charakterisierung von Patienten mit DS, die durch eine Pharmakoresistenz gekennzeichnet werden können. Dies wird auch aus vorliegenden Daten aus dem deutschen Versorgungskontext bestätigt. Die deutsche Kohorte der DISCUSS Studie zeigt, dass die DS-Patienten aktuell im Mittel 2 anfallssuppressive Medikamente (SD 1,4; Spanne: 0–6, Median 3) und in der Vergangenheit im Mittel 3,2 anfallssuppressive Medikamente (SD 3,0; Spanne: 0–11, Median 2) erhalten hatten [18]. Damit ist eine Übertragbarkeit hinsichtlich der Baseline-Krankheitscharakteristika und vorherigen Therapien gegeben.

In der Gesamtschau ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext damit gegeben. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GWEP1424	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	hoch
GWEP1332B	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B sind doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre), mittels interaktiver webbasierter Systeme (Interactive Web Response System, IWRS). Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen (u.a. Berechnung des Effektmaßes RR) wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß der Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [48]. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt.

Die Auswertung des zulassungskonformen Verum-Arms im Vergleich zur PIAT + Placebo-Gruppe (gesamthaft ASM-Population) erfolgte post-hoc. Da das Kriterium zur Auswahl dieser Ziel-Gruppe (aktuelle Clobazam-Anwendung + Epidyolex[®]) bei der Randomisierung nicht Bestandteil der Stratifizierung war, ist die Wahrung der Randomisierung nicht gewährleistet. Ergänzend wird zudem die zulassungskonforme Teilpopulation (d.h. Epidyolex[®] + Clobazam-Anwendung) vs. der PIAT mit Clobazam + Placebo-Gruppe (gesamthaft In-Label Population) dargestellt. In diesem Fall kann die Randomisierung analog ebenfalls nicht gewährleistet werden. Allerdings sind die demographischen Charakteristika und die Krankheitscharakteristika (ausgenommen Baseline-Krampfanfallshäufigkeit) der Studienarme der In-Label und der ASM-Population jeweils vergleichbar, sodass ein Vergleich weiterhin adäquat ist. Die Unterschiede in der Baseline-Krampfanfallshäufigkeit (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1) werden durch die statistischen Analysen adäquat berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Das Verzerrungspotential der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B wird daher lediglich aus formalen Gründen auf Studienebene als hoch bewertet, da – aufgrund der Vorgaben der FI – nicht die gesamte ITT-Population für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Epileptische Krampfanfälle	Globaler Betreuer Eindruck	Schlafstörungen
GWEP1424	ja	ja	ja	ja
GWEP1332B	ja	ja	ja	ja
	Vineland-Skalen II	QOLCE	Verträglichkeit	
GWEP1424	ja ^a	ja ^a	ja	
GWEP1332B	ja ^a	ja ^a	ja	
a: Rücklaufquote unter 70 % (siehe Modul 5 [59]); Auf eine Darstellung wird verzichtet; Die Ergebnisse der Endpunkte basierend auf der In-Label Population sind im Nutzendossier von 2020 dargestellt [61].				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.

Studie	Operationalisierung
1424 und 1332B	<p>Erhebung</p> <p>Die Mortalität wurde im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) als UE mit Todesfolge erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5) [97, 100].</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten [97, 100]</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Laut SAP war keine gesonderte Auswertung des Gesamtüberlebens vorgesehen [98, 102].</p>

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWEP1424	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
GWEP1332B	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beiden Studien als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Die Studie war doppelt verblindet, sodass die Verblindung der Endpunkterheber sichergestellt war. Die Erhebung und Analyse des Endpunktes erfolgte im Rahmen der SUE (UE mit Todesfolge) auf Basis des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten zulassungskonformen Population (In-Label Population) bzw. der ASM-Population, da alle randomisierten Patienten dieser Teilpopulationen wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft.

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

Innerhalb der Studien GWEP1424 und GWEP1332B traten keine Todesfälle auf. Die Mortalität wird im Rahmen der Verträglichkeit durch die Gesamtrate der in den Studien aufgetretenen Todesfälle abgebildet (Tabelle 4-76; Tabelle 4-77).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Metaanalyse

Nicht zutreffend.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien GWEP1424 und GWEP1332B wurde in Nordamerika (USA) und Europa durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1424	<p>Erhebung</p> <p>Das Auftreten von Krampfanfällen wurde von den Patienten oder ihren Betreuern über ein IVRS aufgezeichnet [101].</p> <p>Zu den berichteten epileptischen Krampfanfällen gehören [101]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krampfanfälle, gesamt (konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle) - Konvulsive Krampfanfälle (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch) - Nicht-konvulsive Krampfanfälle (myoklonisch, fokal oder Absencen) - Episoden von Status epilepticus (Krampfanfälle, die länger als 30 Minuten dauern) <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte täglich in Form eines IVRS-Tagebucheintrags beginnend zu Baseline (Visite 1 bzw. B1, Tag -28) bis zu Behandlungsende [101]. Das Behandlungsende wurde wie folgt definiert [101]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsende: Visite 8 (bis Tag 99±3) mit Möglichkeit in die OLE-Studie zu wechseln • Ende der Ausschleichphase (für Patienten, die nicht in OLE-Studie wechselten): Visite 9 (bis Tag 109±3) • Studienabschluss (für Patienten, die während Ausschleichphase nicht in OLE-Studie wechselten): Visite 10 (bis Tag 137±3) • Die letzte Visite bei Studienabbruch <p>Es liegen Auswertungen zur gesamten 14-wöchigen Behandlungsphase vor.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Für die primäre Analyse wird jeweils die In-Label Population (basierend auf der ITT-Population) für die nachstehend dargestellten Auswertungen herangezogen. Ergänzend werden jeweils Analysen basierend auf der ASM-Population (basierend auf der ITT-Population) durchgeführt und dargestellt. Der Vergleich zur PIAT + Placebo-Gruppe erfolgt jeweils mit beiden Epidyolex®-Dosierungen (10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag) [41, 106]. Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzlevel von 0,05. Fehlende Daten wurden, wenn nicht anders angegeben, nicht imputiert.</p> <p>Häufigkeit der Krampfanfälle:</p> <p>Die Analyse der konvulsiven Krampfanfallshäufigkeiten war im SAP präspezifiziert [102]. Für die Analysen der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit und der nicht-konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit wird analog vorgegangen. Für die Auswertung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, die Häufigkeit konvulsiver (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch) und nicht-konvulsiver Krampfanfälle (Absencen, myoklonische, zählbare fokale und andere fokale) wird der Behandlungszeitraum (Titrations-Zeitraum +</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Erhaltungszeitraum) betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die primäre Analyse der Krampfanfallshäufigkeiten erfolgte mittels negativer binomialer Regression basierend auf die Summe der Krampfanfälle während des Behandlungszeitraums [102]. Es wird die prozentuale Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline für den gesamten Behandlungszeitraum für jede Behandlungsgruppe dargestellt. <p>Für die primäre Analyse wurde ein mixed effects Modell mit Messwiederholungen im Rahmen der verallgemeinerten linearen Modelle angewendet, um die beobachtete Anzahl von Krampfanfällen in der Baseline- und der Behandlungsperiode zu modellieren, wobei die Negativ-Binomialverteilung als Verteilung der Zielvariable (Anzahl der Krampfanfälle) angenommen wird.</p> <p>Das Modell enthält die Altersgruppe (2–5 Jahre, 6–12 Jahre and 13–18 Jahre), den Zeitpunkt (eine Indikatorvariable für Baseline-Periode und Behandlungsperiode), die Behandlungsgruppe und die Interaktion Zeitpunkt * Behandlungsgruppe als feste Effekte und Patient als zufälligen Effekt. Die log-transformierte Anzahl von Beobachtungstagen für beide Perioden wird als Offset-Variable verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> Eine Sensitivitätsanalyse wurde mittels einer Auswertung mit nicht-parametrischen Methoden durchgeführt. Dargestellt wird die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %- KI und p-Wert mittels Wilcoxon-Rangsummentest [102]. <p><u>Responder-Analysen:</u></p> <p>Responder-Analysen bezüglich der Reduktion konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zur Baseline-Phase waren als sekundäre Endpunkte präspezifiziert [102].</p> <p>Patienten wurden als Responder definiert, wenn die prozentuale Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit (gesamt, konvulsiv und nicht-konvulsiv) im Vergleich zur Baseline-Phase $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder $= 100\%$ betrug [102]. Die Erhöhung der Krampfanfallshäufigkeit gegenüber Baseline mit $>0\%$ wird zusätzlich dargestellt. Angegeben wird die Differenz der prozentualen Anteile und das geschätzte OR mit 95 %-KI. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet [102]. Ergänzend wurde zudem das RR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre). Analog wurden post hoc Analysen zur Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit und der Reduktion der nicht-konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit durchgeführt und dargestellt.</p> <p><u>Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle</u></p> <p>Es wurde bestimmt, wie viele aufeinanderfolgende Tage die längste Zeit ohne jegliche Krampfanfälle während der Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline-Phase umfasste. Für jede Behandlungsgruppe wurde die Differenz zwischen der Screening-Phase und der Behandlungsphase ermittelt. Als primäre Analyse wurde für jede Behandlungsgruppe die prozentuale Veränderung (95 %-KI) zwischen der Screening-Phase und der Behandlungsphase sowie die geschätzten Verhältnisse (95 %-KI) mittels des Negativ-binomial Modells ermittelt. Als sekundäre Analyse wird die Analyse basierend auf der Median-Differenz (inkl. 95 %-KI) mit dem p-Wert mittels Wilcoxon Rangsummentest dargestellt. Es werden jeweils die Analysen zu den konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle zur Baselinephase und während des Behandlungszeitraums dargestellt.</p> <p><u>Status epilepticus</u></p> <p>Die Anzahl der Patienten mit konvulsiven und nicht-konvulsiven Status epilepticus wird für den Behandlungszeitraum dargestellt. Die Anzahl der Patienten, mit Status epilepticus (getrennt nach konvulsiv und nicht-konvulsiv) während der Behandlungsphase, wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst [102].</p>

Studie	Operationalisierung
	Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlungsphase ein Status epilepticus auftrat, wird mit dem relativen Effektmaß OR mit 95 %-KI dargestellt und der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) angegeben. Ergänzend wurde zudem das RR und die RD, jeweils mit 95 %-KI, berechnet.
GWEP1332B	<p>Erhebung</p> <p>Das Auftreten von Krampfanfällen wurde wie für Studie GWEP1424 beschrieben von den Patienten oder ihren Betreuern über ein IVRS aufgezeichnet [97].</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte waren analog zur Studie GWEP1424 [97].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die statistischen Analysen erfolgten wie für Studie GWEP1424 beschrieben. Die primäre Analyse der Krampfanfallshäufigkeiten mittels des Negativ-binomial Modells wurde post-hoc definiert. Die im Rahmen dieses Dossiers dargestellte Sensitivitätsanalyse (Mediandifferenz nach Hodges' Lehmann und Auswertung mittels Wilcoxon-Rangsummentest) war im SAP als primäre Analyse präspezifiziert. Diese Auswertungen werden analog zur GWEP1424 als Sensitivitätsanalyse dargestellt [98]. Mit fehlenden Daten wurde vorgegangen wie für Studie GWEP1424 beschrieben [98].</p>
ITT = Intention to treat; IVRS = interaktives sprachbasiertes System (interactive voice response system); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risikodifferenz; RR = relatives Risiko; vs. = versus	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Epileptische Krampfanfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWEP1424	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWEP1332B	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beiden Studien als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges

Verzerrungspotential. Die Endpunkterheber waren verblindet. Alle Patienten wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die post-hoc Auswertung basierend auf der In-Label Population und der ASM-Population folgte den Angaben aus dem SAP zur Analyse des primären Endpunkts (d.h. Auswertung mittels negativer binomialer Regression), mit Ausnahme der primären Analyse der Studie GWEP1332B. Sonstige möglicherweise verzerrende Aspekte ergeben sich daher für die Studie GWEP1332B. Denn in dem SAP zur Studie GWEP1332B war die Analyse mittels binomialer Regression nicht prädefiniert, sondern die Differenz der Mediane nach Hodges' Lehmann als primäre Analyse definiert. Die Auswertung mittels binomialer Regression wird allerdings als adäquate primäre Analyse erachtet, da diese Methode den optimalen Ansatz zur Auswertung der Daten bietet. Die Analyse früherer Studien in den Indikationen DS und Lennox-Gastaut-Syndrom weisen darauf hin, dass Krampfanfallszählungen in einem generalisierten linearen Modell mit negativ-binomialer Verteilung eine optimale Anpassung des Modells an die Daten erlaubt. Zudem kann mit dem Modell die exakte Krampfanfallszahl in der Behandlungsperiode zusammen mit der Anzahl an Tagen mit Daten und als Offset im Modell geschätzt werden, ohne die Krampfanfallszahl vor der Analyse in eine Häufigkeit transformieren zu müssen [101, 102]. Die Differenz der Mediane nach Hodges' Lehmann wird im Dossier als Sensitivitätsanalyse präsentiert. Daher ergibt sich kein erhöhtes Verzerrungspotential auf Basis der post-hoc Auswertung. Die Post-hoc definierte Analyse der „längsten konsekutiven Tage ohne Krampfanfall“ erfolgte basierend auf der initialen Nutzenbewertung und wird als adäquat erachtet. Weitere post-hoc Analysen (u.a. Berechnung von Effektmaßen wie RR) wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß der Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [48]. In der Gesamtschau ist die Berichterstattung daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine weiteren Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Epileptische Krampfanfälle“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt Morbidität: Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit werden für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B folgende Analysen dargestellt:

1. Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit (Veränderung zur Baseline)

- Primäranalyse der In-Label Population
- Sensitivitätsanalyse der In-Label Population
- Primäranalyse der ASM-Population
- Sensitivitätsanalyse der ASM-Population

2. Responderanalysen – Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit

- Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, =100% basierend auf der In-Label Population
- Anstieg um $>0\%$ basierend auf der In-Label Population
- Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, =100% basierend auf der ASM-Population
- Anstieg um $>0\%$ basierend auf der ASM-Population

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Baseline-Phase			
n	45	40	41
Median (IQR)	23,0 (10,4; 100,0)	26,6 (10,5; 215,5)	46,0 (13,0; 192,7)
Behandlungsphase^b			
n	45	40	41
Median (IQR)	8,8 (2,7; 38,1)	10,4 (4,5; 106,8)	31,0 (7,8; 91,7)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	41
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,34 [0,27; 0,42]	0,42 [0,34; 0,53]	0,59 [0,48; 0,74]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	66,0 % [57,7 %; 72,7 %]	57,7 % [46,6 %; 66,4 %]	40,7 % [26,0 %; 52,5 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline– Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,57 [0,42; 0,78]	0,71 [0,52; 0,98]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	42,6 % [21,7 %; 58,0 %]	28,6 % [1,6 %; 48,2 %]	-
p-Wert	0,0006	0,0399	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	41
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-60,0 (-88,1; -36,1)	-55,3 (-73,2; -39,9)	-41,2 (-62,3; -2,6)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-22,90 [-37,22; -6,31]	-18,29 [-34,98; -3,83]	-
p-Wert ^d	0,0057	0,0184	-
a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.			
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.			
c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.			
d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.			
IQR = Interquartilspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie			
Quellen: Dossieranalysen Tabelle 5; 7; 95; 96 [103], Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Baseline-Phase			
n	45	40	65
Median (IQR)	23,0 (10,4; 100,0)	26,6 (10,5; 215,5)	46,3 (16,0; 217,0)
Behandlungsphase^b			
n	45	40	65
Median (IQR)	8,8 (2,7; 38,1)	10,4 (4,5; 106,8)	35,7 (10,2; 124,0)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	65
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,34 [0,28; 0,42]	0,42 [0,34; 0,53]	0,70 [0,59; 0,84]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	65,9 % [57,8 %; 72,5 %] ^e	57,6 % [46,8 %; 66,3 %] ^e	29,6 % [16,4 %; 40,7 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,48 [0,37; 0,64]	0,60 [0,45; 0,80]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	51,6 % [36,4 %; 63,2 %]	39,8 % [20,0 %; 54,8 %]	-
p-Wert	<0,0001	0,0006	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	65
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-60,0 (-88,1; -36,1)	-55,3 (-73,2; -39,9)	-26,8 (-58,1; 7,0)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-34,07 [-48,77; -19,37]	-30,22 (-45,93; -14,51)	-
p-Wert ^d	<0,0001	0,0004	-
a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.			
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.			
c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.			
d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.			
e: Für das Modell werden die Varianzen für die Berechnung einbezogen, daher sind die Werte der Epidyolex [®] -Behandlungsarme nicht identisch mit der In-Label Population.			
IQR = Interquartilsspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie			
Quellen: Dossieranalysen Tabellen 5, 7 [103], CSR GWEP1424 Tabelle 12.1, 12.3 [101]; Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Baseline-Phase		
n	40	38
Median (IQR)	22,6 (10,0; 119,7)	41,5 (14,0; 417,1)
Behandlungsphase^b		
n	40	38
Median (IQR)	8,4 (3,8; 72,0)	29,4 (6,8; 297,6)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	38
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,46 (0,34; 0,62)	0,73 [0,54; 0,98]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	54,0 % [38,2 %; 65,7 %]	27,3 % [2,4 %; 45,9 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,63 [0,42; 0,96]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	36,7 % [3,9 %; 58,3 %]	-
p-Wert	0,0321	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	38
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-39,5 (-79,7; -7,9)	-8,1 (-44,6; 21,1)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^f [95 %-KI]	-24,52 [-55,34; -2,58]	-
p-Wert ^d	0,0224	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.</p> <p>d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.</p> <p>IQR = Interquartilsspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Dossieranalysen Tabellen 9, 97 [103], Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Baseline-Phase		
n	40	59
Median (IQR)	22,6 (10,0; 119,7)	41,5 (12,0 367,0)
Behandlungsphase^b		
n	40	59
Median (IQR)	8,4 (3,8; 72,0)	31,1 (7,7; 282,6)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	59
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,46 (0,35; 0,61)	0,73 [0,58; 0,91]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	53,8 % [39,0 %; 65,0 %]	27,0 % [8,9 %; 41,6 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,63 [0,44; 0,90]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	36,7 % [9,7 %; 55,6 %]	-
p-Wert	0,0123	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	59
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-39,5 (-79,7; -7,9)	-9,0 (-51,4; 19,6)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-27,06 (-49,99; -4,13)	-
p-Wert ^d	0,0146	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.</p> <p>d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.</p> <p>IQR = Interquartilspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Dossieranalysen Tabellen 9, 10 [103], CSR GWEP1332B Tabellen 12.2, 12.3 [99], Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 25%			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	35/45 (77,8 %)	33/40 (82,5%)	24/41 (58,5 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,4 [0,91; 6,32]	3,19 [1,14; 8,97]	-
RR [95 %-KI]	1,75 [0,94; 3,27]	2,27 [1,07; 4,81]	-
RD [95 %-KI]	0,19 [-0,001; 0,39]	0,24 [0,05; 0,43]	-
p (CMH)	0,0762	0,0242	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 50%			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	30/45 (66,7 %)	27/40 (67,5 %)	17/41 (41,5 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,97 [1,2; 7,38]	2,85 [1,15; 7,09]	-
RR [95 %-KI]	1,76 [1,09; 2,83]	1,78 [1,07; 2,96]	-
RD [95 %-KI]	0,25 [0,05; 0,46]	0,26 [0,05; 0,47]	-
p (CMH)	0,0188	0,0213	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 75 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	15/45 (33,3 %)	9/40 (22,5 %)	2/41 (4,9 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	10,63 [2,03; 55,58]	6,13 [1,14; 33,01]	-
RR [95 %-KI]	1,42 [1,15; 1,76]	1,23 [1,03; 1,48]	-
RD [95 %-KI]	0,28 [0,13; 0,44]	0,18 [0,03; 0,32]	-
p (CMH)	0,0013	0,0211	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit = 100%			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	1/45 (2,2 %)	2/40 (5,0 %)	1/41 (2,4 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,14 [0,08; 16,61]	1,94 [0,15; 25,82]	-
RR [95 %-KI]	1,00 [0,93; 1,08]	1,02 [0,95; 1,10]	-
RD [95 %-KI]	-0,0022 [-0,07; 0,06]	0,03 [-0,06; 0,11]	-
p (CMH)	0,9191	0,6312	-
Anstieg der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit > 0 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	3/45 (6,7 %)	3/40 (7,5 %)	9/41 (22,0 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,29 [0,07; 1,19]	0,26 [0,06; 1,12]	-
RR [95 %-KI]	0,85 [0,71; 1,02]	0,84 [0,70; 1,00]	-
RD [95 %-KI]	-0,15 [-0,30; -0,01]	-0,14 [-0,30; 0,01]	-
p (CMH)	0,0712	0,0649	-

GWEP1424	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen [59]</p>			

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 25%			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	35/45 (77,8 %)	33/40 (82,5%)	33/65 (50,8 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,30 [1,38; 7,85]	4,42 [1,71; 11,42]	-
RR [95 %-KI]	2,11 [1,18; 3,77]	2,74 [1,35; 5,57]	-
RD [95 %-KI]	0,27 [0,10 0,44]	0,32 [0,15; 0,49]	-
p (CMH)	0,0062	0,0014	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 50%			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	30/45 (66,7 %)	27/40 (67,5 %)	20/65 (30,8 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	4,70 [2,03; 10,89]	4,513 [1,94; 10,51]	-
RR [95 %-KI]	2,06 [1,33; 3,18]	2,12 [1,32; 3,40]	-
RD [95 %-KI]	0,36 [0,18; 0,54]	0,37 [0,18; 0,55]	-
p (CMH)	0,0002	0,0003	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 75 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	15/45 (33,3 %)	9/40 (22,5 %)	2/65 (3,1 %)
Epidyolex[®] vs. Placebo			
OR [95 %-KI]	16,14 [3,20; 81,43]	9,36 [1,79; 48,85]	-
RR [95 %-KI]	1,44 [1,17; 1,78]	1,25 [1,05; 1,49]	-
RD [95 %-KI]	0,30 [0,16; 0,45]	0,19 [0,06; 0,33]	-
p (CMH)	<0,0001	0,0018	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit = 100%			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	1/45 (2,2 %)	2/40 (5,0 %)	1/65 (1,5 %)
Epidyolex[®] vs. Placebo			
OR [95 %-KI]	1,62 [0,12; 22,60]	3,14 [0,25; 38,85]	-
RR [95 %-KI]	1,01 [0,95; 1,07]	1,03 [0,96; 1,12]	-
RD [95 %-KI]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,03 [-0,04; 0,11]	-
p (CMH)	0,7028	0,3661	-
Anstieg der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit > 0 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	3/45 (6,7 %)	3/40 (7,5 %)	20/65 (30,8 %)
Epidyolex[®] vs. Placebo			
OR [95 %-KI]	0,1758 [0,05; 0,64]	0,17 [0,04; 0,64]	-
RR [95 %-KI]	0,76 [0,63; 0,90]	0,75 [0,63; 0,89]	-
RD [95 %-KI]	-0,24 [-0,37; -0,11]	-0,23 [-0,37; -0,09]	-
p (CMH)	0,0037	0,0050	-

GWEP1424	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen [59]</p>			

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 25%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	22/40 (55,0 %)	13/38 (34,2 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,38 [0,94; 6,02]	-
RR [95 %-KI]	1,46 [0,97; 2,21]	-
RD [95 %-KI]	0,21 [-0,01; 0,42]	-
p (CMH)	0,07	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 50%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	18/40 (45,0 %)	9/38 (23,7 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,52 [0,93; 6,78]	-
RR [95 %-KI]	1,35 [0,97; 1,88]	-
RD [95 %-KI]	0,21 [0,01; 0,42]	-
p (CMH)	0,07	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 75%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	12/40 (30,0 %)	7/38 (18,4 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,82 [0,63; 5,26]	-
RR [95 %-KI]	1,15 [0,90; 1,48]	-
RD [95 %-KI]	0,12 [-0,07; 0,30]	-
p (CMH)	0,27	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit = 100%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	3/40 (7,5 %)	0/38 (0,0 %)
Epidyolex® vs. Placebo		
OR [95 %-KI]	n.b.	-
RR [95 %-KI]	1,07 [0,99; 1,15]	-
RD [95 %-KI]	0,08 [-0,01; 0,16]	-
p (CMH)	0,13	-
Anstieg der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit > 0 %		
Patienten mit Ereignis –n/N (%)	8/40 (20,0)	15/38 (39,5)
Epidyolex® vs. Placebo		
OR [95 %-KI]	0,32 [0,11; 0,95]	-
RR [95 %-KI]	0,74 [0,55; 1,00]	-
RD [95 %-KI]	-0,19 [-0,39; 0,004]	-
p (CMH)	0,0366	-
a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.		

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit^a	
	Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 25%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	22/40 (55,0 %)	21/59 (35,6 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,24 [0,98; 5,15]	-
RR [95 %-KI]	1,43 [0,97; 2,11]	-
RD [95 %-KI]	0,19 [-0,003; 0,39]	-
p (CMH)	0,0583	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 50%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	18/40 (45,0 %)	15/59 (25,4 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,37 [1,00; 5,61]	-
RR [95 %-KI]	1,34 [0,98; 1,83]	-
RD [95 %-KI]	0,20 [0,01; 0,39]	-
p (CMH)	0,0519	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ≥ 75%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	12/40 (30,0 %)	9/59 (15,25 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,28 [0,87; 6,00]	-
RR [95 %-KI]	1,20 [0,96; 1,51]	-
RD [95 %-KI]	0,15 [-0,02; 0,32]	-
p (CMH)	0,0903	-
Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit = 100%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	3/40 (7,5 %)	0/59 (0,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	n.b.	-
RR [95 %-KI]	1,07 [0,99; 1,17]	-
RD [95 %-KI]	0,08 [-0,01; 0,16]	-
p (CMH)	0,0482	-
Anstieg der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit > 0 %		
Patienten mit Ereignis –n/N (%)	8/40 (20,0)	23/59 (39,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	0,35 [0,13; 0,95]	-
RR [95 %-KI]	0,76 [0,60; 0,98]	-
RD [95 %-KI]	-0,19 [-0,37; -0,01]	-
p (CMH)	0,0366	-
a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle, Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle, Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen,		

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Studie GWEP1424

In-Label Population

In der Studie GWEP1424 (In-Label Population) zeigte sich zum Ende der Behandlung in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der *Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline* um 42,6 % (Effektschätzer: 0,57; 95%-KI: [0,42; 0,78]; p = 0,0006), siehe Tabelle 4-22). Im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm zeigte sich im Vergleich zum PIAT + Placebo-Arm ebenfalls eine signifikant reduzierte Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um 28,6 % (Effektschätzer: 0,71; 95%-KI: [0,52; 0,98]; p = 0,0399). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse. Die Gesamt-Anfallshäufigkeit wurde im Vergleich zu Baseline im Median um 60,0 % unter Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) bzw. 41,2 % (PIAT + Placebo) reduziert und war mit einer medianen Differenz zwischen den Studienarmen von -22,90 (95 %-KI: [-37,22; -6,31]; p = 0,0057) signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 4-22).

Die Responderanalysen zu der Studie GWEP1424 (In-Label Population) zeigen, dass der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 50 %* gegenüber Baseline sowohl in der Epidyolex[®]-Gruppe (10 mg/kg/Tag) als auch in der Epidyolex[®]-Gruppe (20 mg/kg/Tag) mit 66,7 % bzw. 67,5 % größer als in der PIAT + Placebo-Gruppe (41,5 %) sind. Das relative Risiko (RR) beträgt 1,76 (95 %-KI: [1,09; 2,83], p = 0,0188) bzw. 1,78 (95 %-KI: [1,07; 2,96], p = 0,0213), und ist jeweils zugunsten der Epidyolex[®]-Gruppe statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-26).

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) und Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) jeweils gegenüber PIAT + Placebo mit einem RR von 1,42 (95 %-KI: [1,15; 1,76], p = 0,0013) bzw. 1,23 (95 %-KI: [1,03; 1,48], p = 0,0211).

In den Analysen zur *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 25 %* zeigen sich für den Vergleich von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex[®]. Statistisch signifikante Vorteile ergeben sich zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo mit RR = 2,27 (95 %-KI: [1,07; 4,81], p = 0,0242).

Die ergänzende Analyse zum Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 % zeigt, dass weniger Probanden in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe (3 Patienten [6,7 %]) und Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe (3 Patienten [7,5 %]) als in der PIAT + Placebo-Gruppe (9 Patienten [22,0 %]) dieses Ereignis zeigten. Das RR ist im Vergleich beider Epidyolex[®] Gruppen nicht signifikant unterschiedlich zu PIAT + Placebo ($p = 0,0712$ bzw. $p = 0,0649$).

ASM-Population

Die Analysen basierend auf der ASM-Population zeigen ein ähnliches Ergebnis wie für die In-Label Population (siehe Tabelle 4-23). Zum Ende der Behandlung ist die Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit (gesamt) im Vergleich zu PIAT + Placebo in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe um 51,6 % reduziert (Effektschätzer: 0,48; 95 %-KI: [0,37; 0,64]; $p < 0,0001$) sowie in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe um 39,8 % (Effektschätzer: 0,60; 95 %-KI: [0,45; 0,80]; $p = 0,0006$) reduziert. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Tabelle 4-23).

Die Responderanalysen zu der Studie GWEP1424 basierend auf der ASM-Population zeigen eine höhere Anzahl an Respondern im Vergleich zur gesamten PIAT + Placebo-Gruppe. Der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 50 %* gegenüber Baseline ist sowohl in der Epidyolex[®]-Gruppe (10 mg/kg/Tag) als auch in der Epidyolex[®]-Gruppe (20 mg/kg/Tag) mit 66,7 % bzw. 67,5 % größer als in der PIAT + Placebo-Gruppe mit 30,8 %. Das RR beträgt 2,06 (95 %-KI: [1,33; 3,18], $p = 0,0002$) bzw. 2,12 (95 %-KI: [1,32; 3,40], $p = 0,0003$), und ist jeweils zugunsten der Epidyolex[®]-Gruppe statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-27).

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) jeweils gegenüber PIAT + Placebo mit einem RR von 1,44 (95 %-KI: [1,17; 1,78], $p < 0,0001$) bzw. 1,25 (95 %-KI: [1,05; 1,49], $p = 0,0018$). Zudem sind in den *Analysen zur Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 25 %* ebenfalls für den Vergleich von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo signifikant mehr Responder zu verzeichnen zugunsten von Epidyolex[®] (RR = 2,11; 95 %-KI: [1,18; 3,77], $p = 0,0062$ bzw. RR = 2,74; 95 %-KI: [1,35; 5,57], $p = 0,0014$).

Die ergänzende Analyse zum Anstieg der Häufigkeit an Gesamt-Krampfanfällen > 0 % zeigt, dass weniger Probanden in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe (3 Patienten [6,7 %]) und Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe (3 Patienten [7,5 %]) als in der PIAT + Placebo-Gruppe (20 Patienten [30,8 %]) dieses Ereignis zeigten. Das RR ist im Vergleich beider Epidyolex[®] Gruppen signifikant unterschiedlich zu PIAT + Placebo ($p = 0,0037$ bzw. $p = 0,0050$).

Studie GWEP1332B

In-Label Population

In der Studie GWEP1332B wurde basierend auf der In-Label Population zum Ende der Behandlung in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt) um 36,7 % (Effektschätzer: 0,63; 95%-KI: [0,42; 0,96]; p = 0,0321, siehe Tabelle 4-24) erreicht.

Die Responderanalysen zeigen, dass der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 50 %* gegenüber Baseline in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe mit 45,0 % numerisch größer war als in der PIAT + Placebo-Gruppe (23,7 %) und verfehlt mit RR 1,35 (95 %-KI: [0,97; 1,88], p = 0,07) knapp die Signifikanzschwelle (siehe Tabelle 4-28).

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich numerische Vorteile für Epidyolex[®] gegenüber PIAT + Placebo, im Behandlungszeitraum mit einem RR von 1,15 (95 %-KI: [0,90; 1,48], p = 0,27). In den Analysen zur *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 25 %* sowie *um 100 %* zeigen sich ebenfalls numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex[®]. Die Analysen zum Anstieg der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit > 0 % zeigen einen signifikanten Vorteil für Epidyolex[®] gegenüber PIAT + Placebo mit einem RR von 0,32 (95 %-KI: [0,55; 1,00], p = 0,036) (siehe Tabelle 4-28).

ASM-Population

Die Analysen basierend auf der ASM-Population zeigen ein ähnliches Ergebnis wie in der In-Label Population (siehe Tabelle 4-25). Zum Ende der Behandlung ist die Anfallshäufigkeit (gesamt) im Vergleich zu PIAT + Placebo in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe um 36,7 % (Effektschätzer: 0,63; 95 %-KI: [0,44; 0,90]; p = 0,0123) reduziert. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Tabelle 4-25).

Die Responderanalysen basierend auf der ASM-Population (siehe Tabelle 4-29) zeigen, dass der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 50 %* gegenüber Baseline in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe mit 45,0 % numerisch größer ist als in der PIAT + Placebo-Gruppe (25,4 %) und verfehlt mit RR = 1,43 (95 %-KI: [0,97; 2,11], p = 0,0583) auch im Vergleich zur gesamten PIAT + Placebo-Gruppe knapp die Signifikanzschwelle.

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich numerische Vorteile für Epidyolex[®] gegenüber PIAT + Placebo. In den Analysen zur *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 25 %* sowie *um 100 %* zeigen sich ebenfalls numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Tabelle 4-29).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt *Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit* wurde für die Analyse der Veränderung zu Baseline (Verhältnisse nach Negativ-Binomial Modell) und die Responderanalysen jeweils eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex® in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen PIAT + Placebo unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines Modells mit zufälligen Effekten gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 [48] durchgeführt. Für die Interpretation wurde das Modell mit festen Effekten herangezogen, da dieses Modell bei Vorliegen von zwei Studien zu bevorzugen ist [48]. Für die Sensitivitätsanalyse der Veränderung zu Baseline (Mediane nach Hodges-Lehman) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da dies für Schätzer aus nicht-parametrischen Verfahren nicht möglich ist.

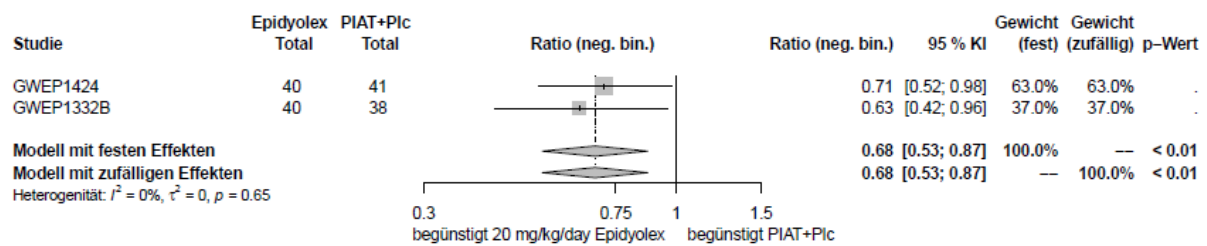


Abbildung 4-7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; Neg.bin. = Negativ-binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

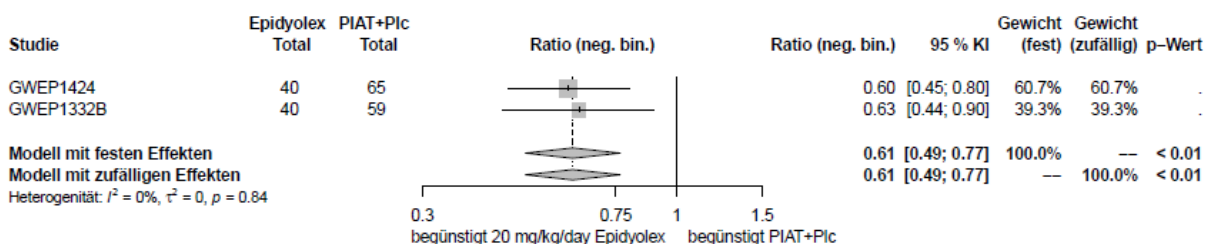
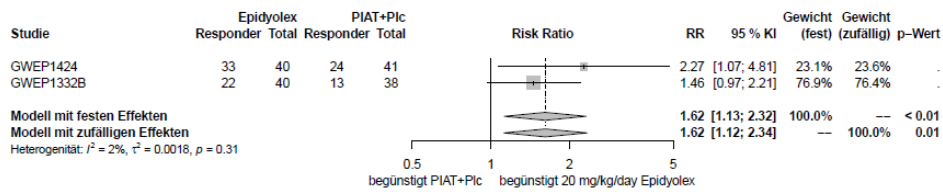


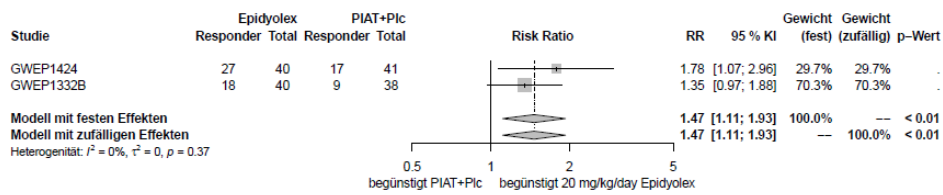
Abbildung 4-8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; Neg.bin. = Negativ-binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

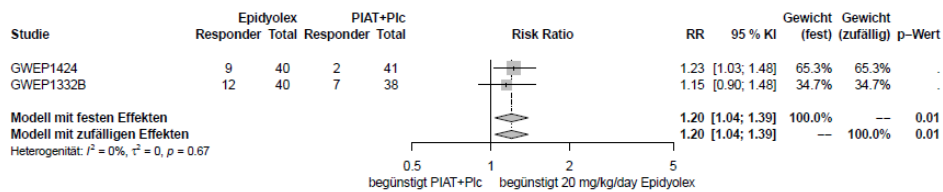
>= 25 % Reduktion



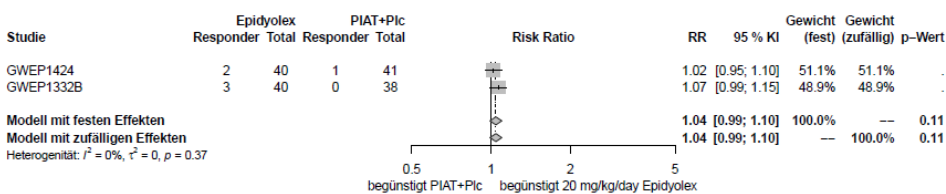
>= 50 % Reduktion



>= 75 % Reduktion



100 % Reduktion



> 0 % Erhoehung

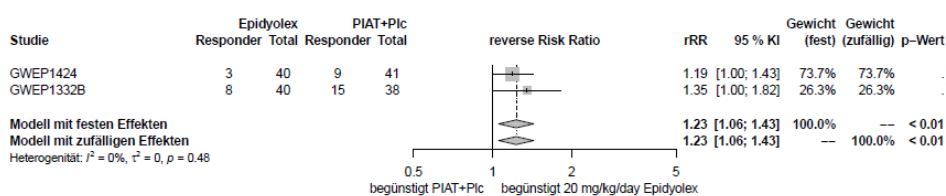
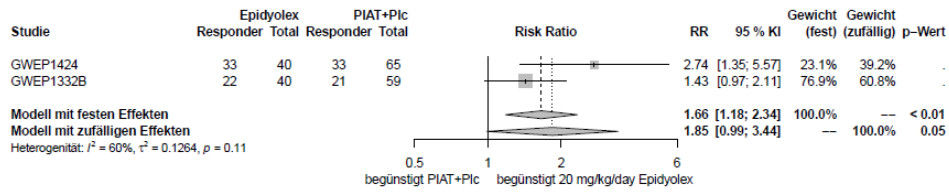


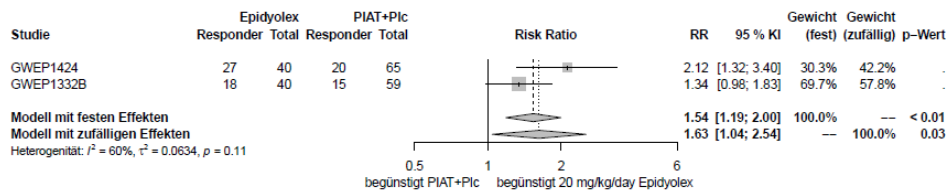
Abbildung 4-9: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Erhöhung wurde die reverse RR verwendet; KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio

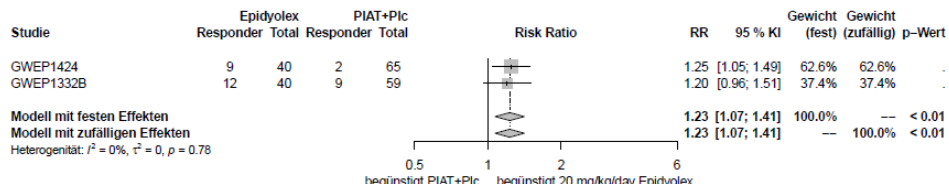
>=25 % Reduktion



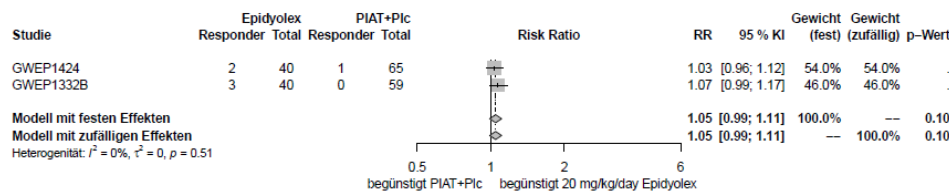
>= 50 % Reduktion



>= 75 % Reduktion



100 % Reduktion



> 0 % Erhoehung

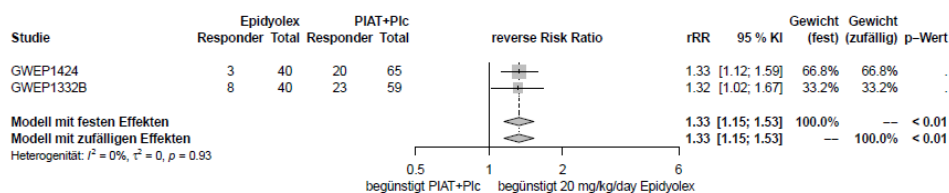


Abbildung 4-10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-

Krampfanfallshäufigkeit – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Erhöhung wurde die reverse RR verwendet; KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio

In-Label Population

In der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell zeigt sich für Analyse der Veränderung der *Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit* basierend auf der In-Label Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo mit einem Effektschätzer von 0,68 (95 %-KI: [0,53; 0,87], $p < 0,01$) sowohl mit dem Modell mit festen Effekten als auch dem Modell mit zufälligen Effekten (siehe Abbildung 4-7). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor mit $I^2 = 0 \%$ und $p = 0,65$.

Die Responderanalysen zur Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit zeigen in der Gesamtschau für die In-Label Population, dass im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex[®] bestehen. Dies gilt für die Reduktion um $\geq 25 \%$ mit $RR = 1,62$ (95 %-KI: [1,13; 2,32], $p < 0,01$), die Reduktion um $\geq 50 \%$ mit $RR = 1,47$ (95 %-KI [1,11; 1,93], $p < 0,01$), und die Reduktion um $\geq 75 \%$ mit $RR = 1,20$ (95 %-KI: [1,04; 1,39], $p = 0,01$) sowie für den Anstieg mit $rRR = 1,23$ (95 %-KI: [1,06; 1,43], $p < 0,01$), jeweils basierend auf dem Modell mit festen Effekten. Für die Reduktion um = 100 % zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Abbildung 4-9). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor mit $I^2 \leq 2 \%$ und $p > 0,05$.

ASM-Population

Für den Endpunkt *Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit* basierend auf der ASM-Population zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo mit einem Effektschätzer von 0,61 (95 %-KI: [0,49; 0,77], $p < 0,01$) sowohl mit dem Modell mit festen Effekten als auch dem Modell mit zufälligen Effekten (siehe Abbildung 4-8). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor mit $I^2 = 0 \%$ und $p = 0,84$.

Die Betrachtung der Responderanalysen basierend auf der ASM-Population zeigen ein zur In-Label Population vergleichbares Bild. Im Vergleich von Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo ist Epidyolex[®] im Vorteil bei der Reduktion um $\geq 25 \%$ mit $RR = 1,66$ (95 %-KI: [1,18; 2,34], $p < 0,01$), bei der Reduktion um $\geq 50 \%$ mit $RR = 1,54$ (95 %-KI [1,19; 2,00], $p < 0,01$) und bei der Reduktion um $\geq 75 \%$ mit $RR = 1,23$ (95 %-KI: [1,07; 1,41], $p < 0,01$) sowie für den Anstieg mit $rRR = 1,33$ (95 %-KI: [1,15; 1,53], $p < 0,01$), jeweils basierend auf dem Modell mit festen Effekten. Für die Reduktion um 100 % zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Abbildung 4-10). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor mit $I^2 \leq 60 \%$ und $p > 0,05$.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle werden für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B folgende Analysen dargestellt:

1. Veränderung der konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit (Veränderung zur Baseline)

- Primäranalyse der In-Label Population
- Sensitivitätsanalyse der In-Label Population
- Primäranalyse der ASM-Population
- Sensitivitätsanalyse der ASM-Population

2. Responderanalysen – Veränderung der konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit

- Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $=100\%$ basierend auf der In-Label Population
- Anstieg um $>0\%$ basierend auf der In-Label Population
- Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $=100\%$ basierend auf der ASM-Population
- Anstieg um $>0\%$ basierend auf der ASM-Population

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Baseline-Phase			
n	45	40	41
Median (IQR)	13,1 (6,0; 31,2)	9,6 (7,0; 22,0)	17,7 (6,0; 45,2)
Behandlungsphase^b			
n	45	40	41
Median (IQR)	5,0 (2,3; 12,5)	4,8 (1,7; 17,0)	7,8 (3,6; 38,4)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	41
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,39 [0,31; 0,49]	0,43 [0,33; 0,55]	0,62 [0,49; 0,79]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	61,0 % [50,8 %; 69,1 %]	57,0 % [44,7 %; 66,6 %]	37,8 % [21,0 %; 51,0 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,63 [0,45; 0,88]	0,69 [0,49; 1,00]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	37,3 % [12,5 %; 55,1 %]	30,9 % [2,3 %; 51,2 %]	-
p-Wert	0,0064	0,0369	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	41
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-58,1 (-81,8; -14,7)	-57,8 (-75,0; -42,1)	-33,3 (-64,7; -4,2)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-18,55 [-34,15; 0,72]	-22,82 [-38,43; -6,16]	-
p-Wert ^d	0,0560	0,0098	-

a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle.
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.
c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.
d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.
IQR = Interquartilspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe;
PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie
Quellen: Dossieranalysen Tabellen 5, 7, 95, 96 [103], Zusatzanalysen [59]

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Baseline-Phase			
n	45	40	65
Median (IQR)	13,1 (6,0; 31,2)	9,6 (7,0; 22,0)	16,6 (7,0; 51,1)
Behandlungsphase^b			
n	45	40	65
Median (IQR)	5,0 (2,3; 12,5)	4,8 (1,7; 17,0)	14,0 (5,7 49,3)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	65
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,39 [0,31; 0,49]	0,43 [0,34; 0,55]	0,73 [0,61; 0,88]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	61,0 % [50,9 %; 69,0 %]	56,9 % [44,8 %; 66,4 %]	26,9 % [12,1 %; 39,1 %]
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,53 [0,40; 0,72]	0,59 [0,43; 0,80]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	46,7 % [28,5 %; 60,2 %]	41,1 % [19,9 %; 56,7 %]	-
p-Wert	<0,0001	0,0009	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	65
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-58,1 (-81,8; -14,7)	-57,8 (-75,0; -42,1)	-24,5 (-51,9; 4,6)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-28,19 (-44,77; -11,60)	-32,08 (-46,67; -17,51)	-
p-Wert ^d	0,0028	0,0002	-
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase. c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann. d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest. IQR = Interquartilsspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Dossieranalysen Tabellen 5, 7, 95, 96 [103], Zusatzanalysen [59]</p>			

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Baseline-Phase		
n	40	38
Median (IQR)	10,8 (6,0; 26,0)	15,9 (7,0; 35,7)
Behandlungsphase^b		
n	40	38
Median (IQR)	5,1 (2,0; 15,2)	14,2 (4,9; 31,1)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	38
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,46 [0,35; 0,61]	0,81 [0,62; 1,07]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	53,8 % [39,2%; 64,8%]	18,9 % [-6,5 %; 38,2 %]
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,57 [0,39; 0,84]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	43,0 % [16,1 %; 61,2 %]	-
p-Wert	0,0049	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	38
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-45,0 (-73,0; -14,2)	-9,9 (-49,6; 31,0)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-31,83 [-55,88; -10,21]	-
p-Wert ^d	0,0064	-
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase. c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann. d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.</p> <p>IQR = Interquartilsspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Dossieranalysen Tabellen 9, 97 [103], Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Baseline-Phase		
n	40	59
Median (IQR)	10,8 (6,0; 26,0)	14,9 (7,0; 36,0)
Behandlungsphase^b		
n	40	59
Median (IQR)	5,1 (2,0; 15,2)	14,1 (4,3; 31,2)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	59
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,46 [0,36; 0,60]	0,77 [0,62; 0,94]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	53,7 % [39,8 %; 64,4 %]	23,5 % [5,7 %; 37,9 %]
Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,61 [0,43; 0,85]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	39,5 % [15,3 %; 56,8 %]	-
p-Wert	0,0038	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	59
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-45,0 (-73,0; -14,2)	-13,3 (-52,5; 20,2)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-28,47 (-48,43; -8,50)	-
p-Wert ^d	0,0073	-
a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle.		
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.		
c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.		
d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.		
IQR = Interquartilsspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe;		
PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie		
Quellen: Dossieranalysen Tabellen 9, 10 [103], Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 25 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	31/45 (68,9 %)	34/40 (85,0 %)	24/41 (58,5 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,55 [0,64; 3,80]	3,73 [1,30; 10,74]	-
RR [95 %-KI]	1,32 [0,75; 2,34]	2,62 [1,19; 5,77]	-
RD [95 %-KI]	0,10 [-0,10; 0,31]	0,27 [0,08; 0,45]	-
p (CMH)	0,3325	0,0098	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 50 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	25/45 (55,6 %)	25/40 (62,5 %)	15/41 (36,6 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,40 [0,97; 5,93]	3,22 [1,26; 8,26]	-
RR [95 %-KI]	1,47 [0,99; 2,18]	1,75 [1,10; 2,78]	-
RD [95 %-KI]	0,19 [-0,02; 0,40]	0,26 [0,05; 0,47]	-
p (CMH)	0,0599	0,0145	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 75 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	16/45 (35,6 %)	10/40 (25,0 %)	4/41 (9,8 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	5,46 [1,61; 18,56]	3,36 [0,91; 12,39]	-
RR [95 %-KI]	1,42 [1,11; 1,81]	1,21 [0,99; 1,49]	-
RD [95 %-KI]	0,26 [0,09; 0,42]	0,15 [-0,01; 0,31]	-
p (CMH)	0,0042	0,0652	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle = 100 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	2/45 (4,4 %)	2/40 (5,0 %)	1/41 (2,4 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,96 [0,18; 21,78]	1,94 [0,15; 25,82]	-
RR [95 %-KI]	1,02 [0,94; 1,11]	1,02 [0,95; 1,10]	-
RD [95 %-KI]	0,02 [-0,06; 0,10]	0,03 [-0,06; 0,11]	-
p (CMH)	0,5747	0,6312	-
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	7/45 (15,6 %)	4/40 (10,0 %)	9/41 (22,0 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,61 [0,20; 1,83]	0,39 [0,11; 1,36]	-
RR [95 %-KI]	0,91 [0,74; 1,12]	0,86 [0,70; 1,05]	-
RD [95 %-KI]	-0,06 [-0,23; 0,10]	2,30 [0,76; 6,90]	-
p (CMH)	0,3775	0,1227	-

GWEP1424	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 25 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	31/45 (68,9 %)	34/40 (85,0 %)	32/65 (49,2 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,19 [0,98; 4,88]	5,42 [2,01; 14,59]	-
RR [95 %-KI]	1,59 [0,97; 2,63]	3,23 [1,51; 6,90]	-
RD [95 %-KI]	0,20 [0,01; 0,38]	0,36 [0,19; 0,52]	-
p (CMH)	0,0511	0,0003	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 50 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	25/45 (55,6 %)	25/40 (62,5 %)	17/65 (26,2 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,91 [1,66; 9,22]	5,29 [2,16; 12,96]	-
RR [95 %-KI]	1,67 [1,18; 2,37]	2,01 [1,32; 3,07]	-
RD [95 %-KI]	0,29 [0,11; 0,47]	0,36 [0,18; 0,55]	-
p (CMH)	0,0014	0,0001	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 75 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	16/45 (35,6 %)	10/40 (25,0 %)	4/65 (6,2 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	8,78 [2,63; 29,29]	5,50 [1,52; 19,88]	-
RR [95 %-KI]	1,47 [1,17; 1,85]	1,25 [1,04; 1,51]	-
RD [95 %-KI]	0,29 [0,14; 0,45]	0,19 [0,04; 0,33]	-
p (CMH)	<0,0001	0,0062	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle = 100 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (% %)	2/45 (4,4 %)	2/40 (5,0 %)	1/65 (1,5 %)

GWEP1424	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,93 [0,28; 30,87]	3,14 [0,25; 38,85]	-
RR [95 %-KI]	1,03 [0,96; 1,11]	1,03 [0,96; 1,11]	-
RD [95 %-KI]	0,03 [-0,04; 0,10]	0,03 [-0,04; 0,11]	-
p (CMH)	0,3372	0,3661	-
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	7/45 (15,6 %)	4/40 (10,0 %)	17/65 (26,2 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,51 [0,19; 1,36]	0,32 [0,10; 1,02]	-
RR [95 %-KI]	0,87 [0,72; 1,05]	0,82 [0,68; 0,98]	-
RD [95 %-KI]	-0,11 [-0,26; 0,04]	-0,16 [-0,30; -0,02]	-
p (CMH)	0,1766	0,0426	-
a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 25%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	26/40 (65,0 %)	16/38 (42,1 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,58 [1,01; 6,55]	-
RR [95 %-KI]	1,64 [1,00; 2,70]	-
RD [95 %-KI]	0,23 [0,01; 0,44]	-
p (CMH)	0,0489	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 50%		
Patienten mit Ereignis – n (%)	19/40 (47,5 %)	9/38 (23,7 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,76 [1,01; 7,48]	-
RR [95 %-KI]	1,40 [1,00; 1,97]	-
RD [95 %-KI]	0,24 [0,03; 0,44]	-
p (CMH)	0,0429	-

GWEP1332B	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 75%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	10/40 (25,0 %)	5/38 (13,2 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,95 [0,64; 6,27]	-
RR [95 %-KI]	1,13 [0,91; 1,41]	-
RD [95 %-KI]	0,12 [-0,05; 0,29]	-
p (CMH)	0,2525	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle = 100%		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	3/40 (7,5 %)	0/38 (0,0 %)
Epidyolex® vs. Placebo		
OR [95 %-KI]	n.b.	-
RR [95 %-KI]	1,07 [0,99; 1,15]	-
RD [95 %-KI]	0,08 [-0,01; 0,16]	-
p (CMH)	0,1255	-
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	7/40 (17,5 %)	15/38 (39,5 %)
Epidyolex® vs. Placebo		
OR [95 %-KI]	0,32 [0,11; 0,92]	-
RR [95 %-KI]	0,73 [0,54; 0,99]	-
RD [95 %-KI]	-0,22 [-0,41; -0,02]	-
p (CMH)	0,0287	-
a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Dossieranalysen Tabelle 21 [103], Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 25%		
Patienten mit Ereignis – n (%)	26/40 (65,0 %)	26/59 (44,1 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,37 [1,01; 5,54]	-
RR [95 %-KI]	1,57 [0,98; 2,51]	-
RD [95 %-KI]	0,21 [0,01; 0,40]	-
p (CMH)	0,0481	-

GWEP1332B	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 50%		
Patienten mit Ereignis – n (%)	19/40 (47,5 %)	16/59 (27,1 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,38 [1,00; 5,70]	-
RR [95 %-KI]	1,35 [0,98; 1,87]	-
RD [95 %-KI]	0,20 [0,01; 0,40]	-
p (CMH)	0,0503	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ≥ 75%		
Patienten mit Ereignis – n (%)	10/40 (25,0 %)	7/59 (11,9 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,27 [0,80; 6,46]	-
RR [95 %-KI]	1,16 [0,95; 1,42]	-
RD [95 %-KI]	0,13 [-0,03; 0,29]	-
p (CMH)	0,1111	-
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle = 100%		
Patienten mit Ereignis – n (%)	3/40 (7,5 %)	0/59 (0,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	n.b.	-
RR [95 %-KI]	1,07 [0,99; 1,17]	-
RD [95 %-KI]	0,08 [-0,01; 0,16]	-
p (CMH)	0,0482	-
Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 %		
Patienten mit Ereignis – n (%)	7/40 (17,5 %)	23/59 (39,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	0,33 [0,12; 0,88]	-
RR [95 %-KI]	0,75 [0,59; 0,95]	-
RD [95 %-KI]	-0,21 [-0,39; -0,04]	-
p (CMH)	0,0244	-
a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle, k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Studie GWEP1424

In-Label Population

In der Studie GWEP1424 (In-Label Population) zeigte sich zum Ende der Behandlung in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 37,3 % (Effektschätzer: 0,63; 95%-KI: [0,45; 0,88]; p = 0,0064, siehe Tabelle 4-30). Im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm zeigte sich im Vergleich zum PIAT + Placebo-Arm ebenfalls eine signifikant reduzierte konvulsive Anfallshäufigkeit um 30,9 % (Effektschätzer: 0,69; 95%-KI: [0,49; 1,0]; p = 0,0369). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis der primären Analyse. Die konvulsive Anfallshäufigkeit wurde im Vergleich zu Baseline im Median um 58,1 % unter Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) bzw. 33,3 % (PIAT + Placebo) reduziert und verfehlte mit einer medianen Differenz von -18,55 (95 %-KI: [-34,15; 0,72], p = 0,0560) knapp die Signifikanzschwelle (siehe Tabelle 4-30). Im 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®]-Arm war die Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Baseline im Median um 57,8 % im Vergleich zu PIAT + Placebo (33,3 %) verringert. Die Median-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug -22,82 (95 %-KI: [-38,43; -6,16], p = 0,0098) und war statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Tabelle 4-30)

Die Responderanalysen zur klinischen Relevanz der Effekte zeigen, dass im Behandlungszeitraum der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um ≥ 50 %* gegenüber Baseline sowohl in der Epidyolex[®]-Gruppe (10 mg/kg/Tag) als auch in der Epidyolex[®]-Gruppe (20 mg/kg/Tag) mit 55,6 % bzw. 62,5 % größer als in der PIAT + Placebo-Gruppe (36,6 %) ausfiel. Das relative Risiko (RR) beträgt 1,47 (95 %-KI: [0,99; 2,18], p = 0,0599) bzw. 1,75 (95 %-KI: [1,10; 2,78], p = 0,0145), und ist in der 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®]-Gruppe statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Tabelle 4-34).

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) gegenüber PIAT + Placebo mit einem RR von 1,42 (95 %-KI: [1,11; 1,81], p = 0,0042). Numerische, aber statistisch nicht signifikante Vorteile sind für Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) gegenüber PIAT + Placebo mit einem RR von 1,21 (95 %-KI: [0,99; 1,49], p = 0,0652) festzustellen (siehe Tabelle 4-34).

In den *Analysen zur Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um ≥ 25 %* zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo mit RR = 2,62; 95 %-KI: [1,19; 5,77], p = 0,0098 (siehe Tabelle 4-34).

Die ergänzende Analyse zum *Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 %* zeigt, dass weniger Probanden in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe (7 Patienten [15,6 %]) und Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe (4 Patienten [10,0 %]) als in der PIAT + Placebo-Gruppe (9 Patienten [22,0 %]) dieses Ereignis zeigten. Die Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo (p = 0,3775; p = 0,1227).

ASM-Population

Die Analysen zur *Reduktion der konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit* zum Ende der Behandlung basierend auf ASM-Population zeigen ein ähnliches Ergebnis wie für die In-Label Population (siehe Tabelle 4-31). In der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe ist 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. Im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm zeigte sich im Vergleich zum PIAT + Placebo-Arm ebenfalls eine signifikant reduzierte konvulsive Anfallshäufigkeit um 41,4 % (Effektschätzer: 0,59; 95%-KI: [0,43; 0,80]; p = 0,0009). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis der primären Analyse (siehe Tabelle 4-31).

Die Responderanalysen basierend auf der ASM-Population zeigen, dass im Behandlungszeitraum der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um ≥ 50 %* gegenüber Baseline sowohl in der Epidyolex[®]-Gruppe (10 mg/kg/Tag) als auch in der Epidyolex[®]-Gruppe (20 mg/kg/Tag) mit 55,6 % bzw. 62,5 % größer als in der PIAT + Placebo-Gruppe (26,2 %) ausfiel. Das relative Risiko (RR) beträgt 1,67 (95 %-KI: [1,18; 2,37], p = 0,0014) bzw. 2,01 (95 %-KI: [1,32; 3,07], p = 0,0005), und ist damit in den beiden Epidyolex[®]-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Tabelle 4-35).

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben ebenfalls sich statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) und Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) jeweils gegenüber PIAT + Placebo mit einem RR von 1,47 (95 %-KI: [1,17; 1,85], p < 0,0001) bzw. RR = 1,25 (95 %-KI: [1,04; 1,51], p = 0,0062). (siehe Tabelle 4-35).

In den Analysen zur *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um ≥ 25 %* zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo mit RR = 3,23 (95 %-KI: [1,51; 6,90], p = 0,0003) (siehe Tabelle 4-35).

Die ergänzende Analyse zum Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 % zeigt, dass weniger Probanden in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe (7 Patienten [15,6 %]) und Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe (4 Patienten [10,0 %]) als in der PIAT + Placebo-Gruppe (17 Patienten [26,2 %]) dieses Ereignis zeigten. Die Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo (p = 0,0426).

Studie GWEP1332B

In-Label Population

In der Studie GWEP1332B (In-Label Population) zeigte sich zum Ende der Behandlung in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 43,0 % (Effektschätzer: 0,57; 95%-KI: [0,39; 0,84]; p = 0,0049; siehe Tabelle 4-32). Die

Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse mit einer medianen Differenz von -31,83 (95 %-KI: [-55,88; -10,21]; $p = 0,0064$) (siehe Tabelle 4-32).

In der Studie GWEP1332B war der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um ≥ 50 %* gegenüber Baseline in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe mit 47,5 % größer als in der PIAT + Placebo-Gruppe (23,7 %). Das RR 1,40 (95 %-KI: [0,10; 1,97], $p = 0,0429$) ist zugunsten von Epidyolex® signifikant (siehe Tabelle 4-36).

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich numerische Vorteile für Epidyolex® gegenüber PIAT + Placebo, im Behandlungszeitraum mit einem RR von 1,13 (95 %-KI: [0,91; 1,41], $p = 0,2525$). In den weiteren Analysen zur *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 25 %* sowie *um 100 %* zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex® (siehe Tabelle 4-36).

Die ergänzende Analyse zum *Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 %* zeigt, dass weniger Probanden in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe (7 Patienten [17,5 %]) als in der PIAT + Placebo-Gruppe (15 Patienten [39,5 %]) dieses Ereignis zeigten. Das RR ist zugunsten von Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) signifikant unterschiedlich (RR = 0,73; 95 %-KI: [0,54; 0,99], $p = 0,0287$).

ASM-Population

Die Analysen zur Reduktion der konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit zum Ende der Behandlung basierend auf ASM-Population zeigen ein ähnliches Ergebnis wie für die In-Label Population (siehe Tabelle 4-33). In der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe ist im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 39,5 % (Effektschätzer: 0,61; 95%-KI: [0,43; 0,85]; $p = 0,0038$) festzustellen. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis der primären Analyse (siehe Tabelle 4-33).

Die Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle basierend auf der ASM-Population sind in Tabelle 4-37 dargestellt. Bei Betrachtung der Responder mit Reduktion ≥ 25 % ist unter Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo ein signifikant höherer Anteil an Respondern mit 65 % vs. 44,1 % festzustellen. Das RR ist zugunsten von Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) signifikant unterschiedlich (RR = 1,57; 95 %-KI: [0,98; 2,51]; $p = 0,0481$). Zudem ist auch ein signifikant höherer Anteil an Respondern mit einer Reduktion um = 100% im Vergleich von Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) und PIAT + Placebo vorhanden (RR = 1,07; 95 %-KI: [0,99; 1,17]; $p = 0,0482$). In den Responderanalysen mit dem Kriterium Reduktion um ≥ 50 % und ≥ 75 % sind numerisch mehr Responder in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo (47,5 % vs. 27,1 % bzw. 25,0 % vs. 11,9 %).

Die ergänzende Analyse zum Anstieg der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle > 0 % zeigt, dass weniger Probanden in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe (7 Patienten [17,5 %]) als in der PIAT + Placebo-Gruppe (23 Patienten [39,0 %]) dieses Ereignis zeigten. Das RR ist auch

in diesem Fall zugunsten von Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) signifikant unterschiedlich (RR = 0,75; 95 %-KI: [0,59; 0,95], p = 0,0244).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt *Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle* wurde für die Analyse der Veränderung zu Baseline (Verhältnisse nach Negativ-Binomial Modell) und die Responderanalysen jeweils eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex® in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen PIAT + Placebo unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines Modells mit zufälligen Effekten gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 [48] durchgeführt. Für die Interpretation wurde das Modell mit festen Effekten herangezogen, da dieses Modell bei Vorliegen von zwei Studien zu bevorzugen ist [48]. Für die Sensitivitätsanalyse der Veränderung zu Baseline (Mediane nach Hodges-Lehman) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da dies für Schätzer aus nicht-parametrischen Verfahren nicht möglich ist.

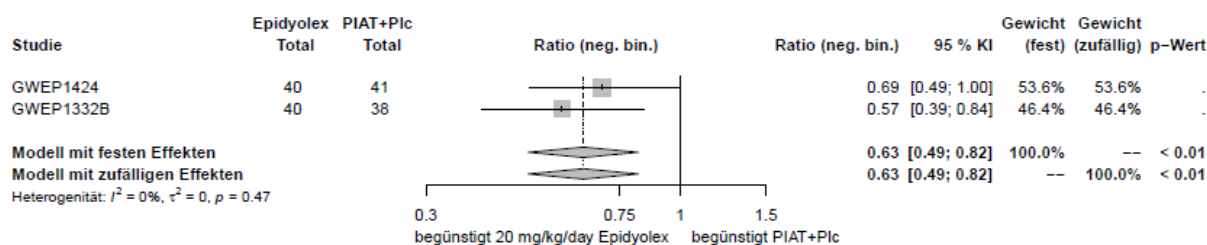


Abbildung 4-11: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; Neg.bin. = Negativ-binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

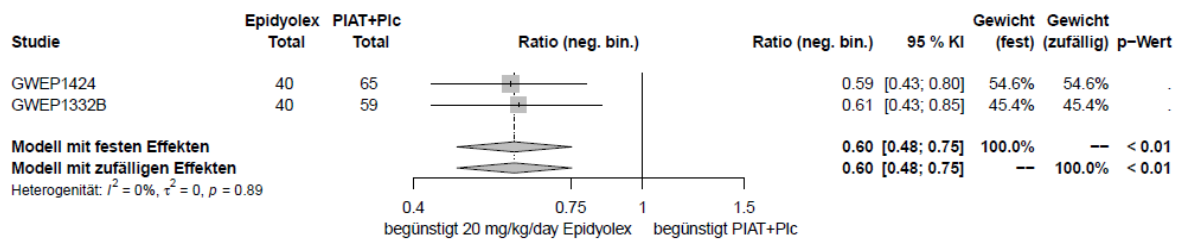
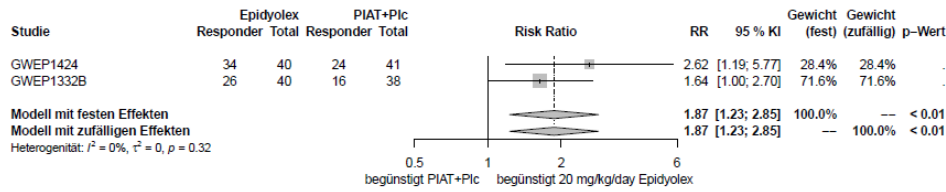


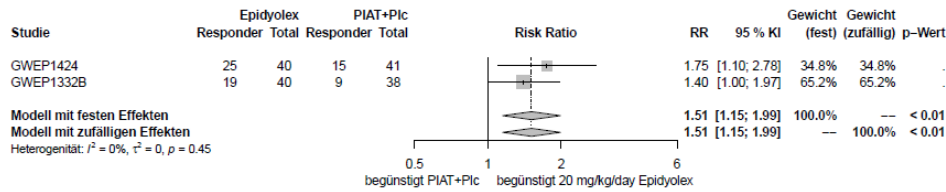
Abbildung 4-12: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; Neg.bin. = Negativ-binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

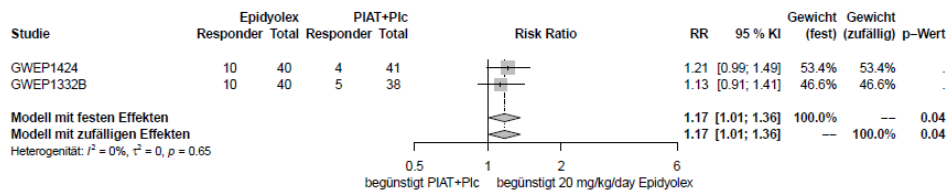
>= 25 % Reduktion



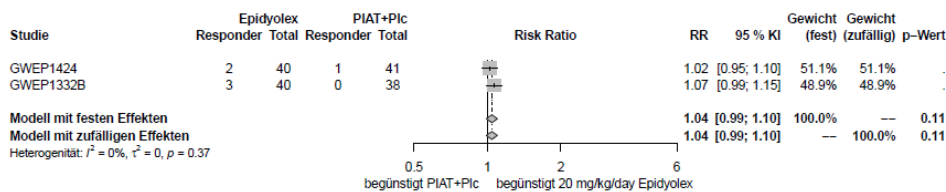
>= 50 % Reduktion



>= 75 % Reduktion



100 % Reduktion



> 0 % Erhöhung

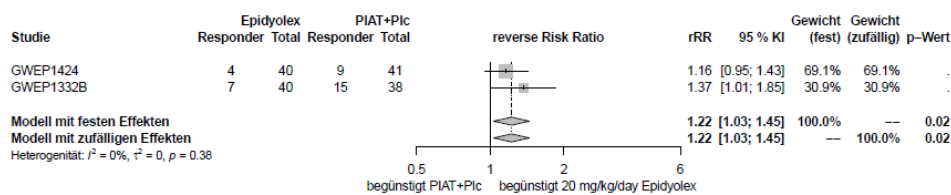
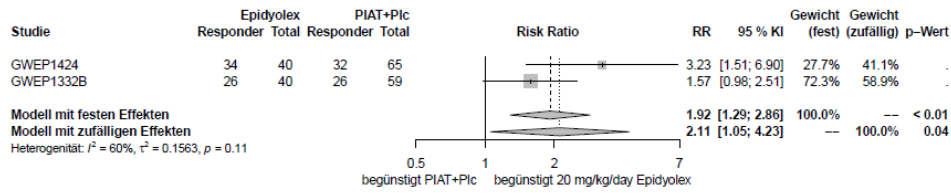


Abbildung 4-13: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit

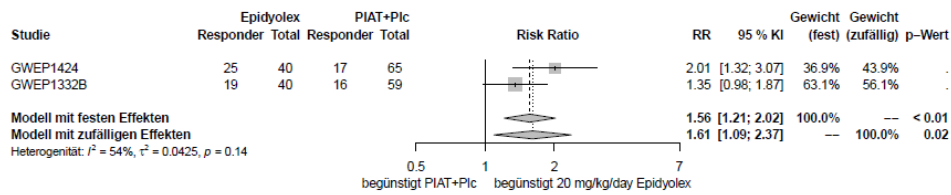
konvulsiver Krampfanfälle – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Erhöhung wurde die reverse RR verwendet; KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio

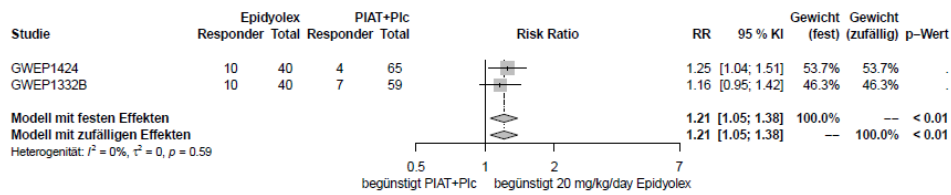
>=25 % Reduktion



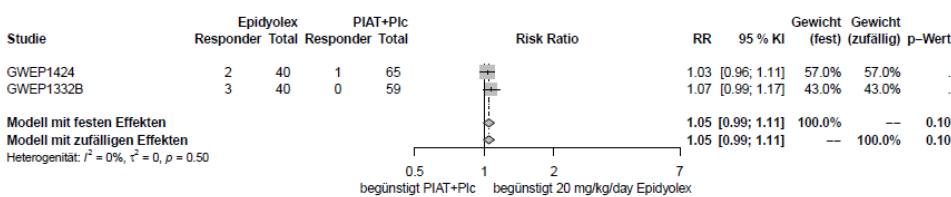
>= 50 % Reduktion



>= 75 % Reduktion



100 % Reduktion



> 0 % Erhoehung

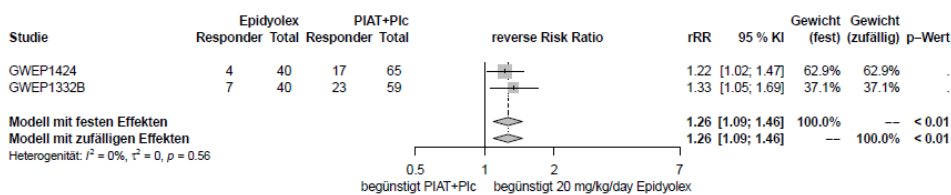


Abbildung 4-14: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

*Für die Erhöhung wurde die reverse RR verwendet; KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio

In-Label Population

In der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell zeigt sich für die Analyse der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle basierend auf der In-Label Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo mit einem Effektschätzer von 0,63 (95 %-KI: [0,49; 0,82], $p < 0,01$) sowohl mit dem Modell mit festen Effekten als auch dem Modell mit zufälligen Effekten (siehe Abbildung 4-11). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor mit $I^2 = 0\%$ und $p = 0,47$.

Die Responderanalysen zur Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle zeigen in der Gesamtschau für die In-Label Population, dass im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex[®] bestehen. Dies gilt für die Reduktion um $\geq 25\%$ mit $RR = 1,87$ (95 %-KI: [1,23; 2,85], $p < 0,01$), die Reduktion um $\geq 50\%$ mit $RR = 1,51$ (95 %-KI: [1,15; 1,99], $p < 0,01$) und die Reduktion um $\geq 75\%$ mit $RR = 1,17$ (95 %-KI: [1,01; 1,36], $p = 0,04$) sowie für den Anstieg $> 0\%$ mit $RR = 1,22$ (95 %-KI [1,03; 1,45], $p = 0,02$), jeweils basierend auf dem Modell mit festen Effekten. Für die Reduktion um 100 % zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Abbildung 4-13). In keiner der Analysen liegt eine bedeutende Heterogenität vor mit jeweils $I^2 = 0\%$ und $p \geq 0,32$.

ASM-Population

Für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle basierend auf der ASM-Population zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo mit einem Effektschätzer von 0,60 (95 %-KI: [0,48; 0,75] und $p < 0,01$) sowohl mit dem Modell mit festen Effekten als auch dem Modell mit zufälligen Effekten (siehe Abbildung 4-12). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor mit $I^2 = 0\%$ und $p = 0,89$.

Die Betrachtung der Responderanalysen basierend auf der ASM-Population zeigen ein zur In-Label Population vergleichbares Bild. Im Vergleich von Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo ist Epidyolex[®] signifikant im Vorteil bei der Reduktion um $\geq 25\%$ mit $RR = 1,92$ (95 %-KI: [1,29; 2,86], $p < 0,01$), bei der Reduktion um $\geq 50\%$ mit $RR = 1,56$ (95 %-KI [1,21; 2,02], $p < 0,01$) und bei der Reduktion um $\geq 75\%$ mit $RR = 1,21$ (95 %-KI: [1,05; 1,38], $p < 0,01$) sowie zusätzlich für den Anstieg mit $rRR = 1,26$ (95 %-KI: [1,09; 1,46], $p < 0,01$), jeweils basierend

auf dem Modell mit festen Effekten. Für die Reduktion um 100 % zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Abbildung 4-14). In den Responderanalysen mit Reduktion um ≥ 25 % und ≥ 50 % liegt mit $I^2 = 60$ % bzw. $I^2 = 54$ % eine moderate Heterogenität vor, allerdings ist der p-Wert nicht signifikant mit $p = 0,11$ bzw. $p = 0,14$, sodass die Analyse auswertbar ist. In den weiteren Responderanalysen liegt keine bedeutende Heterogenität vor mit $I^2 = 0$ % und $p \geq 0,50$.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle –Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle werden für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B folgende Analysen dargestellt:

1. Veränderung der nicht-convulsiven Krampfanfallshäufigkeit (Veränderung zur Baseline)

- Primäranalyse der In-Label Population
- Sensitivitätsanalyse der In-Label Population
- Primäranalyse der ASM-Population
- Sensitivitätsanalyse der ASM-Population

2. Responderanalysen – Veränderung der nicht-convulsiven Krampfanfallshäufigkeit

- Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, =100% basierend auf der In-Label Population
- Anstieg um $>0\%$ basierend auf der In-Label Population
- Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, =100% basierend auf der ASM-Population
- Anstieg um $>0\%$ basierend auf der ASM-Population

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit nicht-krampfartiger Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Häufigkeit nicht-krampfartiger Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Baseline-Phase			
n	34	28	32
Median (IQR)	9,7 (6,0; 82,0)	22,0 (5,4; 272,4)	23,0 (1,9; 143,4)
Behandlungsphase^b			
n	34	28	32
Median (IQR)	3,39 (0,29; 40,34)	18,27 (0,78; 123,18)	9,8 (1,0; 104,45)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
n	45	40	41
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,26 [0,18; 0,36]	0,40 [0,27; 0,57]	0,48 [0,34; 0,68]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	74,3 % [63,8 %, 81,7 %]	60,5 % [42,7 %, 72,7 %]	52,1 % [32,5 %, 65,9 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,54 [0,33; 0,87]	0,83 [0,50; 1,37]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	46,3 % [13,0 %; 66,9 %]	17,5 % [-36,6 %; 50,2 %]	-
p-Wert	0,0119	0,4511	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Prozentuale Veränderung			
n	34	28	32
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-78,8 (-95,2; -34,1)	-71,4 (-84,8; -37,6)	-59,3 (-67,4; -11,3)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-21,72 [-37,42; 0,47]	-10,53 [-32,65; 9,52]	-
p-Wert ^d	0,0823	0,3055	-
a: Nicht-krampfartige Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.			
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.			
c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.			
d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.			
IQR = Interquartilsrange; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patienteneinzeltherapie anfallsunterdrückend			
Quellen: Dossieranalysen Tabellen 5, 7 [103], Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Baseline-Phase			
n	34	28	51
Median (IQR)	9,7 (6,0; 82,0)	22,0 (5,4; 272,4)	27,00 (3,0; 145,3)
Behandlungsphase^b			
n	34	28	51
Median (IQR)	3,39 (0,29; 40,34)	18,27 (0,78; 123,18)	16,33 (1,5; 114,3)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase			
n	45	40	65
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,26 [0,18; 0,36]	0,44 [0,27; 0,58]	0,58 [0,44; 0,76]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	74,4 % [63,8 %, 81,9 %]	60,6 % [42,4 %, 73,0 %]	41,9 % [23,7 %; 55,7 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	0,44 [0,28; 0,69]	0,68 [0,43; 1,08]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	56,0 % [31,5 %; 71,7 %]	32,2 % [-8,2 %; 57,5 %]	-
p-Wert ^d	0,0003	0,1024	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase			
n	34	28	51
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-78,8 (-95,2; -34,1)	-71,4 (-84,8; -37,6)	-42,4 (-67,5; 10,7)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-28,92 [-50,15; -7,69]	-20,48 (-42,86; 1,89)	-
p-Wert ^d	0,0069	0,0915	-
a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.			
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.			
c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.			
d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.			
IQR = Interquartilsspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie			
Quellen: Dossieranalysen Tabellen 5, 7 [103], CSR GWEP1424 Tabelle 12.1, 12.3, 9.6.1.1 [101]; Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit nicht-krampfartiger Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Häufigkeit nicht-krampfartiger Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Baseline-Phase		
n	22	25
Median (IQR)	12,1 (2,6; 126,0)	67,6 (14,0; 439,5)
Behandlungsphase^b		
n	22	25
Median (IQR)	10,0 (0,42; 137,39)	34,29 (1,62; 392,12)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	38
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,59 [0,36; 0,97]	0,44 [0,28; 0,69]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	40,9 % [2,7%; 64,1%]	56,1 % [30,6 %; 72,2 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	1,35 [0,68; 2,65]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-34,6 % [-164,8 %; 31,6 %]	-
p-Wert	0,3850	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase		
n	22	25
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-37,1 (-95,6; -13,7)	-34,7 (-97,5; -0,7)
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	0,00 [-38,03; 31,59]	-
p-Wert ^d	0,8639	-
<p>a: Nicht-krampfartige Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.</p> <p>d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.</p> <p>IQR = Interquartilsspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Dossieranalysen Tabellen 9 [103], Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Baseline-Phase		
n	22	41
Median (IQR)	12,1 (2,6; 126,0)	64,0 (9,7; 400,0)
Behandlungsphase^b		
n	22	41
Median (IQR)	10,0 (0,42; 137,39)	34,29 (0,95; 304,84)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
n	40	59
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	0,59 [0,37; 0,95]	0,47 [0,33; 0,66]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	40,7 % [4,6 %; 63,1 %]	53,4 % [34,2 %; 67,0 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	1,27 [0,71; 2,29]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-27,2 % [-128,9 %; 29,3 %]	-
p-Wert	0,4181	-
Sensitivitätsanalyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase		
n	22	41
Median (IQR) prozentuale Veränderung	-37,1 (-95,6; -13,7)	-34,7 (-97,5; -0,7)
Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-2,48 (-33,34; 28,38)	-
p-Wert ^d	0,8344	-
<p>a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann.</p> <p>d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.</p> <p>IQR = Interquartilsspanne; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Dossieranalysen Tabellen 9, 10 [103], CSR GWEP1332B Tabellen 12.2, 12.3, 9.3.1B [99], Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der nicht-convulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 32)
	10 mg/kg/Tag (N = 34)	20 mg/kg/Tag (N = 28)	
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 25 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	28/34 (82,4 %)	22/28 (78,6 %)	23/32 (71,9 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,78 [0,56; 5,66]	1,45 [0,45; 4,74]	-
RR [95 %-KI]	1,57 [0,64; 3,84]	1,33 [0,55; 3,22]	-
RD [95 %-KI]	0,11 [-0,1; 0,31]	0,07 [-0,15; 0,28]	-
p (CMH)	0,3298	0,5392	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 50 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	23/34 (67,6 %)	19/28 (67,9 %)	18/32 (56,3 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,59 [0,59; 4,24]	1,62 [0,56; 4,64]	-
RR [95 %-KI]	1,34 [0,72; 2,49]	1,34 [0,71; 2,52]	-
RD [95 %-KI]	0,11 [-0,12; 0,35]	0,12 [-0,13; 0,36]	-
p (CMH)	0,3551	0,3669	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 75 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	18/34 (52,9 %)	10/28 (35,7 %)	7/32 (21,9 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,99 [1,34; 11,89]	2,03 [0,62; 6,65]	-
RR [95 %-KI]	1,65 [1,11; 2,47]	1,21 [0,87; 1,69]	-
RD [95 %-KI]	0,31 [0,09; 0,53]	0,14 [-0,09; 0,37]	-
p (CMH)	0,0111	0,2426	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle = 100 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	7/34 (20,6 %)	5/28 (17,9 %)	5/32 (15,6 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,48 [0,41; 5,36]	1,3 [0,29; 5,78]	-
RR [95 %-KI]	1,07 [0,85; 1,35]	1,04 [0,84; 1,28]	-
RD [95 %-KI]	0,05 [-0,14; 0,23]	0,02 [-0,17; 0,21]	-
p (CMH)	0,5475	0,7381	-
Anstieg der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle > 0 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	4/34 (11,8 %)	4/28 (14,3 %)	5/32 (15,6 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,76 [0,21; 2,81]	0,73 [0,17; 3,15]	-
RR [95 %-KI]	0,96 [0,77; 1,19]	0,95 [0,77; 1,18]	-
RD [95 %-KI]	-0,04 [-0,20; 0,13]	-0,01 [-0,19; 0,17]	-
p (CMH)	0,6648	0,6716	-

GWEP1424	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 32)
	10 mg/kg/Tag (N = 34)	20 mg/kg/Tag (N = 28)	
a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der nicht-convulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 51)
	10 mg/kg/Tag (N = 34)	20 mg/kg/Tag (N = 28)	
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 25 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	28/34 (82,4 %)	22/28 (78,6 %)	30/51 (58,8 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,14 [1,12; 8,83]	2,58 [0,89; 7,48]	-
RR [95 %-KI]	2,28 [1,04; 4,98]	1,93 [0,89; 4,19]	-
RD [95 %-KI]	0,24 [0,05; 0,42]	0,20 [-0,01; 0,40]	-
p (CMH)	0,0270	0,0801	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 50 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	23/34 (67,76 %)	19/28 (67,9 %)	25/51 (49,0 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,11 [0,86; 5,16]	2,12 [0,81; 5,52]	-
RR [95 %-KI]	1,56 [0,90; 2,70]	1,55 [0,87; 2,76]	-
RD [95 %-KI]	0,19 [-0,02; 0,40]	0,19 [-0,03; 0,41]	-
p (CMH)	0,0994	0,1212	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 75 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	18/34 (52,9 %)	10/28 (35,7 %)	12/51 (23,5 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,65 [1,43; 9,32]	1,83 [0,66; 5,08]	-
RR [95 %-KI]	1,62 [1,10; 2,39]	1,19 [0,87; 1,64]	-
RD [95 %-KI]	0,29 [0,09; 0,50]	0,12 [-0,09; 0,33]	-
p (CMH)	0,0067	0,2545	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle = 100 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	7/34 (20,6 %)	5/28 (17,9 %)	6/51 (11,8 %)

GWEP1424	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 51)
	10 mg/kg/Tag (N = 34)	20 mg/kg/Tag (N = 28)	
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,06 [0,61; 6,98]	1,81 [0,45; 7,26]	-
RR [95 %-KI]	1,12 [0,92; 1,37]	1,08 [0,89; 1,31]	-
RD [95 %-KI]	0,09 [-0,07; 0,25]	0,06 [-0,11; 0,23]	-
p (CMH)	0,2381	0,4113	-
Anstieg der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle > 0 %			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	4/34 (11,8 %)	4/28 (14,3 %)	16/51 (31,4 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,32 [0,10; 1,03]	0,32 [0,10; 1,12]	-
RR [95 %-KI]	0,78 [0,61; 0,99]	0,78 [0,61; 0,99]	-
RD [95 %-KI]	-0,20 [-0,36; -0,03]	-0,17 [-0,35; 0,01]	-
p (CMH)	0,0429	0,0733	-
a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der nicht-konvulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 22)	PIAT + Placebo (N = 25)
Reduktion der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle ≥ 25 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	14/22 (63,6 %)	15/25 (60 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,13 [0,35; 3,69]	-
RR [95 %-KI]	1,08 [0,53; 2,22]	-
RD [95 %-KI]	0,04 [-0,24; 0,31]	-
p (CMH)	0,8391	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle ≥ 50 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	10/22 (45,5 %)	12/25 (48,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	0,98 [0,31; 3,18]	-
RR [95 %-KI]	0,99 [0,59; 1,67]	-
RD [95 %-KI]	-0,03 [-0,31; 0,26]	-
p (CMH)	0,9775	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle ≥ 75 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	7/22 (31,8 %)	8/25 (32,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,08 [0,31; 3,79]	-
RR [95 %-KI]	1,02 [0,69; 1,51]	-
RD [95 %-KI]	-0,00 [-0,27; 0,27]	-
p (CMH)	0,9094	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle = 100 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	5/22 (22,7 %)	5/25 (20,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,32 [0,32; 5,54]	-
RR [95 %-KI]	1,06 [0,79; 1,43]	-
RD [95 %-KI]	0,03 [-0,21; 0,26]	-
p (CMH)	0,7098	-
Anstieg der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle > 0 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	4/22 (18,2 %)	6/25 (24,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	0,64 [0,16; 2,63]	-
RR [95 %-KI]	0,91 [0,65; 1,25]	-
RD [95 %-KI]	-0,06 [-0,29; 0,17]	-
p (CMH)	0,5254	-
a: Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Häufigkeit der nicht-convulsiver Krampfanfälle (Responderanalysen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 22)	PIAT + Placebo (N = 41)
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 25 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	14/22 (63,6 %)	25/41 (61,0 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,05 [0,36; 3,08]	-
RR [95 %-KI]	1,03 [0,52; 2,04]	-
RD [95 %-KI]	0,03 [-0,22; 0,28]	-
p (CMH)	0,9244	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 50 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	10/22 (45,5 %)	18/41 (43,9 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,14 [0,40; 3,25]	-
RR [95 %-KI]	1,06 [0,66; 1,70]	-
RD [95 %-KI]	0,02 [-0,24; 0,27]	-
p (CMH)	0,8137	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ≥ 75 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	7/22 (31,8 %)	14/41 (34,15 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	0,94 [0,31; 2,90]	-
RR [95 %-KI]	0,98 [0,68; 1,41]	-
RD [95 %-KI]	-0,02 [-0,27; 0,22]	-
p (CMH)	0,9189	-
Reduktion der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle = 100 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	5/22 (22,7 %)	8/41 (19,5 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,32 [0,37; 4,71]	-
RR [95 %-KI]	1,06 [0,80; 1,41]	-
RD [95 %-KI]	0,03 [-0,18; 0,25]	-
p (CMH)	0,6729	-
Anstieg der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle > 0 %		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	4/22 (18,2 %)	10/41 (24,4 %)
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	0,70 [0,18; 2,64]	-
RR [95 %-KI]	0,93 [0,71; 1,22]	-
RD [95 %-KI]	-0,06 [-0,27; 0,15]	-
p (CMH)	0,5957	-
a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen, KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Studie GWEP1424

In-Label Population

In der Studie GWEP1424 (In-Label Population) zeigte sich zum Ende der Behandlung in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle um 46,3 % (Effektschätzer: 0,54; [95%-KI: 0,33; 0,87]; p = 0,0119, siehe Tabelle 4-38). Im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm zeigte sich im Vergleich zum PIAT + Placebo-Arm eine numerisch reduzierte nicht-convulsive Anfallshäufigkeit mit einer Differenz von 17,5 % (Effektschätzer: 0,83; 95%-KI: [0,50; 1,37]; p = 0,4511). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das Ergebnis der primären Analyse hinsichtlich der Reduktion der nicht-convulsiven Krampfanfälle, zeigt allerdings im Vergleich des 10 mg/kg/Tag-Studienarms keinen signifikanten Unterschied vs. PIAT + Placebo (p = 0,0823; siehe Tabelle 4-38).

Die Responderanalysen zeigen für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit der nicht-convulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 %, dass der Anteil gegenüber Baseline in der Epidyolex[®]-Gruppe (10 mg/kg/Tag) mit 52,9 % signifikant größer ist als in der PIAT + Placebo-Gruppe (21,9 %). Das relative Risiko (RR) beträgt 1,65 (95 %-KI: [1,11; 2,47], p = 0,0111) und ist zugunsten der Epidyolex[®]-Gruppe statistisch signifikant. Für den Vergleich der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe vs. PIAT + Placebo zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag; siehe Tabelle 4-42).

In den Analysen zur Reduktion der Häufigkeit der nicht-convulsiven Krampfanfälle um ≥ 25 %, ≥ 50 % und = 100 % zeigen sich für den Vergleich von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex[®] (siehe Tabelle 4-42).

ASM-Population

Die Analysen zur Reduktion der nicht-convulsiven Krampfanfallshäufigkeit basierend auf der ASM-Population zeigen ein zur In-Label Population vergleichbares Ergebnis, wobei die Reduktion der nicht-convulsiven Anfälle prozentual etwas höher ausfällt. Zum Ende der Behandlung ergibt sich in der Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle um 56,0 % (Effektschätzer: 0,44; [95 %-KI: 0,28; 0,69]; p = 0,0003). Im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm zeigte sich im Vergleich zum PIAT + Placebo-Arm eine numerisch reduzierte nicht-convulsive Anfallshäufigkeit mit einer Differenz von 32,2 % (Effektschätzer: 0,68; 95 %-KI: [0,43; 1,08]; p = 0,1024). Die Sensitivitätsanalyse bestätigte das jeweilige Ergebnis der primären Analyse (siehe Tabelle 4-39).

Studie GWEP1332B

In-Label und ASM-Population

In der Studie GWEP1332B (In-Label Population) war sowohl in der Analyse der prozentualen Reduktion der nicht-convulsiven Krampfanfälle als auch in den Responderanalysen (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit der nicht-convulsiven Krampfanfälle um ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder = 100 % gegenüber Baseline) kein signifikanter Unterschied im Vergleich

der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe zu PIAT + Placebo festzustellen (siehe Tabelle 4-40 und Tabelle 4-42). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt und ergibt sich auch in den Analysen basierend auf der ASM-Population (siehe Tabelle 4-41 und Tabelle 4-43).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt *Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle* wurde für die Analyse der Veränderung zu Baseline (Verhältnisse nach Negativ-Binomial Modell) und die Responderanalysen jeweils eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex® in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen PIAT + Placebo unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines Modells mit zufälligen Effekten gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 [48] durchgeführt. Für die Interpretation wurde das Modell mit festen Effekten herangezogen, da dieses Modell bei Vorliegen von zwei Studien zu bevorzugen ist [48]. Für die Sensitivitätsanalyse der Veränderung zu Baseline (Mediane nach Hodges-Lehman) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da dies für Schätzer aus nicht-parametrischen Verfahren nicht möglich ist.

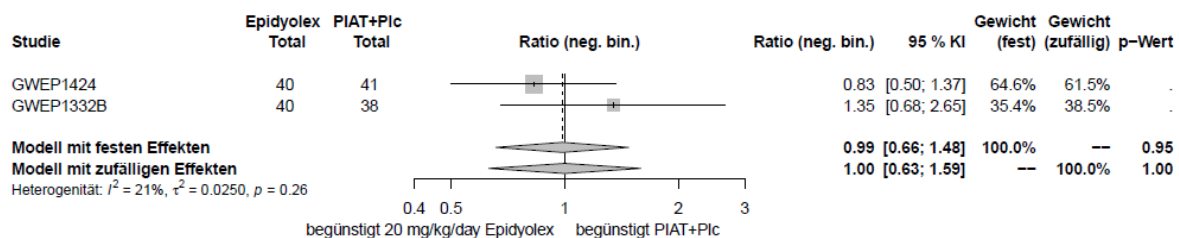


Abbildung 4-15: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; Neg.bin. = Negativ-binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

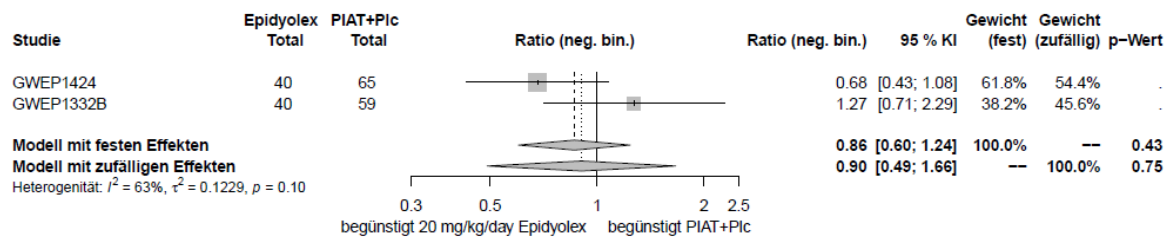
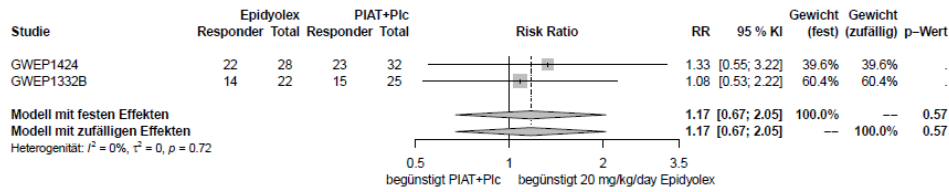


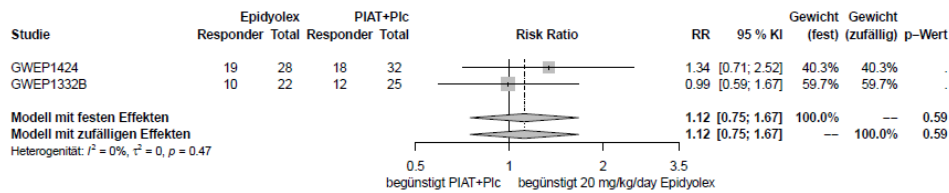
Abbildung 4-16: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; Neg.bin. = Negativ-binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

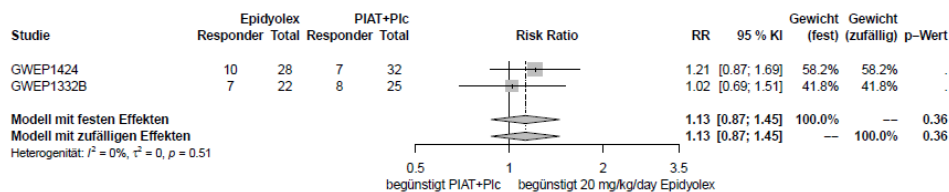
>= 25 % Reduktion



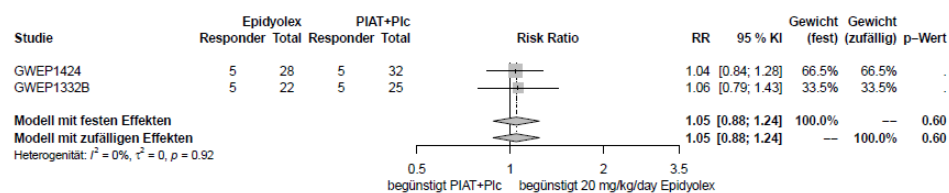
>= 50 % Reduktion



>= 75 % Reduktion



100 % Reduktion



> 0 % Erhoehung

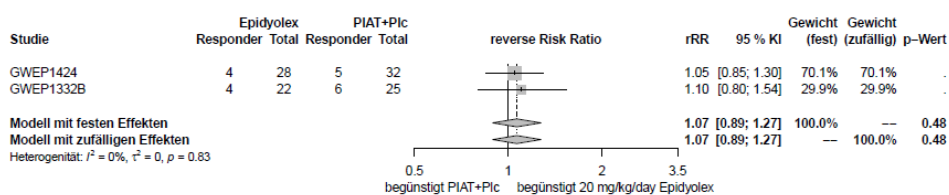
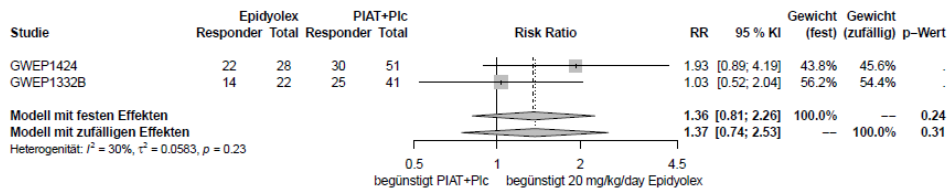


Abbildung 4-17: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit

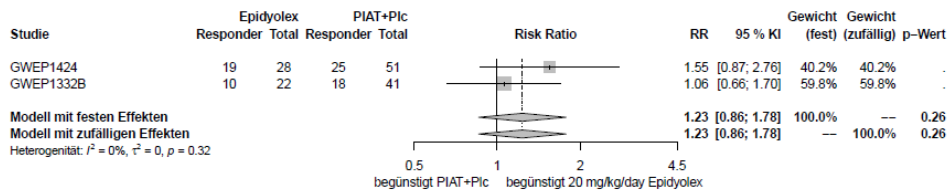
nicht-krampfartiger Krampfanfälle – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Erhöhung wurde die reverse RR verwendet; KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio

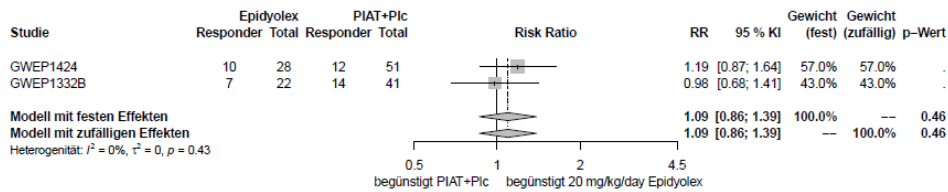
>=25 % Reduktion



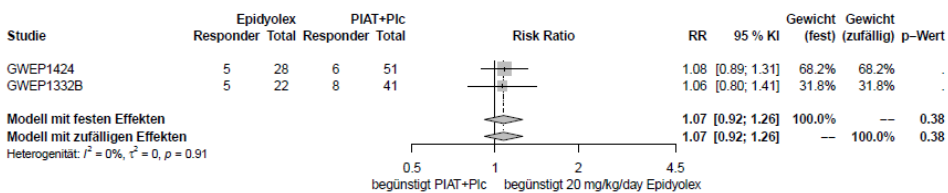
>= 50 % Reduktion



>= 75 % Reduktion



100 % Reduktion



> 0 % Erhoehung

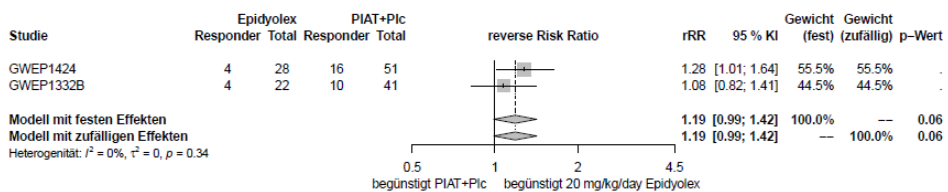


Abbildung 4-18: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit

nicht-krampfartiger Krampfanfälle – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Erhöhung wurde die reverse RR verwendet; KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio

In-Label und ASM-Population

In der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell zeigen sich für die Analysen der Veränderung der Häufigkeit nicht-krampfartiger Krampfanfälle basierend auf der In-Label Population und basierend auf der ASM-Population keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo (siehe Abbildung 4-15 und Abbildung 4-16). Die Analyse basierend auf der In-Label Population zeigt keine bedeutende Heterogenität mit $I^2 = 21\%$ und $p = 0,26$, während bei der Analyse basierend auf der ASM-Population eine mittlere Heterogenität basierend auf $I^2 = 63\%$ vorliegt, der p-Wert allerdings nicht signifikant ausfällt mit $p = 0,10$, sodass die Analysen interpretierbar sind.

In den Meta-Analysen der Responderanalysen zur Reduktion der nicht-krampfartigen Krampfanfälle basierend auf der In-Label Population und der ASM-Population ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo (siehe Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18). Es liegen jeweils keine Hinweise auf eine bedeutende Heterogenität vor mit $I^2 \leq 30\%$ und $p > 0,05$. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen der Einzelstudien (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3).

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle werden für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B folgende Analysen dargestellt:

1. Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle

- Primäranalyse der In-Label Population
- Sekundäre Analyse der In-Label Population
- Primäranalyse der ASM-Population
- Sekundäre Analyse der ASM-Population

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Baseline-Phase			
n	45	40	41
Mittelwert (SD)	5,11 (3,63)	4,7 (4,12)	4,24 (3,84)
Median (IQR) (Min.; Max.)	4 (2; 8) (0,0; 16,0)	4,5 (1; 7) (0,0; 16,0)	4 (1; 7) (0,0; 18,0)
Behandlungsphase^b			
n	45	40	41
Mittelwert (SD)	24,53 (21,91)	21,8 (25,04)	15,22 (20,27)
Median (IQR) (Min.; Max.)	18 (8; 36) (0,0; 93,0)	13 (5,5; 24,5) (0,0; 99,0)	8 (4; 17) (0,0; 92,0)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	1,28 [0,98; 1,66]	1,42 [1,07; 1,90]	0,86 [0,64; 1,16]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-27,5% [-65,6 %; 1,9 %]	-42,3 % [-90,3 %; -6,5 %]	13,7 % [-16,0 %; 35,9 %]

GWEP1424	Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	1,48 [1,00; 2,20]	1,65 [1,09; 2,50]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-47,8 % [-119,5 %; 0,5 %]	-65,0 % [-150,0 %; -8,9 %]	-
p-Wert	0,0529	0,0185	-
Sekundäre Analyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann			
Baseline-Phase– Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	1,00 [0,00; 2,00]	0,00 [-1,00; 2,00]	-
p-Wert ^c	0,1895	0,6793	-
Behandlungsphase^b – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	8,00 [2,00; 14,00]	4,00 [-1,00; 9,00]	-
p-Wert ^d	0,0065	0,1078	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.</p> <p>d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen [59]</p>			

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Baseline-Phase			
n	45	40	65
Mittelwert (SD)	5,11 (3,63)	4,7 (4,12)	4,1 (3,62)
Median (IQR) (Min.; Max.)	4 (2; 8) (0,0; 16,0)	4,5 (1; 7) (0,0; 16,0)	4 (1; 6,5) (0,0; 18,0)
Behandlungsphase^b			
n	45	40	65
Mittelwert (SD)	24,53 (21,91)	21,8 (25,04)	11,7 (16,90)
Median (IQR) (Min.; Max.)	18 (8; 36) (0,0; 93,0)	13 (5,3; 24,8) (0,0; 99,0)	7 (2,5; 12,0) (0,0; 92,0)

GWEP1424	Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline			
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	1,27 [0,99; 1,65]	1,42 [1,07; 1,89]	0,69 (0,55; 0,88)
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-27,4% [-64,7 %; 1,4 %]	-42,4 % [-89,4 %; -7,1 %]	30,8 % [12,4 %; 45,3 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	1,84 [1,30; 2,61]	2,06 [1,42; 3,00]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-84,1 % [-160,6 %, - 30,0 %]	-105,7 % [-197,7 %, - -42,2 %]	-
p-Wert	0,0007	0,0002	-
Sekundäre Analyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann			
Baseline-Phase– Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	1,00 [0,00; 2,00]	0,50 [-1,00; 2,00]	-
p-Wert ^e	0,1193	0,6102	-
Behandlungsphase^b – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	10,00 [5,00; 15,00]	6,00 [2,00; 10,00]	-
p-Wert ^d	<0,0001	0,0058	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.</p> <p>d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; SD = Standardabweichung; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quellen: Zusatzanalysen [59]</p>			

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Baseline-Phase		
n	40	38
Mittelwert (SD)	5,83 (3,89)	4,32 (3,68)
Median (IQR) (Min.; Max.)	5,5 (2,5; 9,0) (0,0; 15,0)	3,0 (2,0; 7,0) (0,0; 13,0)
Behandlungsphase^b		
n	40	38
Mittelwert (SD)	25,38 (27,12)	10,21 (11,40)
Median (IQR) (Min.; Max.)	16 (8,5; 30,5) (0,0; 97,0)	6,0 (3,0; 11,0) (0,0; 49,0)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	1,18 [0,90; 1,53]	0,68 [0,50; 0,93]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-17,7 % [-53,4 %; 9,7 %]	31,7 % [7,5 %; 49,6 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 % KI]	1,72 [1,15; 2,58]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 % KI]	-72,4 % [-157,9 %; -15,2 %]	-
p-Wert	0,0087	-
Sekundäre Analyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Baseline-Phase– Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 % KI]	2,00 [0,00; 3,00]	-
p-Wert ^c	0,0771	-
Behandlungsphase^b– Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	8,0 [3,0; 14,0]	-
p-Wert ^d	0,0020	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.</p> <p>d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Test</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Baseline-Phase		
n	40	59
Mittelwert (SD)	5,83 (3,89)	4,31 (3,55)
Median (IQR) (Min.; Max.)	5,5 (2,3; 9,0) (0,0; 15,0)	3,0 (1,0; 7,0) (0,0; 13,0)
Behandlungsphase^b		
n	40	59
Mittelwert (SD)	25,38 (27,12)	10,69 (11,05)
Median (IQR) (Min.; Max.)	16 (8,3; 31,8) (0,0; 97,0)	8,0 (2,0; 14,0) (0,0; 49,0)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	1,18 [0,91; 1,52]	0,71 [0,56; 0,90]
Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-17,5 % [-51,9 %; 9,1 %]	29,1 % [10,3 %; 43,9 %]
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	1,66 [1,17; 2,35]	-
Verhältnis prozentuale Reduktion [95 %-KI]	-65,7 % [-134,7 %; -17,0 %]	-
p-Wert	0,0049	-
Sekundäre Analyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Baseline-Phase– Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	1,50 [0,00; 3,00]	-
p-Wert ^e	0,0547	-
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	7,50 [2,00; 13,00]	-
p-Wert ^d	0,0022	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Median der Differenz nach Hodges-Lehmann.</p> <p>d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon-Test</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Quellen: Zusatzanalysen [60]</p>		

Studie GWEP1424

In-Label Population

Die Auswertung des Endpunktes *Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle* basierend auf der In-Label Population ist in Tabelle 4-46 dargestellt. In den

Behandlungsarmen mit Epidyolex[®] zeigt sich während der Behandlungsphase im Vergleich zu PIAT + Placebo eine höhere Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle mit einem Median von 18 Tagen (Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag), 13 Tagen (Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag) vs. 8 Tagen unter PIAT + Placebo. Die primäre Analyse zeigt, dass im Vergleich zu PIAT + Placebo das Verhältnis der Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall zugunsten von 10 mg/kg/Tag Epidyolex[®] verschoben ist mit einem Effektschätzer von 1,48 (95 %-KI: [1,00; 2,20]), aber mit $p = 0,0529$ knapp die Signifikanzschwelle verfehlt. Im Vergleich von 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo ist das Verhältnis signifikant zugunsten von Epidyolex[®] verschoben mit einem Effektschätzer von 1,65 (95 % KI: [1,09; 2,50]; $p = 0,0185$). Die sekundäre Analyse bildet die Median-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen mit Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo zur Baseline-Phase und während des Behandlungszeitraums ab. Zur Baseline-Phase liegt kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo mit der Median-Differenz von 1,00 (95 %-KI [0,00; 2,00]; $p = 0,1193$) vor. Dies trifft auch für den Vergleich von Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo zur Baseline-Phase mit Median-Differenz von 0,00 (95 %-KI [-1,00; 2,00]; $p = 0,6793$) zu. Während der Behandlungshase zeigen die Analysen einen signifikanten Unterschied bei Betrachtung des Vergleichs von Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo ($p = 0,0065$), während für den Vergleich von Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo kein signifikanter Unterschied gezeigt werden kann ($p = 0,1078$).

ASM-Population

Die Ergebnisse der Analyse zum Endpunkt *Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle* basierend auf der ASM-Population sind in Tabelle 4-47 dargestellt. Die primäre Analyse zeigt hier, dass im Vergleich zu PIAT + Placebo das Verhältnis der Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall signifikant zugunsten von 10 mg/kg/Tag Epidyolex[®] ausfällt mit einem Effektschätzer von 1,84 (95 %-KI: [1,30; 2,61] und $p = 0,0007$). Im Vergleich von 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo ist das Verhältnis ebenfalls signifikant zugunsten von Epidyolex[®] verschoben mit einem Effektschätzer von 2,06 (95 %-KI: [1,42; 3,00]; $p = 0,0002$). Auch die sekundäre Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo während der Behandlungsphase auf (siehe Tabelle 4-47).

Studie GWEP1332B

In-Label Population

In Tabelle 4-48 findet sich die Auswertung der längsten Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle basierend auf der In-Label Population der Studie GWEP1332B. In dem Behandlungsarm mit Epidyolex[®] zeigt sich während der Behandlungsphase im Vergleich zu PIAT + Placebo eine höhere Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle mit einem Median von 16 Tagen (Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag) vs. 6 Tagen unter PIAT + Placebo. Die primäre Analyse zeigt, dass im Vergleich zu PIAT + Placebo das Verhältnis der Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall signifikant zugunsten von 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] ausfällt mit einem Effektschätzer von 1,72 (95 %-KI: [1,15; 2,58], $p = 0,0087$). Die sekundäre Analyse bildet die Median-Differenzen zwischen dem Behandlungsarm mit Epidyolex[®] im

Vergleich zu PIAT + Placebo zur Baseline-Phase und während des Behandlungszeitraums ab. Zur Baseline-Phase liegt kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo mit der Median-Differenz von 2,00 (95 %-KI: [0,00; 3,00; $p = 0,0771$ vor. Während der Behandlungshase ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung des Vergleichs von Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo ($p = 0,0022$) (siehe Tabelle 4-48).

Die Auswertung des Endpunktes basierend auf der ASM-Population zeigt ein ähnliches Ergebnis wie für die In-Label Population. Die primäre Analyse zeigt (siehe Tabelle 4-49), dass im Vergleich zu PIAT + Placebo das Verhältnis der Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall signifikant zugunsten von 20 mg/kg/Tag Epidyolex® ausfällt mit einem Effektschätzer von 1,66 (95 %-KI: [1,17; 2,35], $p = 0,0049$). Auch die sekundäre Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Epidyolex® vs. PIAT + Placebo während der Behandlungsphase auf (siehe Tabelle 4-49).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt *Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall* wurde für die primäre Analyse (Negativ-Binomial Modell) eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex® in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen PIAT + Placebo unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines Modells mit zufälligen Effekten gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 [48] durchgeführt. Für die Interpretation wurde das Modell mit festen Effekten herangezogen, da dieses Modell bei Vorliegen von zwei Studien zu bevorzugen ist [48]. Für die sekundäre Analyse wurde keine Meta-Analyse aufgrund des Vorliegens eines Schätzers aus nicht-parametrischen Analyse (Mediane nach Hodges-Lehman) durchgeführt.

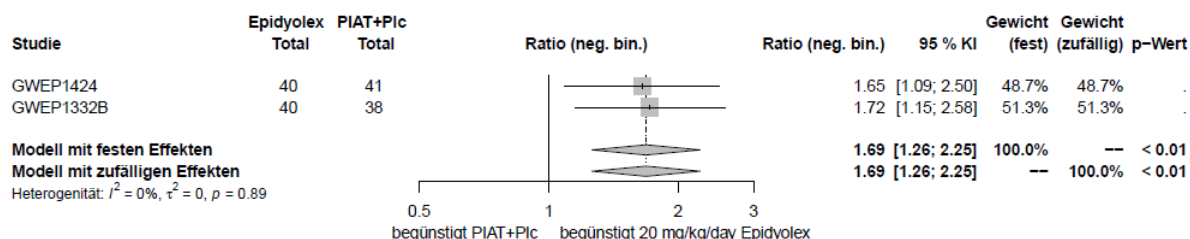


Abbildung 4-19: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt

Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; Neg.bin. = Negativ-binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

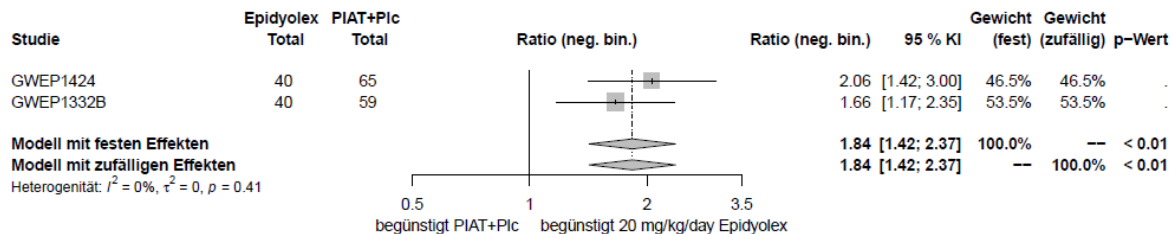


Abbildung 4-20: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall, Negativ-Binomial-Modell, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; Neg.bin. = Negativ-binomial-Modell; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

In-Label Population

In der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell zeigt sich für die Analyse des Endpunktes *Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall* basierend auf der In-Label Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo mit einem Effektschätzer von 1,69 (95 %-KI: [1,26; 2,25], $p < 0,01$) sowohl mit dem Modell mit festen Effekten als auch dem Modell mit zufälligen Effekten (siehe Abbildung 4-19). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor mit $I^2 = 0\%$ und $p = 0,89$.

ASM-Population

Für den Endpunkt *Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall* basierend auf der ASM-Population zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo mit einem Effektschätzer von 1,84 (95 %-KI: [1,42; 2,37], $p < 0,01$) sowohl mit dem Modell mit festen Effekten als auch dem Modell mit zufälligen Effekten (siehe Abbildung 4-20). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor mit $I^2 = 0\%$ und $p = 0,41$.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Status epilepticus – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Status epilepticus werden für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B folgende Analysen dargestellt:

Jeweils Anzahl der Patienten mit konvulsivem Status epilepticus und Nicht-konvulsivem Status epilepticus

- Patienten mit Ereignis während der Behandlungsphase: Vergleich zur PIAT + Placebogruppe basierend auf der In-Label Population
- Patienten mit Ereignis während der Behandlungsphase: Vergleich zur PIAT + Placebogruppe basierend auf der ASM-Population

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit konvulsivem oder nicht-konvulsivem Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Status epilepticus		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Konvulsiver Status epilepticus			
Patienten mit Ereignis – n (%)	2 (4,4 %)	5 (12,5 %)	4 (9,8 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,42 [0,07; 2,44]	1,22 [0,30; 4,96]	-
RR [95 %-KI]	0,94 [0,83; 1,07]	1,02 [0,87; 1,20]	-
RD [95 %-KI]	0,05 [-0,07; 0,17]	-0,03 [-0,17; 0,12]	-
p (CMH)	0,3102	0,7767	-
Nicht-konvulsiver Status epilepticus			
Patienten mit Ereignis – n (%)	3 (6,7 %)	2 (5,0 %)	2 (4,9 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,29 [0,21; 7,94]	0,82 [0,10; 6,69]	-
RR [95 %-KI]	1,02 [0,91; 1,13]	0,99 [0,90; 1,09]	-
RD [95 %-KI]	-0,02 [-0,13; 0,10]	-0,001 [-0,11; 0,11]	-
p (CMH)	0,7811	0,8593	-
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; n.b. = nicht berechenbar; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit konvulsivem oder nicht-konvulsivem Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Status epilepticus		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Konvulsiver Status epilepticus			
Patienten mit Ereignis – n (%)	2 (4,4 %)	5 (12,5 %)	8 (12,3 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,29 [0,06; 1,47]	0,91 [0,28; 3,00]	-
RR [95 %-KI]	0,91 [0,81; 1,02]	0,99 [0,85; 1,15]	-
RD [95 %-KI]	0,08 [-0,04; 0,18]	-0,002 [-0,14; 0,13]	-
p (CMH)	0,1124	0,8818	-
Nicht-konvulsiver Status epilepticus			
Patienten mit Ereignis – n (%)	3 (6,7 %)	2 (5,0 %)	2 (3,1 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,09 [0,35; 12,49]	1,43 [0,18; 11,03]	-
RR [95 %-KI]	1,04 [0,94; 1,14]	1,01 [0,94; 1,10]	-
RD [95 %-KI]	-0,04 [-0,13; 0,05]	-0,02 [-0,12; 0,07]	-
p (CMH)	0,4031	0,7389	-
a: Modell ohne Stratifikationsfaktor KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit konvulsivem oder nicht-konvulsivem Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Status epilepticus	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	Placebo (N = 38)
Konvulsiver Status epilepticus		
Patienten mit Ereignis – n (%)	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	n.b.	-
RR [95 %-KI]	1,03 [0,98; 1,08]	-
RD [95 %-KI]	-0,03 [-0,10; 0,06]	-
p (CMH)	0,3173	-
Nicht-konvulsiver Status epilepticus		
Patienten mit Ereignis – n (%)	1 (2,5 %)	1 (2,6 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,00 [0,06; 17,62]	-
RR [95 %-KI]	1,00 [0,93; 1,07]	-
RD [95 %-KI]	0,001 [-0,09; 0,10]	-
p (CMH)	1,000	-
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; n.b. = nicht berechenbar; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quellen: Zusatzanalysen [59]		

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit konvulsivem oder nicht-konvulsivem Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Status epilepticus	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Konvulsiver Status epilepticus		
Patienten mit Ereignis – n (%)	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	n.b.	-
RR [95 %-KI]	1,03 [0,98; 1,08]	-
RD [95 %-KI]	-0,03 [-0,10; 0,04]	-
p (CMH)	0,2059	
Nicht-konvulsiver Status epilepticus		
Patienten mit Ereignis – n (%)	1 (2,5 %)	2 (3,4 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	0,79 [0,07; 9,50]	-
RR [95 %-KI]	0,99 [0,93; 1,06]	-
RD [95 %-KI]	0,01 [-0,08; 0,09]	-
p (CMH)	0,8512	
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; n.b. = nicht berechenbar; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Studie GWEP1424

In-Label Population

In der Studie GWEP1424 (In-Label Population) trat im Behandlungszeitraum bei zwei Patienten (4,4 %) in der Epidyolex® (10 mg/kg/Tag)-Gruppe, fünf Patienten (12,5 %) in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe und bei vier Patienten (9,8 %) in der PIAT + Placebo-Gruppe ein konvulsiver Status epilepticus auf. Für den Behandlungszeitraum beträgt die RR 0,94 (95 %-KI: [0,83; 1,07] bzw. 1,02 (95 %-KI: [0,87; 1,20]) (siehe Tabelle 4-50).

Nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden traten im gesamten Behandlungszeitraum bei drei Patienten (6,7 %) der Epidyolex® (10 mg/kg/Tag)-Gruppe, zwei Patienten (5,0 %) der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe und zwei Patienten (4,9 %) der PIAT + Placebo-Gruppe auf. Für den Behandlungszeitraum beträgt die RR 1,02 (95 %-KI: [0,91; 1,13] bzw. 0,99 (95 %-KI: [0,90; 1,09]) (siehe Tabelle 4-50).

Keines der Ergebnisse der Analyse konvulsiver oder nicht-konvulsiver Status-epilepticus-Episoden ist statistisch signifikant.

ASM-Population

In den Analysen basierend auf der ASM-Population zeigt sich ein ähnliches Ergebnis wie für die In-Label Population. Bei wenigen Patienten trat ein konvulsiver oder nicht-konvulsiver Status epilepticus während der Behandlungsphase der Studie auf (siehe Tabelle 4-51). Der Vergleich von Epidyolex® (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) zeigen im Vergleich zu PIAT + Placebo keinen signifikanten Unterschied.

Studie GWEP1332B

In-Label Population

In der Studie GWEP1332B (in-Label Population) traten im gesamten Behandlungszeitraum bei einem Patienten (2,5 %) in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe und keinem Patienten (0 %) in der PIAT + Placebo-Gruppe ein konvulsiver Status epilepticus auf. Das RR beträgt 1,03 (95 %-KI: [0,98; 1,08]) (siehe Tabelle 4-52).

Nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden traten im gesamten Behandlungszeitraum bei einem Patienten (2,5 %) der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)- und ebenfalls bei einem Patienten (2,6 %) der PIAT + Placebo-Gruppe auf. Die RR beträgt 1,00 (95 %-KI: [0,93; 1,07]) (siehe Tabelle 4-52). Keines der Ergebnisse der Analyse konvulsiver oder nicht-konvulsiver Status-epilepticus-Episoden ist statistisch signifikant.

ASM-Population

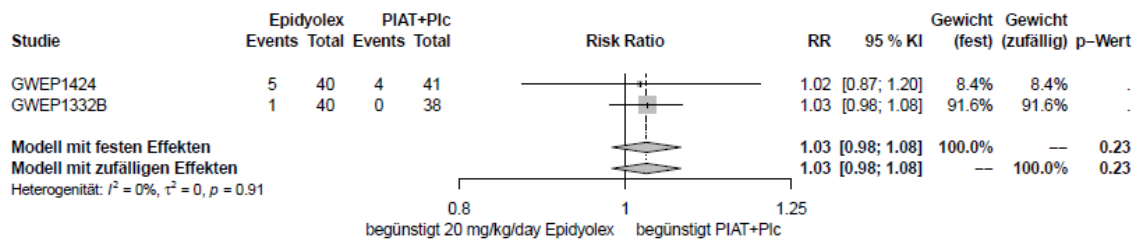
In der ASM-Population ist ebenfalls bei sehr wenigen Patienten ein Status epilepticus aufgetreten. Es traten im gesamten Behandlungszeitraum bei einem Patienten (2,5 %) in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe und keinem Patienten (0 %) in der PIAT + Placebo-Gruppe ein konvulsiver Status epilepticus auf. Nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden traten im gesamten Behandlungszeitraum bei einem Patienten (2,5 %) der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)- und ebenfalls bei einem Patienten (3,4 %) der PIAT + Placebo-Gruppe auf. Keines der Ergebnisse der Analyse konvulsiver oder nicht-konvulsiver Status-epilepticus-Episoden ist statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt *Status epilepticus* wurde eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex® in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen PIAT + Placebo unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines Modells mit zufälligen Effekten gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 [48] durchgeführt. Für die

Interpretation wurde das Modell mit festen Effekten herangezogen, da dieses Modell bei Vorliegen von zwei Studien zu bevorzugen ist [48].

Konvulsiv



Nicht-konvulsiv

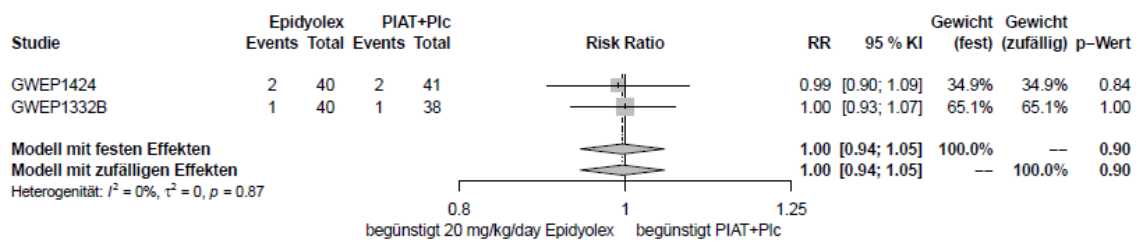
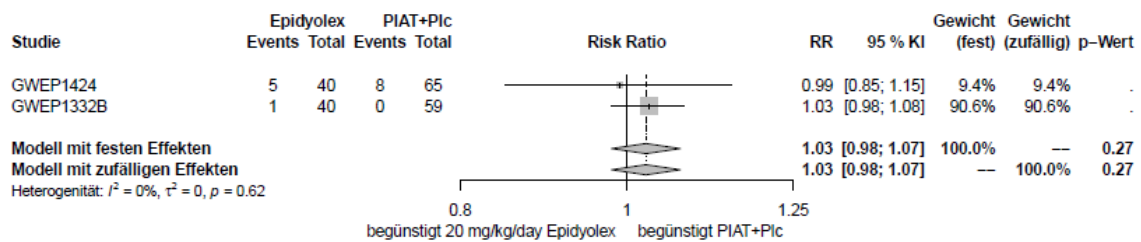


Abbildung 4-21: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Status Epilepticus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Risk Ratio

Konvulsiv



Nicht-konvulsiv

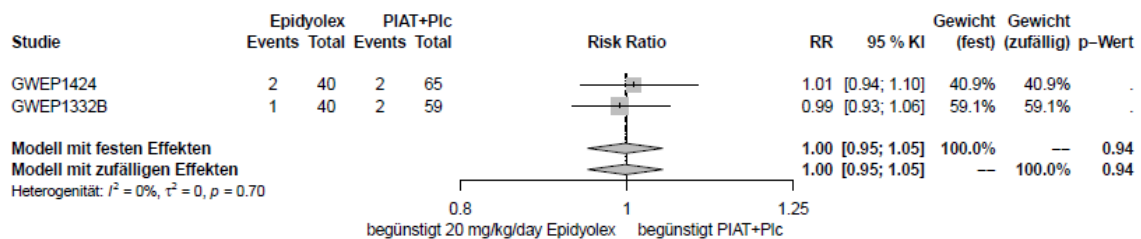


Abbildung 4-22: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Status Epilepticus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; RR = Risk Ratio

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zum Endpunkt Status epilepticus zeigen konsistent zu den Einzelergebnissen der Studien GWEP1424 und GWEP1332B keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo (siehe Abbildung 4-21 und Abbildung 4-22).

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Zusammenfassung – RCT

Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag

Die Betrachtung der ASM-Population gibt Aufschluss über den Effekt der Zusatztherapie Epidyolex® + Clobazam im Vergleich zu PIAT + Placebo entsprechend der zVT des G-BA. In der Studie GWEP1424 ist unter Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo eine signifikant verringerte Krampfanfallshäufigkeit (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) zum Ende der Behandlung in den Analysen basierend auf der ASM-Population zu beobachten. Die Responderanalysen zur Reduktion der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit zeigen für $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion, als auch Anstieg $> 0\%$ statistische und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Epidyolex® + Clobazam. Dabei sind signifikant mehr Responder $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle als auch $\geq 25\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion der nicht-konvulsiven Krampfanfälle zu verzeichnen. Zusätzlich ist der Anstieg $> 0\%$ nicht-konvulsiver Anfälle im Vergleich zu PIAT + Placebo zugunsten von Epidyolex® + Clobazam signifikant und klinisch relevant. Weiterhin wird unter Therapie mit Epidyolex® + Clobazam die Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall signifikant im Vergleich zu PIAT + Placebo länger, was eine klinisch relevante Verbesserung darstellt.

Ebenfalls ist in der Studie GWEP1424 unter Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo eine signifikant verringerte Krampfanfallshäufigkeit (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) zum Ende der Behandlung in den Analysen basierend auf der In-Label Population zu beobachten. Die Responderanalysen zur Reduktion der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit zeigen für $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion statistische und klinisch relevante Vorteile, d. h. einen höheren Anteil an Respondern unter Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo. Bei Betrachtung der konvulsiven und nicht-konvulsiven Krampfanfälle ist jeweils für $\geq 75\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit ein statistischer und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Epidyolex® festzustellen. Außerdem wird die Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall numerisch im Vergleich zu PIAT + Placebo unter Therapie mit Epidyolex® verlängert.

Höchstdosis 20 mg/kg/Tag

Mit der Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag ist konsistent in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B im Vergleich zu PIAT + Placebo eine signifikant verringerte Krampfanfallshäufigkeit (gesamt & konvulsiv) in der Epidyolex® + Clobazam-Gruppe zum Ende der Behandlung auftritt, was die Einzelergebnisse der Studien sowie die Meta-Analysen zeigen. Die Responderanalysen zur Reduktion der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit zeigen ebenfalls für die Studie GWEP1424 für $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion statistische und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Epidyolex® + Clobazam. Dabei sind in beiden Studien signifikant mehr Responder $\geq 25\%$, sowie in Studie GWEP1424 signifikant mehr Responder $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle zu verzeichnen. Zusätzlich ist der Anstieg $> 0\%$ nicht-konvulsiver Anfälle zugunsten von Epidyolex® + Clobazam jeweils in beiden Studien signifikant und klinisch relevant. Weiterhin wird unter Therapie mit Epidyolex® + Clobazam die Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall

im Vergleich zu PIAT + Placebo signifikant länger, was eine klinisch relevante Verbesserung darstellt.

Dieses Ergebnis zeigte sich auch basierend auf den Analysen der In-Label Population. Mit der Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag ist weiterhin konsistent in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B unter Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo eine signifikant verringerte Krampfanfallshäufigkeit (gesamt, konvulsiv) zum Ende der Behandlung in den Analysen basierend auf der In-Label Population erkennbar, was die Einzelergebnisse der Studien sowie die Meta-Analysen zeigen. Die Auswertungen zur Reduktion der nicht-konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit zum Ende der Behandlung zeigen in beiden Studien konsistent keine signifikanten Vorteile unter Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo.

Die Responderanalysen zur Reduktion der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit zeigen für $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion statistische und klinisch relevante Vorteile unter Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo, allerdings ausschließlich in der Studie GWEP1424. Bei Betrachtung der konvulsiven Krampfanfälle ist jeweils für $\geq 25\%$ und $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit ein statistischer und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] in beiden Studien festzustellen. Außerdem wird die Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall signifikant in beiden Studien im Vergleich zu PIAT + Placebo unter Therapie mit Epidyolex[®] verlängert.

Gesamtschau

Mit der Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag zeigen sich signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Epidyolex, die sich in den Analysen zur Reduktion der Häufigkeit der Gesamtkrampfanfälle, konvulsiven Krampfanfälle und nicht-konvulsiven Krampfanfälle widerspiegeln. Dieser Effekt zeigt sich sowohl beim Vergleich der Kombination von Epidyolex[®] mit Clobazam im Vergleich zur gesamt PIAT + Placebo-Population (ASM-Population), die der zVT entspricht, als auch basierend auf den Analysen der In-Label Population. Zudem sind jeweils die konsekutiven Tage ohne Krampfanfälle unter Therapie mit Epidyolex[®] länger als unter PIAT + Placebo.

Mit der Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] ist ein ähnlicher Effekt wie mit der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex[®] hinsichtlich der Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle nachweisbar, der sich allerdings nicht für die nicht-konvulsiven Krampfanfälle zeigen lässt.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1424	<p>Erhebung</p> <p>Es liegt eine 7-stufige Likert-Skala zur Bewertung des Eindrucks der Veränderung durch die Betreuungsperson (Caregiver global impression of change, CGIC) vor.</p> <p>Die Betreuungsperson schätzte die globale Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline auf einer 7-teiligen Skala ein (von 1 = „sehr stark verbessert“ bis 7 = „sehr stark verschlechtert“; 4 = „unverändert“).</p> <p>Für die betrachtete Patientenpopulation von Kindern mit schweren Behinderungen stellt die Bewertung des Betreuer-Eindrucks eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus des Kindes dar. Eine Erhebung dieser Daten von den betroffenen Kindern ist in dieser Indikation nicht möglich.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der CGIC wurde zu den Studienvisiten 2, 3, 4, 6, zu Behandlungsende (Visite 8) und zur letzten Visite (wenn abweichend vom Ende der Behandlung) erhoben. Die Erhebung des CGIC zu Behandlungsbeginn (Visite 2) diente als Gedächtnisstütze für die späteren Erhebungen [100].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Zur statistischen Analyse wurde primär die In-Label Population auf Grundlage der ITT-Population herangezogen. Ergänzend wurde die ASM-Population herangezogen.</p> <p><u>Veränderung zu Baseline:</u></p> <p>Es wird eine Analyse der Veränderung des CGIC zu Baseline über eine logistische Regression, wie im SAP beschrieben, durchgeführt. In der primären Analyse wurden die Werte zum Ende des Studienzeitraums mittels ordinaler logistischer Regression ausgewertet. Fehlende Werte wurden in dieser Analyse durch LOCF ersetzt. In der Sensitivitätsanalyse wurden Werte zu Behandlungsende (End of Treatment), wie im SAP beschrieben [102], ausgewertet.</p> <p>Die Modellierung der proportionalen Odds erfolgte unter Einbeziehung der Behandlungsgruppe als Faktor. Es werden die OR, zugehörige 95% KI und der zugehörige p-Wert (nach dem zur ordinalen Regression gehörenden Wald-chi²-Test) angegeben. Es wird der p-Wert aus dem Score-Test zur Testung der proportionalen Odds Annahme dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse wird mithilfe des Cochran-Armitrage Trend Tests durchgeführt. Die Ergebnisse beider Analysen werden jeweils dargestellt.</p> <p><u>Responderanalysen:</u></p> <p>Post-hoc wurden für jede Behandlungsgruppe die Anzahl der Responder definiert und der Anteil der Patienten ermittelt, deren Gesamtzustand sich gegenüber Baseline wie folgt verändert hat</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Sehr stark oder stark verbessert (VMI + MI) – klinisch relevante Verbesserung (angelehnt an Patient Global Impression of change [PGIC] [107]) b) sehr stark, stark oder leicht verbessert (VMI + MI + SI) - ergänzend

Studie	Operationalisierung
	<p>c) sehr stark, stark oder leicht verschlechtert (VW + MW + SW)</p> <p>In der primären Analyse wurden fehlende Werte am Ende des Studienzeitraums, sofern verfügbar, durch den letzten verfügbaren Wert (LOCF) ersetzt. In einer Sensitivitätsanalyse wurden alle Patienten mit mindestens einem Wert zu Baseline und zum Behandlungsende (End of Treatment) in die Analyse einbezogen. Die Auswertung erfolgte jeweils mit dem Fisher-Test basierend auf dem RR. Angegeben werden OR, RR und RD jeweils mit 95 %-KI. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet.</p>
GWEP1332B	<p>Erhebung und Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Verwendung der 7-stufigen Likert-Skala zur Bewertung des CGIC erfolgte wie für Studie GWEP1424 beschrieben [98].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Zur statistischen Analyse wurde primär die (ITT) In-Label Population herangezogen. Die statistischen Analysen erfolgten wie für die Studie GWEP1424 beschrieben [98].</p>
<p>CGIC = Caregiver global impression of change; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MI = much improved, MW = much worse; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = relatives Risiko; SAP = statistischer Analyseplan; SI = slightly improved; SW = slightly worse; VMI = very much improved; VMW = very much worse</p>	

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWEP1424	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWEP1332B	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beiden Studien als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der In-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß der Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [48]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung werden für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B folgende Analysen dargestellt:

1. Veränderung zur Baseline – ordinale logistische Regression

- Primäre Analyse (LOCF) basierend auf der In-Label Population
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT) basierend auf der In-Label Population
- Primäre Analyse (LOCF) basierend auf der ASM-Population
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT) basierend auf der ASM-Population

2. Responderanalysen

- Primäre Analyse (LOCF) basierend auf der In-Label Population
 - Verbesserung: „stark oder sehr stark verbessert“ (VMI, MI) – klinisch relevante Verbesserung
 - Verbesserung: „leicht, stark oder sehr stark verbessert“ (VMI, MI, SI) – ergänzend
 - Verschlechterung: „leicht, stark oder sehr stark verschlechtert“ (VMW, MW, SW)
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT) basierend auf der In-Label Population
- Primäre Analyse (LOCF) basierend auf der ASM-Population
 - Verbesserung: „stark oder sehr stark verbessert“ (VMI, MI) – klinisch relevante Verbesserung
 - Verbesserung: „leicht, stark oder sehr stark verbessert“ (VMI, MI, SI) – ergänzend
 - Verschlechterung: „leicht, stark oder sehr stark verschlechtert“ (VMW, MW, SW)
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT) basierend auf der ASM-Population

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Ende des Studienzeitraums (LOCF) vs. Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
n	45	39 ^d	41
p-Wert ^a	0,5442	0,0053	-
OR [95 %-KI]	4,05 [1,79; 9,17]	3,70 [1,61; 8,53]	-
p-Wert ^b	0,0008	0,0021	-
p-Wert ^c	0,0006	0,0170	-
Therapieende vs. Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
n	42	37	41
p-Wert ^a	0,4952	0,0057	-
OR [95 %-KI]	3,98 [1,74; 9,14]	3,70 [1,59; 8,60]	-
p-Wert ^b	0,0011	0,0024	-
p-Wert ^c	0,0008	0,0181	-
<p>a: p-Wert aus Score-Test für proportionale Odds-Annahme. Mithilfe des p-Werts für proportionale Odds Annahme wird getestet, ob die ordinale Regression angemessen ist (wenn $p < 0,05$).</p> <p>b: p-Wert aus Wald-chi²-Test</p> <p>c: p-Wert aus Cochran-Armitrage Trend Test. Angabe im Falle, dass der p-Wert aus dem Score Test für proportionale Odds Annahme signifikant ($p < 0,05$) ausfällt.</p> <p>d: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen [59]</p>			

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Ende des Studienzeitraums (LOCF) vs. Baseline – Epidyolex[®] vs. Placebo			
n	45	39 ^d	65
p-Wert ^a	0,4545	0,0062	-
OR [95 %-KI]	4,56 [2,18; 9,55]	4,36 [2,03; 9,37]	-
p-Wert ^b	<0,0001	0,0002	-
p-Wert ^c	<0,0001	0,0021	-
Therapieende vs. Baseline – Epidyolex[®] vs. Placebo			
n	42	37	64
p-Wert ^a	0,4415	0,0075	-
OR [95 %-KI]	4,39 [2,07; 9,34]	4,31 [1,98; 9,38]	-
p-Wert ^b	0,0001	0,0002	-
p-Wert ^c	<0,0001	0,0027	-
<p>a: p-Wert aus Score-Test für proportionale Odds-Annahme. Mithilfe des p-Werts für proportionale Odds Annahme wird getestet, ob die ordinale Regression angemessen ist (wenn p<0,05).</p> <p>b: p-Wert aus Wald-chi²-Test</p> <p>c: p-Wert aus Cochran-Armitrage Trend Test. Angabe im Falle, dass der p-Wert aus dem Score Test für proportionale Odds Annahme signifikant (p<0,05) ausfällt.</p> <p>d: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen [59]</p>			

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	Placebo (N = 38)
Ende des Studienzeitraums (LOCF) vs. Baseline – Epidyolex® vs. Placebo		
n	39 ^d	37 ^d
p-Wert ^a	0,1063	-
OR [95 %-KI]	2,79 [1,20; 6,52]	-
p-Wert ^b	0,0176	-
p-Wert ^c	0,0441	-
Ende des Therapieende vs. Baseline – Epidyolex® vs. Placebo		
n	37	36
p-Wert ^a	0,5300	-
OR [95 %-KI]	5,04 [1,96; 12,96]	-
p-Wert ^b	0,0008	-
p-Wert ^c	0,0019	-
<p>a: p-Wert aus Score-Test für proportionale Odds-Annahme. Mithilfe des p-Werts für proportionale Odds Annahme wird getestet, ob die ordinale Regression angemessen ist (wenn $p < 0,05$).</p> <p>b: p-Wert aus Wald-χ^2-Test</p> <p>c: p-Wert aus Cochran-Armitage Trend Test. Angabe im Falle, dass der p-Wert aus dem Score Test für proportionale Odds Annahme signifikant ($p < 0,05$) ausfällt.</p> <p>d: Für 2 Patienten (1 Patient je Behandlungsarm) lagen keine CGIC-Datensätze in der Datenbank vor</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Ende des Studienzeitraums (LOCF) vs. Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
n	39 ^d	58 ^d
p-Wert ^a	0,0832	-
OR [95 %-KI]	2,46 [1,20; 5,23]	-
p-Wert ^b	0,0196	-
p-Wert ^c	0,0471	-
Ende des Therapieende vs. Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
n	37	57
p-Wert ^a	0,0339	-
OR [95 %-KI]	2,63 [1,22; 5,68]	-
p-Wert ^b	0,0141	-
p-Wert ^c	0,0418	-
<p>a: p-Wert aus Score-Test für proportionale Odds-Annahme. Mithilfe des p-Werts für proportionale Odds Annahme wird getestet, ob die ordinale Regression angemessen ist (wenn $p < 0,05$).</p> <p>b: p-Wert aus Wald-χ^2-Test</p> <p>c: p-Wert aus Cochran-Armitrage Trend Test. Angabe im Falle, dass der p-Wert aus dem Score Test für proportionale Odds Annahme signifikant ($p < 0,05$) ausfällt.</p> <p>d: Für 2 Patienten (1 Patient je Behandlungsarm) lagen keine CGIC-Datensätze in der Datenbank vor</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Primäre Analyse: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)			
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark und stark verbessert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	19/45 (42,2)	17/39 ^b (43,6)	7/41 (17,1)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,55 [1,30; 9,71]	3,75 [1,34; 10,52]	-
RR [95 %-KI]	1,44 [1,08; 1,91]	1,47 [1,08; 2,00]	-
RD [95 %-KI]	-0,25 [-0,42; -0,06]	-0,27 [-0,44; -0,06]	-
p-Wert ^a	0,018	0,014	-
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verbessert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	33/45 (73,3)	30/39 ^b (76,9)	17/41 (41,5)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,88 [1,57; 9,62]	4,71 [1,78; 12,41]	-
RR [95 %-KI]	2,20 [1,27; 3,80]	2,54 [1,35; 4,75]	-
RD [95 %-KI]	-0,32 [-0,50; -0,11]	-0,36 [-0,54; -0,14]	-
p-Wert ^a	0,004	0,002	-
Verschlechterung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verschlechtert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	1/45 (2,2)	4/39 ^b (10,3)	3/41 (7,3)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,29 [0,03; 2,88]	1,45 [0,30; 6,93]	-
RR [95 %-KI]	0,95 [0,86; 1,04]	1,03 [0,90; 1,18]	-
RD [95 %-KI]	0,05 [-0,05; 0,16]	-0,03 [-0,16; 0,10]	-
p-Wert ^a	0,344	0,709	-
Sensitivitätsanalyse: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Behandlungsende			
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark und stark verbessert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	17/42 (40,5)	17/37 (45,9)	7/41 (17,1)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,30 [1,19; 9,16]	4,13 [1,46; 11,6]	-
RR [95 %-KI]	1,39 [1,05; 1,85]	1,53 [1,11; 2,13]	-
RD [95 %-KI]	-0,23 [-0,41; -0,04]	-0,29 [-0,47; -0,08]	-
p-Wert ^a	0,029	0,007	-
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verbessert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	31/42 (73,8)	28/37 (75,7)	17/41 (41,5)

GWEP1424	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,98 [1,58; 10,05]	4,39 [1,66; 11,64]	-
RR [95 %-KI]	2,24 [1,27; 3,95]	2,41 [1,29; 4,49]	-
RD [95 %-KI]	-0,32 [-0,51; -0,11]	-0,34 [-0,53; -0,12]	
p-Wert ^a	0,004	0,003	-
Verschlechterung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verschlechtert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	1/42 (2,4)	4/37 (10,8)	3/41 (7,3)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,31 [0,03; 3,10]	1,54 [0,32; 7,37]	-
RR [95 %-KI]	0,95 [0,86; 1,05]	1,04 [0,90; 1,20]	-
RD [95 %-KI]	0,05 [-0,06; 0,15]	-0,04 [-0,17; 0,10]	-
p-Wert ^a	0,360	0,702	
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.			
b: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte.			
KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko			
Quelle: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Primäre Analyse der Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)			
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark und stark verbessert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	19/45 (42,2)	17/39 ^b (43,6)	9/65 (13,8)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	4,55 [1,81; 11,40]	4,81 [1,87; 12,39]	-
RR [95 %-KI]	1,49 [1,14; 1,95]	1,53 [1,14; 2,05]	-
RD [95 %-KI]	-0,28 [-0,44; -0,11]	-0,30 [-0,46; -0,12]	-
p-Wert ^a	0,002	0,001	-
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verbessert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	33/45 (73,3)	30/39 ^b (76,9)	27/65 (41,5)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,87 [1,7; 8,83]	4,69 [1,92; 11,46]	-
RR [95 %-KI]	2,19 [1,3; 3,71]	2,53 [1,38; 4,66]	-
RD [95 %-KI]	-0,32 [-0,48; -0,13]	-0,35 [-0,52; -0,16]	-
p-Wert ^a	0,002	<0,001	-
Verschlechterung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verschlechtert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	1/45 (2,2)	4/39 ^b (10,3)	6/65 (9,2)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,22 [0,03; 1,92]	1,12 [0,30; 4,26]	-
RR [95 %-KI]	0,93 [0,85; 1,02]	1,01 [0,89; 1,15]	-
RD [95 %-KI]	0,07 [-0,03; 0,16]	-0,01 [-0,14; 0,11]	-
p-Wert ^a	0,237	1,000	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Behandlungsende			
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark und stark verbessert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	17/42 (40,5)	17/37 (45,9)	9/64 (14,1)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	4,16 [1,63; 10,60]	5,19 [2,00; 13,52]	-
RR [95 %-KI]	1,44 [1,10; 1,89]	1,59 [1,16; 2,18]	-
RD [95 %-KI]	-0,26 [-0,43; -0,09]	-0,32 [-0,49; -0,13]	-
p-Wert ^a	0,003	<0,001	-
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verbessert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	31/42 (73,8)	28/37 (75,7)	27/64 (42,2)

GWEP1424	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	3,86 [1,65; 9,02]	4,26 [1,73; 10,49]	-
RR [95 %-KI]	2,21 [1,28; 3,82]	2,38 [1,30; 4,36]	-
RD [95 %-KI]	-0,32 [-0,48; -0,13]	-0,34 [-0,50; -0,14]	
p-Wert ^a	0,002	0,002	-
Verschlechterung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verschlechtert“			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	1/42 (2,4)	4/37 (10,8)	6/64 (9,4)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,24 [0,03; 2,03]	1,17 [0,31; 4,45]	-
RR [95 %-KI]	0,93 [0,85; 1,02]	1,02 [0,89; 1,17]	-
RD [95 %-KI]	0,07 [-0,04; 0,16]	-0,01 [-0,15; 0,11]	-
p-Wert ^a	0,240	1,000	
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.			
b: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte.			
KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko			
Quelle: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Primäre Analyse der Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)		
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark und stark verbessert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	13/39 ^b (33,3)	4/37 ^b (10,8)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	4,13 [1,20; 14,15]	-
RR [95 %-KI]	1,34 [1,04; 1,72]	-
RD [95 %-KI]	-0,23 [-0,39; -0,03]	-
p-Wert ^a	0,027	-
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verbessert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	24/39 ^b (61,5)	11/37 ^b (29,7)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	3,78 [1,45; 9,83]	-
RR [95 %-KI]	1,83 [1,17; 2,86]	-
RD [95 %-KI]	-0,32 [-0,51; -0,09]	-
p-Wert ^a	0,006	-
Verschlechterung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verschlechtert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	5/39 ^b (12,8)	5/37 ^b (13,5)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	0,94 [0,25; 3,56]	-
RR [95 %-KI]	0,99 [0,83; 1,18]	-
RD [95 %-KI]	0,01 [-0,15; 0,16]	-
p-Wert ^a	1,000	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Behandlungsende		
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark und stark verbessert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	13/37 (35,1)	4/36 (11,1)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	4,33 [1,26; 14,96]	-
RR [95 %-KI]	1,37 [1,05; 1,78]	-
RD [95 %-KI]	-0,24 [-0,41; -0,04]	-
p-Wert ^a	0,025	-

GWEP1332B	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verbessert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	24/37 (64,9)	11/36 (30,6)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	4,20 [1,58; 11,17]	-
RR [95 %-KI]	1,98 [1,21; 3,22]	-
RD [95 %-KI]	-0,34 [-0,54; -0,11]	-
p-Wert ^a	0,005	-
Verschlechterung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verschlechtert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	5/37 (13,5)	4/36 (11,1)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,25 [0,31;5,09]	-
RR [95 %-KI]	1,03 [0,87; 1,22]	-
RD [95 %-KI]	-0,24 [-0,18; -0,13]	-
p-Wert ^a	1,000	-
<p>a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: Für 2 Patienten (1 Patient je Behandlungsarm) lagen keine CGIC-Datensätze in der Datenbank vor KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Primäre Analyse der Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)		
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark und stark verbessert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	13/39 ^b (33,3)	8/58 ^b (13,8)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	3,13 [1,15; 8,50]	-
RR [95 %-KI]	1,29 [1,01; 1,65]	-
RD [95 %-KI]	-0,20 [-0,36; -0,02]	-
p-Wert ^a	0,026	-
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verbessert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	24/39 ^b (61,5)	20/58 ^b (34,5)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	3,04 [1,31; 7,06]	-
RR [95 %-KI]	1,70 [1,10; 2,64]	-
RD [95 %-KI]	-0,27 [-0,45; -0,07]	-
p-Wert ^a	0,012	-
Verschlechterung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verschlechtert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	5/39 ^b (12,8)	7/58 (12,1)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,07 [0,31; 3,65]	-
RR [95 %-KI]	1,01 [0,87; 1,18]	-
RD [95 %-KI]	-0,01 [-0,15; 0,13]	-
p-Wert ^a	1,000	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Behandlungsende		
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark und stark verbessert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	13/37 (35,1)	8/57 (14,0)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	3,32 [1,21; 9,08]	-
RR [95 %-KI]	1,33 [1,02; 1,72]	-
RD [95 %-KI]	-0,21 [-0,38; -0,03]	-
p-Wert ^a	0,023	-

GWEP1332B	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verbessert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	24/37 (64,9)	20/57 (35,1)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	3,42 [1,44; 8,13]	-
RR [95 %-KI]	1,85 [1,15; 2,98]	-
RD [95 %-KI]	-0,30 [-0,48; -0,09]	-
p-Wert ^a	0,006	-
Verschlechterung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung – „sehr stark, stark und leicht verschlechtert“		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	5/37 (13,5)	6/57 (10,5)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	1,33 [0,37; 4,71]	-
RR [95 %-KI]	1,04 [0,89; 1,21]	-
RD [95 %-KI]	-0,03 [-0,18; 0,11]	-
p-Wert ^a	0,747	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test		
b: Für 2 Patienten (1 Patient je Behandlungsarm) lagen keine CGIC-Datensätze in der Datenbank vor		
KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko		
Quelle: Zusatzanalysen [60]		

Studie GWEP1424

In-Label Population

Die Analysen des CGIC hinsichtlich der Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie GWEP1424 basierend auf der In-Label Population sind in Tabelle 4-56 dargestellt. Die primäre Analyse zum Ende des Studienzeitraums (LOCF) ergibt, dass die OR für das Erreichen eines niedrigen Wertes (=Verbesserung) zugunsten von Epidyolex® (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) ausfällt. Die OR beträgt im Vergleich zu PIAT + Placebo 4,05 (95 %-KI: [1,79; 9,17]; p = 0,0008) bzw. 3,70 (95 %-KI: [1,61; 8,53]; p = 0,0170). Die Ergebnisse der primären Analyse werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Ende der Behandlung) bestätigt.

Die Ergebnisse der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechterung aus der Studie GWEP1424 der In-Label Population sind in Tabelle 4-60 dargestellt. Die primäre Analyse (Ende des Studienzeitraums, LOCF) zeigt, dass ein signifikant höherer Anteil der Patienten unter Epidyolex® (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) eine sehr starke oder starke Verbesserung im globalen Betreuer Eindruck der Veränderung mit einem Anteil von 42,2 % bzw. 43,6 % im Vergleich zu PIAT + Placebo mit 17,1 % erreicht (RR = 1,44; 95 %-KI: [1,08; 1,91], p = 0,018 bzw. RR = 1,47; 95 %-KI: [1,08; 2,00], p = 0,014).

Eine ergänzende Analyse zum Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung, d. h. unter Einbezug der Kategorie „leicht verbessert“ bestätigt das Ergebnis aus der ersten Analyse. Auch hier ergibt sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Verbesserung in den beiden Behandlungsarmen mit Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo. Das RR ist jeweils zugunsten von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag; (RR = 2,20; 95 %-KI: [1,27; 3,80], p = 0,004 bzw. RR = 2,54; 95 %-KI: [1,35; 4,75], p = 0,002).

Die Analyse zur Verschlechterung im globalen Betreuer Eindruck der Veränderung zeigt, dass sehr wenige Patienten eine Verschlechterung erfuhren (1 Patient [2,2 %] im 10 mg/kg/Tag-Arm; 4 Patienten [10,3 %] im 20 mg/kg/Tag-Arm und 3 Patienten [7,3 %] im PIAT + Placebo-Arm) und es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo gibt (p = 0,344 bzw. p = 0,709).

Die Sensitivitätsanalysen, welche alle Patienten mit einem Wert zu Behandlungsende betrachtete, bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse (siehe Tabelle 4-60).

ASM-Population

Die Analysen des CGIC hinsichtlich der Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie GWEP1424 basierend auf der ASM-Population sind in Tabelle 4-57 dargestellt. Auch hier zeigt die primäre Analyse zum Ende des Studienzeitraums, dass die OR für das Erreichen eines niedrigen Wertes (=Verbesserung) signifikant zugunsten von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) ausfällt. Die OR beträgt im Vergleich zu PIAT + Placebo 4,56 (95 %-KI: [2,18; 9,55]; p < 0,0001) bzw. 4,36 (95 %-KI: [2,03; 9,37]; p = 0,0021). Die Ergebnisse der primären Analyse werden auch hier durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Ende der Behandlung) bestätigt.

Tabelle 4-61 zeigt die Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung im globalen Betreuer Eindruck der Veränderung für die ASM-Population. Der Vergleich der beiden Epidyolex[®]-Gruppen zur gesamten PIAT + Placebo-Gruppe zeigt ein vergleichbares Ergebnis wie für die In-Label Population. Ein signifikant höherer Anteil der Patienten erfährt unter Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) eine starke oder sehr starke Verbesserung im globalen Betreuer Eindruck der Veränderung (p = 0,002 bzw. p = 0,001). Dies gilt ebenfalls bei Betrachtung jeglicher Kategorie der Verbesserung.

Die Analysen zu jeglicher Kategorie der Verschlechterung zeigen, dass wenige Patienten überhaupt eine Verschlechterung erfuhren (1 Patient [2,2 %] im 10 mg/kg/Tag-Arm; 4 Patienten [10,3 %] im 20 mg/kg/Tag-Arm und 6 Patienten [9,2 %] im PIAT + Placebo-Arm) und es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo gibt. Die Sensitivitätsanalysen, welche alle Patienten mit einem Wert zu Behandlungsende betrachtete, bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse (siehe Tabelle 4-61).

Studie GWEP1332B

In-Label Population

Die Analysen des CGIC hinsichtlich der *Veränderung des Globalen Betreuerindrucks gegenüber Baseline* aus der Studie GWEP1332B basierend auf der In-Label Population sind in Tabelle 4-58 dargestellt. Die primäre Analyse zum Ende des Studienzeitraums ergibt, dass die OR für das Erreichen eines niedrigen Wertes (=Verbesserung) signifikant zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) ausfällt. Die OR beträgt im Vergleich zu PIAT + Placebo 2,79 (95 %-KI: 1,20; 6,52; $p = 0,0176$). Die Ergebnisse der primären Analyse werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Ende der Behandlung) bestätigt.

Die Ergebnisse der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechterung aus der Studie GWEP1332B der In-Label Population sind in Tabelle 4-62 dargestellt. Die primäre Analyse zeigt, dass ein signifikant höherer Anteil der Patienten unter Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) eine sehr starke oder starke Verbesserung im globalen Betreuer Eindruck der Veränderung mit einem Anteil von 33,3 % im Vergleich zu PIAT + Placebo mit 10,8 % erreicht (RR = 1,34; 95 %-KI: [1,04; 1,72], $p = 0,027$).

Die ergänzende Analyse zum Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung, d.h. unter Einbezug der Kategorie „leicht verbessert“ bestätigt das Ergebnis aus der ersten Analyse. Auch hier ergibt sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Verbesserung unter Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo. Das RR ist zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag; RR = 1,83; 95 %-KI: [1,17; 2,86], $p = 0,006$).

Die Analyse zur Verschlechterung im globalen Betreuer Eindruck der Veränderung zeigt, dass wenige Patienten eine Verschlechterung erführen (5 Patienten [12,8 %] im 20 mg/kg/Tag-Arm und 5 Patienten [13,5 %] im PIAT + Placebo-Arm) und es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo gibt ($p = 1,000$).

Die Sensitivitätsanalysen, welche alle Patienten mit einem Wert zu Behandlungsende betrachtete, bestätigt die Ergebnisse der primären Analysen (siehe Tabelle 4-62).

ASM-Population

Die Analysen des CGIC hinsichtlich der *Veränderung des Globalen Betreuerindrucks gegenüber Baseline* aus der Studie GWEP1332B basierend auf der ASM-Population sind in Tabelle 4-59 dargestellt. Die primäre Analyse zum Ende des Studienzeitraums ergibt, dass die OR für das Erreichen eines niedrigen Wertes (=Verbesserung) wiederum zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) ausfällt. Die OR beträgt im Vergleich zu PIAT + Placebo 2,46 (95 %-KI: [1,20; 5,23]; $p = 0,0196$). Die Ergebnisse der primären Analyse werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Ende der Behandlung) bestätigt.

In Tabelle 4-63 sind die Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung im globalen Betreuer Eindruck der Veränderung für die ASM-Population zur Studie GWEP1332B dargestellt. Der Vergleich der Epidyolex[®]-Gruppe zur gesamten PIAT + Placebo-Gruppe zeigt ein vergleichbares Ergebnis wie für die In-Label Population. Ein signifikant höherer Anteil der

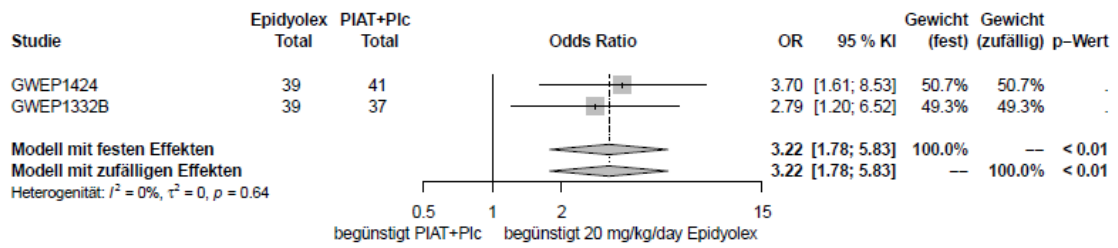
Patienten erfährt unter Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) eine starke oder sehr starke Verbesserung im globalen Betreuer Eindruck der Veränderung (RR = 1,29; 95 %-KI [1,01; 1,65], p = 0,026). Dies gilt ebenfalls bei Betrachtung jeglicher Kategorie der Verbesserung.

Die Analysen zu jeglicher Kategorie der Verschlechterung zeigen, dass wenige Patienten eine Verschlechterung erfahren (5 Patienten [12,8 %] im 20 mg/kg/Tag-Arm und 7 Patienten [12,1 %] im PIAT + Placebo-Arm) und es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo gibt (p = 1,000). Die Sensitivitätsanalysen, welche alle Patienten mit einem Wert zu Behandlungsende betrachtet, bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse (siehe Tabelle 4-63).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt *Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung* wurde für die Analyse der Veränderung zu Baseline (Ordinale logistische Regression) und die Responderanalysen jeweils eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex[®] in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen PIAT + Placebo unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines Modells mit zufälligen Effekten gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 [48] durchgeführt. Für die Interpretation wurde das Modell mit festen Effekten herangezogen, da dieses Modell bei Vorliegen von zwei Studien zu bevorzugen ist [48].

LOCF



EOT

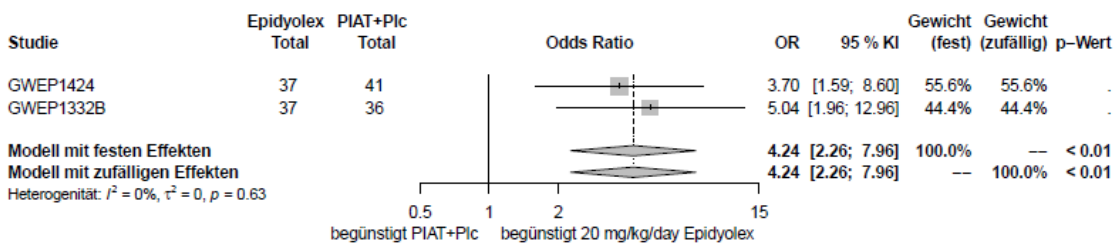
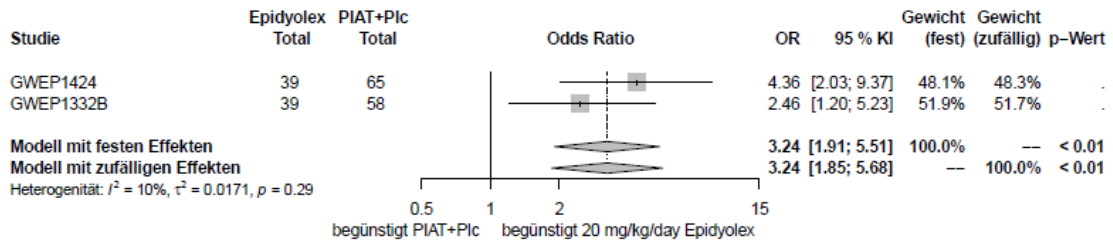


Abbildung 4-23: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC, Veränderung zu Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; OR = Odds Ratio

LOCF



EOT

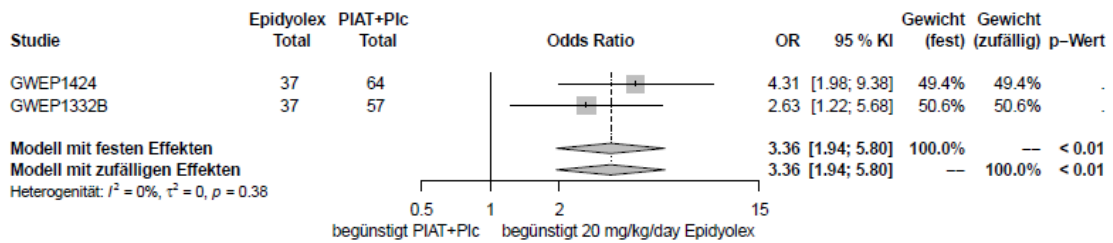
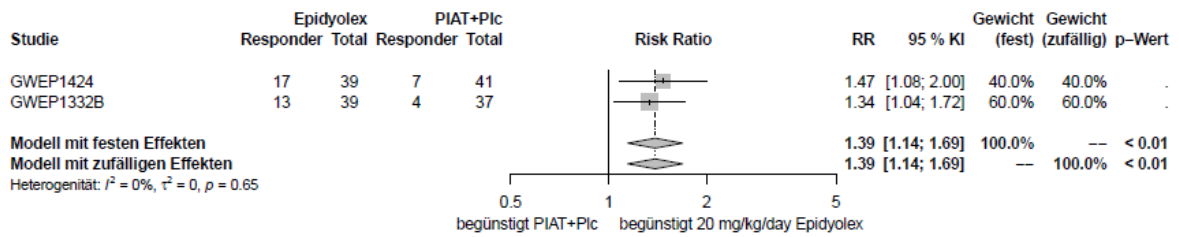


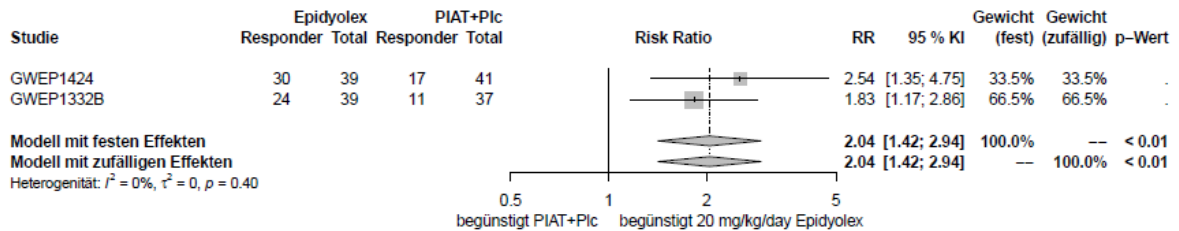
Abbildung 4-24: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC, Veränderung zu Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Verschlechterung wurde die reverse RR verwendet; CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; OR = Odds Ratio

LOCF - Verbesserung (MI + VMI)



LOCF - Verbesserung (SI + MI + VMI)



LOCF - Verschlechterung

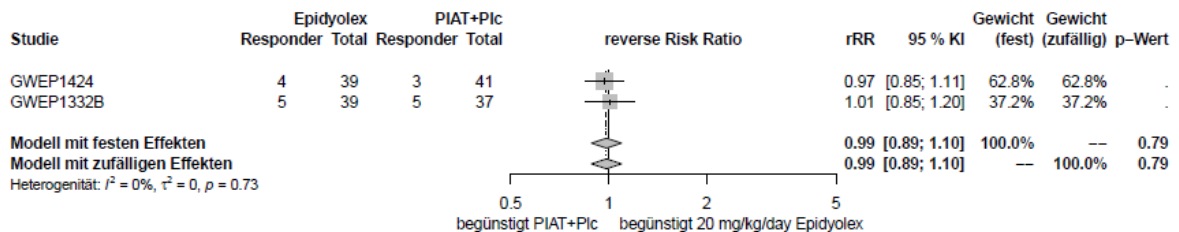
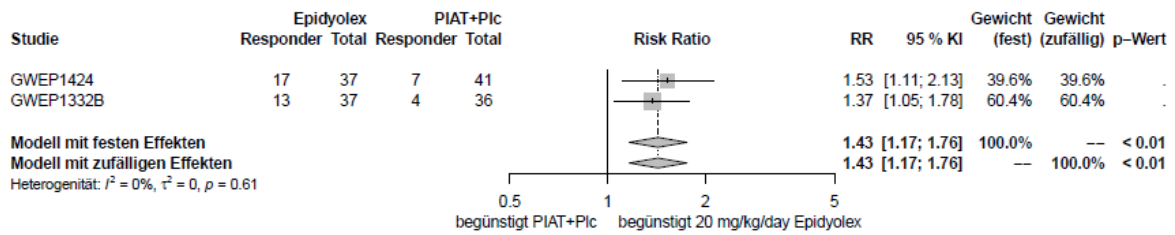


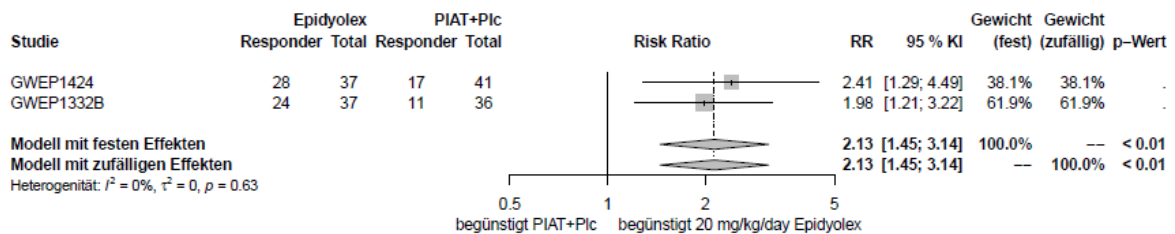
Abbildung 4-25: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (LOCF), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Verschlechterung wurde die reverse RR verwendet; CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; MI = Much improved; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio; SI = Slightly improved; VMI = Very much improved

EOT - Verbesserung (MI + VMI)



EOT - Verbesserung (SI + MI + VMI)



EOT - Verschlechterung

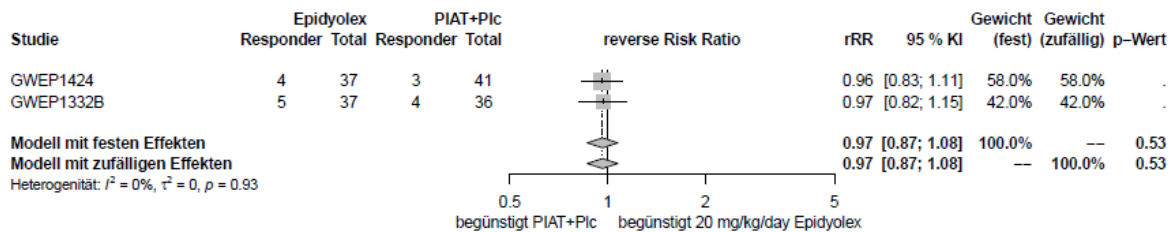
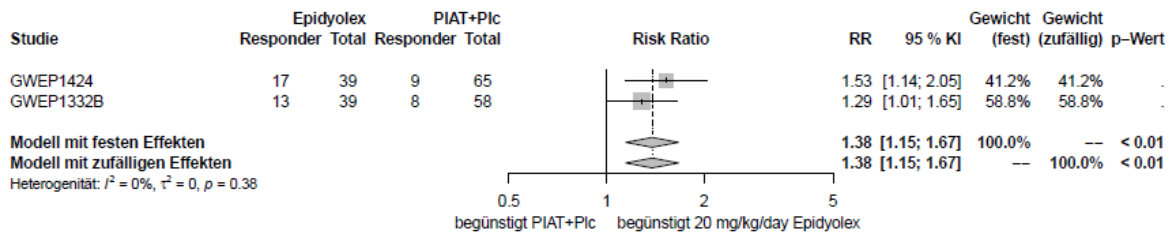


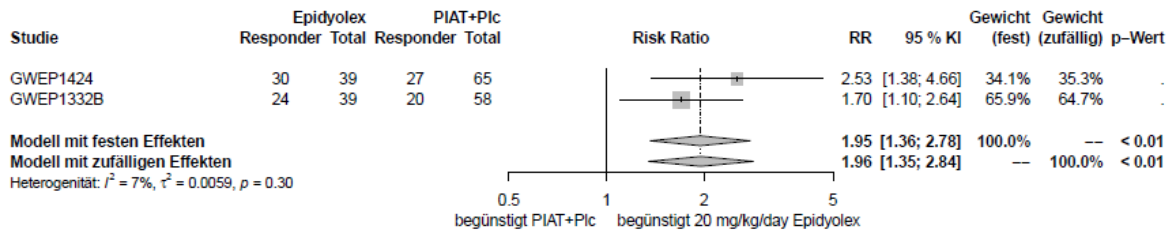
Abbildung 4-26: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (EoT), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Verschlechterung wurde die reverse RR verwendet; CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; EoT = End of Treatment; MI = Much improved; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio; SI = Slightly improved; VMI = Very much improved

LOCF - Verbesserung (MI + VMI)



LOCF - Verbesserung (SI + MI + VMI)



LOCF - Verschlechterung

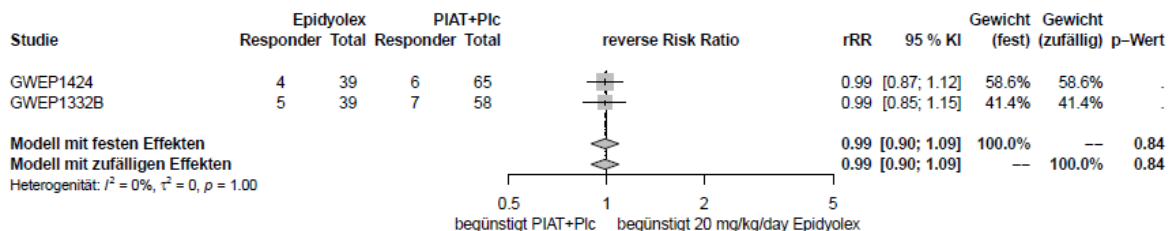
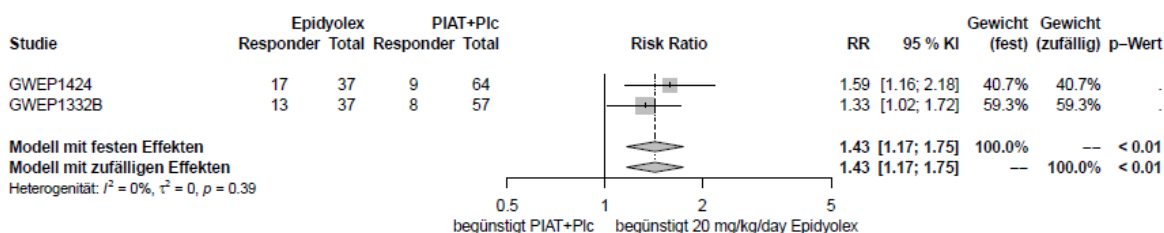


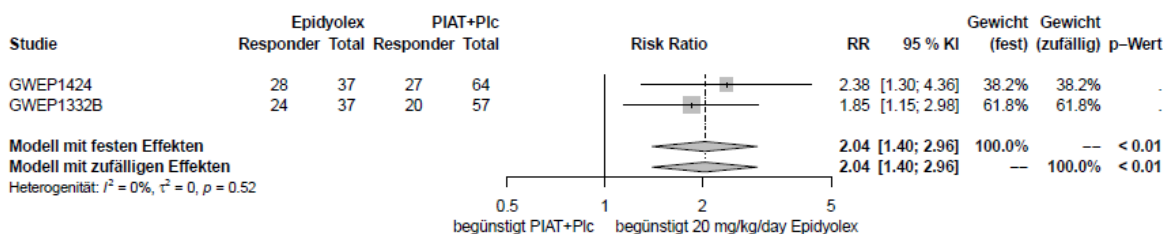
Abbildung 4-27: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (LOCF), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Verschlechterung wurde die reverse RR verwendet; CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; MI = Much improved; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio; SI = Slightly improved; VMI = Very much improved

EOT - Verbesserung (MI + VMI)



EOT - Verbesserung (SI + MI + VMI)



EOT - Verschlechterung

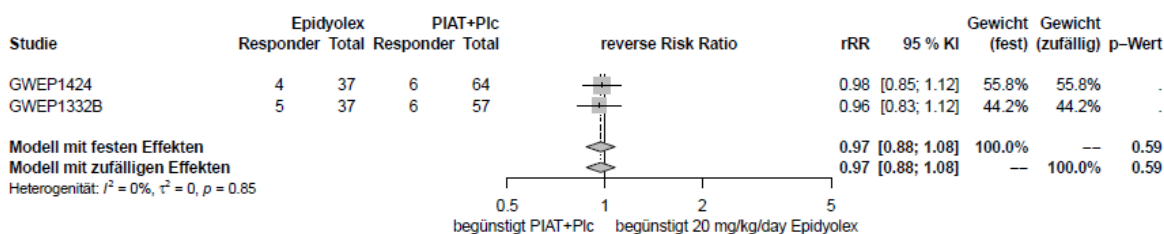


Abbildung 4-28: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (EoT), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

*Für die Verschlechterung wurde die reverse RR verwendet; CGIC = Caregiver global impression of change; KI = Konfidenzintervall; EoT = End of Treatment; MI = Much improved; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo; rRR = Reverses Risk Ratio; RR = Risk Ratio; SI = Slightly improved; VMI = Very much improved

In Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 sind die Meta-Analysen der Odds Ratios zum Endpunkt CGIG, Veränderung zu Baseline basierend auf der In-Label Population sowie der ASM-Population dargestellt. Die primäre Analyse (LOCF) sowie die Sensitivitätsanalyse (EoT) zeigen jeweils einen signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) vs.

PIAT + Placebo. Es liegen keine Hinweise auf eine bedeutende Heterogenität vor mit $I^2 \leq 10\%$ und $p > 0,05$.

In-Label Population

In Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26 sind die Ergebnisse der Meta-Analysen für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (Primäre Analyse mittels LOCF und Sensitivitätsanalyse zu EoT) basierend auf der In-Label Population dargestellt. Die primäre Analyse zeigt für den Anteil der Patienten mit Verbesserung sowohl mit dem Kriterium „stark und sehr stark verbessert“ als auch mit dem Kriterium „wenig, stark und sehr stark verbessert“ einen signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo mit $RR = 1,39$ (95 %-KI: [1,14; 1,69], $p < 0,01$) und $RR = 2,04$ (95 %-KI: [1,42; 2,94], $p < 0,01$) basierend auf dem Modell mit festen Effekten. Für die Responderanalyse zur Verschlechterung zeigen sich in der Meta-Analyse keine Unterschiede zwischen Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo. Die Sensitivitätsanalysen zu EoT bestätigen die Ergebnisse. Es liegen jeweils keine Hinweise auf eine Heterogenität vor mit $I^2 = 0\%$ und $p > 0,40$.

ASM-Population

Die Ergebnisse der Meta-Analysen für den Endpunkt CGIC – Responderanalysen (Primäre Analyse mittels LOCF und Sensitivitätsanalyse zu EoT) basierend auf der ASM-Population sind in Abbildung 4-27 und Abbildung 4-28 dargestellt. Es zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie für die In-Label Population. Die primäre Analyse zeigt für den Anteil der Patienten mit Verbesserung sowohl mit dem Kriterium „stark und sehr stark verbessert“ als auch mit dem Kriterium „wenig, stark und sehr stark verbessert“ einen signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo mit $RR = 1,38$ (95 %-KI: [1,15; 1,67], $p < 0,01$) und $RR = 1,95$ (95 %-KI: [1,36; 2,78], $p < 0,01$) basierend auf dem Modell mit festen Effekten. Für die Responderanalyse zur Verschlechterung zeigen sich in der Meta-Analyse keine Unterschiede zwischen Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo. Die Sensitivitätsanalysen zu EoT bestätigen die Ergebnisse. Es liegen jeweils keine Hinweise auf eine Heterogenität vor mit $I^2 = 0\%$ und $p > 0,30$.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Schlafstörungen – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1424	<p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der Schlafstörung erfolgte mit Hilfe einer numerischen Bewertungsskala (NRS). Die Betreuungsperson des Patienten wurde zur Einschätzung der Schlafstörungen gefragt:</p> <p>„Auf einer Skala von 0 bis 10, geben Sie bitte die Zahl an, die die Schlafstörung Ihres Kindes in der letzten Woche am besten beschreibt“</p> <p>Dabei wurde der Schlaf von 0 (= extrem gut geschlafen) bis 10 (= überhaupt nicht schlaffähig) bewertet.</p> <p>Für die betrachtete Patientenpopulation von Kindern mit schweren Behinderungen stellt die Bewertung von Schlafstörungen durch die Betreuer eine verlässliche und bewertbare Datenbasis zur Beurteilung der Veränderung der Schlafstörungen des Kindes dar. Eine Erhebung dieser Daten von den betroffenen Kindern ist in dieser Indikation nicht möglich.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der NRS erfolgte an den Visiten 2 (Behandlungsbeginn), 3, 4, 6 und 8 (Ende der Behandlung) und zum letzten Besuch (falls dieser nicht mit dem Ende der Behandlung identisch war) [100].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Zur statistischen Analyse wurde sowohl die In-Label Population als auch die ASM-Population auf Grundlage der ITT-Population herangezogen.</p> <p>Die Auswertung der Veränderung der Schlafstörungen von Baseline bis zum Ende des Studienzeitraums erfolgte über die Berechnung der SMD nach Hedges' g, mit Angabe des 95 %- KI.</p> <p>Zusätzlich wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz entsprechend der Anforderung im IQWiG Methodenpapier 7.0 eine Responderanalyse zum Ende des Studienzeitraums mit dem Responsekriterium Verbesserung von ≥ 15 % der Skalenspannweite (entspricht $\geq 1,65$ Punkte) durchgeführt [27]. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre). Angegeben werden OR, RR und die RD, jeweils mit 95 %-KI. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, wurde kein OR berechnet.</p> <p><u>Imputation fehlender Daten</u></p> <p>Fehlende Werte am Ende des Studienzeitraums wurden durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt (LOCF) [102].</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Analysen zum Behandlungsende (Visite 8) wurden wie im SAP beschrieben, als Sensitivitätsanalysen durchgeführt und dargestellt [102].</p>
GWEP1332B	<p>Erhebung und Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Schlafstörung mittels einer NRS erfolgte wie für Studie GWEP1424 beschrieben [97].</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Statistische Analysen</p> <p>Zur statistischen Analyse wurden die In-Label und die ASM-Population auf Basis der ITT-Population herangezogen.</p> <p>Die statistischen Analysen erfolgten wie für die Studie GWEP1424 beschrieben [98].</p> <p><u>Imputation fehlender Daten</u></p> <p>Fehlende Werte wurden am Ende des Studienzeitraums durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt (LOCF) [98].</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für die Sensitivitätsanalysen wurde verfahren wie für Studie GWEP1424 beschrieben.</p>
<p>ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = last observation carried forward; NRS = numerischen Bewertungsskala; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = relatives Risiko; SAP = statistischer Analyseplan; SMD = Standardisierte Mittelwertsdifferenz;</p>	

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWEP1424	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWEP1332B	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beiden Studien als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend auf den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der In-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß der Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [48]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen werden für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B folgende Analysen dargestellt:

1. Veränderung zur Baseline

- Primäre Analyse (LOCF) basierend auf der In-Label Population
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT) basierend auf der In-Label Population
- Primäre Analyse (LOCF) basierend auf der ASM-Population
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT) basierend auf der ASM-Population

2. Responderanalysen

- Primäre Analyse (LOCF) basierend auf der In-Label Population
 - Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT) basierend auf der In-Label Population
- Primäre Analyse (LOCF) basierend auf der ASM-Population
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT) basierend auf der ASM-Population

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Schlafstörungen		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Primäre Analyse der Veränderung der Schlafstörungen – Ende des Studienzeitraums (LOCF)			
Veränderung gegenüber Baseline			
n	45	38 ^a	40 ^b
Mittelwert (SD)	-0,67 (2,94)	-1,05 (3,46)	-0,30 (2,86)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
Hedges' g [95 %-KI]	0,13 [-0,3; 0,55]	0,24 [-0,21; 0,68]	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Behandlungsende			
Veränderung gegenüber Baseline			
n	44	36	40
Mittelwert (SD)	-0,68 (2,97)	-1,17 (3,21)	-0,30 (2,86)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
Hedges' g [95 % KI]	0,13 [-0,30; 0,55]	0,28 [-0,17; 0,73]	-
a: Für zwei Patienten lagen keine Angaben vor.			
b: Für einen Patienten lagen keine Angaben vor.			
KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; SD = Standardabweichung.			
Quelle: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Schlafstörungen		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Primäre Analyse der Veränderung der Schlafstörungen – Ende des Studienzeitraums (LOCF)			
Veränderung gegenüber Baseline			
n	45	38 ^a	64 ^b
Mittelwert (SD)	-0,67 (2,94)	-1,05 (3,46)	-0,33 (2,59)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
Hedges' g [95 %-KI]	0,12 [-0,26; 0,50]	0,25 [-0,16; 0,64]	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Behandlungsende			
Veränderung gegenüber Baseline			
n	44	36	64
Mittelwert (SD)	-0,68 (2,97)	-1,17 (3,32)	-0,33 (2,59)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
Hedges' g [95 %-KI]	0,13 [-0,25; 0,51]	0,29 [-0,11; 0,70]	-
a: Für zwei Patienten lagen keine Angaben vor.			
b: Für einen Patienten lagen keine Angaben vor.			
KI = Konfidenzintervall; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; SD = Standardabweichung.			

GWEP1424	Schlafstörungen		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Quelle: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Responderanalysen zur Verbesserung der Schlafstörungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Schlafstörungen		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Primäre Analyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)			
Verbesserung der Schlafstörungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	18/45 (40,0 %)	15/38 ^a (39,5 %)	11/40 ^b (27,5 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,67 [0,67; 4,20]	1,71 [0,66; 4,44]	-
RR [95 %-KI]	1,19 [0,87; 1,62]	1,20 [0,86; 1,68]	-
RD [95 %-KI]	0,13 [-0,07; 0,32]	0,12 [-0,09; 0,33]	-
p (CMH)	0,2741	0,2724	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Behandlungsende			
Verbesserung der Schlafstörungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	18/44 (40,9 %)	14/36 (38,9 %)	11/40 (27,5 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,73 [0,69; 4,36]	1,64 [0,62; 4,34]	-
RR [95 %-KI]	1,21 [0,88; 1,65]	1,18 [0,85; 1,65]	-
RD [95 %-KI]	0,13 [-0,07; 0,33]	0,11 [-0,1; 0,32]	-
p (CMH)	0,2445	0,3213	-
a: Für zwei Patienten lagen keine Angaben vor.			
b: Für einen Patienten lagen keine Angaben vor.			
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests;			
PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz;			
SD = Standardabweichung.			
Quelle: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Responderanalysen zur Verbesserung der Schlafstörungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Schlafstörungen		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Primäre Analyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)			
Verbesserung der Schlafstörungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	18/45 (40,0 %)	15/38 ^a (39,5 %)	17/64 ^b (26,6 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,75 [0,76; 4,02]	1,75 [0,75; 4,10]	-
RR [95 %-KI]	1,20 [0,91; 1,58]	1,21 [0,89; 1,64]	-
RD [95 %-KI]	0,13 [-0,05; 0,31]	0,13 [-0,06; 0,32]	-
p (CMH)	0,1900	0,1927	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Behandlungsende			
Verbesserung der Schlafstörungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite			
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	18/44 (40,9 %)	14/36 (38,9 %)	17/64 (26,6 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,82 [0,79; 4,19]	1,68 [0,70; 4,02]	-
RR [95 %-KI]	1,21 [0,92; 1,61]	1,19 [0,87; 1,62]	-
RD [95 %-KI]	0,14 [-0,04; 0,32]	0,12 [-0,07; 0,32]	-
p (CMH)	0,1633	0,2408	-
a: Für zwei Patienten lagen keine Angaben vor.			
b: Für einen Patienten lagen keine Angaben vor.			
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests;			
PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz;			
SD = Standardabweichung.			
Quelle: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Schlafstörungen	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Primäre Analyse der Veränderung der Schlafstörungen – Ende des Studienzeitraums (LOCF)		
Veränderung gegenüber Baseline		
n	38 ^a	38
Mittelwert (SD)	-0,66 (2,61)	-0,05 (3,39)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Hedges' g [95 %-KI]	0,20 [-0,25; 0,64]	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Behandlungsende		
Veränderung gegenüber Baseline		
n	36	34
Mittelwert (SD)	-0,75 (2,644)	-0,03 (3,31)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Hedges' g [95 % KI]	0,24 [-0,23; 0,70]	-
a: Für zwei Patienten lagen keine Angaben vor. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SD = Standardabweichung. Quelle: Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Veränderung gegenüber Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Schlafstörungen	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Primäre Analyse der Veränderung der Schlafstörungen – Ende des Studienzeitraums (LOCF)		
Veränderung gegenüber Baseline		
n	38 ^a	59
Mittelwert (SD)	-0,66 (2,61)	-0,25 (3,20)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Hedges' g [95 %-KI]	0,13 [-0,27; 0,54]	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Behandlungsende		
Veränderung gegenüber Baseline		
n	36	55
Mittelwert (SD)	-0,75 (2,64)	-0,25 (3,13)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Hedges' g [95 % KI]	0,17 [-0,25; 0,58]	-
a: Für zwei Patienten lagen keine Angaben vor. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SD = Standardabweichung. Quelle: Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Responderanalysen zur Verbesserung der Schlafstörungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Schlafstörungen	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Primäre Analyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)		
Verbesserung der Schlafstörungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	15/38 ^a (39,5 %)	8/38 (21,1 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,41 [0,86; 6,79]	-
RR [95 %-KI]	1,29 [0,95; 1,75]	-
RD [95 %-KI]	0,18 [-0,02; 0,39]	-
p (CMH)	0,0962	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Behandlungsende		
Verbesserung der Schlafstörungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	15/36 (41,7 %)	6/34 (17,6 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	3,18 [1,05; 9,67]	-
RR [95 %-KI]	1,39 [1,01; 1,90]	-
RD [95 %-KI]	0,24 [0,03; 0,45]	-
p (CMH)	0,0400	-
<p>a: Für zwei Patienten lagen keine Angaben vor. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SD = Standardabweichung. Quelle: Zusatzanalysen [60]</p>		

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schlafstörungen, Responderanalysen zur Verbesserung der Schlafstörungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Schlafstörungen	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Primäre Analyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)		
Verbesserung der Schlafstörungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	15/38 ^a (39,5 %)	14/59 (23,7 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,05 [0,83; 5,05]	-
RR [95 %-KI]	1,24 [0,93; 1,66]	-
RD [95 %-KI]	0,16 [-0,03; 0,35]	-
p (CMH)	0,1211	-
Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Schlafstörungen zum Behandlungsende		
Verbesserung der Schlafstörungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite		
Patienten mit Ereignis – n/N (%)	15/36 (41,7 %)	12/55 (21,8 %)
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
OR [95 %-KI]	2,47 [0,97; 6,27]	-
RR [95 %-KI]	1,32 [0,97; 1,79]	-
RD [95 %-KI]	0,20 [0,00; 0,39]	-
p (CMH)	0,0589	-
a: Für zwei Patienten lagen keine Angaben vor. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz; SD = Standardabweichung. Quelle: Zusatzanalysen [60]		

Studie GWEP1424

In den Analysen zur Veränderung der Schlafstörungen (Hedges' g und Responderanalysen) basierend auf der In-Label Population sind zwischen Epidyolex® (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) und PIAT + Placebo keine signifikanten Unterschiede erkennbar (siehe Tabelle 4-66 und Tabelle 4-68). Es zeigen sich in der primären Analyse der Responderanalysen numerisch mehr Responder unter Epidyolex® (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) mit 40 % bzw. 39,5 % als unter PIAT + Placebo (27,5 %). Dieses Ergebnis wird auch in der Sensitivitätsanalyse basierend auf der Veränderung zu Behandlungsende bestätigt. Die Analysen basierend auf der ASM-Population zeigen ein vergleichbares Ergebnis (siehe Tabelle 4-67 und Tabelle 4-69).

Studie GWEP1332B

In-Label Population

In den Analysen zur Veränderung der Schlafstörungen (Hedges' g und Responderanalysen) basierend auf der In-Label Population sind zwischen Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) und PIAT + Placebo jeweils keine signifikanten Unterschiede in den primären Analysen erkennbar (siehe Tabelle 4-70 und Tabelle 4-72). Es zeigt sich in der primären Analyse der Responderanalyse allerdings ein numerischer Vorteil in der Epidyolex[®]-Gruppe mit 15 Respondern (39,5 %) unter Epidyolex[®] vs. 8 Respondern (21,1 %) unter PIAT + Placebo ($p = 0,0962$). In der Sensitivitätsanalyse basierend auf der Veränderung zu Behandlungsende ergibt sich bei Betrachtung der Responder ein signifikant höherer Anteil an Probanden mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (1,65 Punkte) unter Epidyolex[®] mit 15 Patienten (41,7 %) im Vergleich zu PIAT + Placebo mit 6 Patienten (17,6 %) und einem RR = 1,39 (95 %-KI: [1,01; 1,90], $p = 0,04$).

ASM-Population

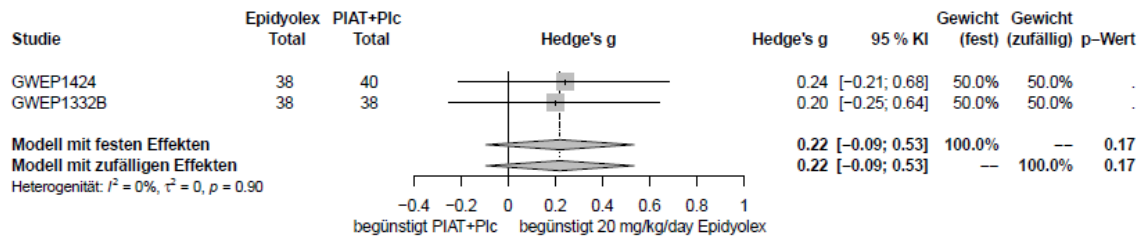
Ein ähnliches Ergebnis ergibt sich auch bei Betrachtung der Responderanalysen basierend auf der ASM-Population. In der primären Analyse sind numerisch mehr Responder unter Epidyolex[®] (15 Patienten [39,5 %]) als unter PIAT + Placebo (14 Patienten [23,7 %]) zu verzeichnen ($p = 0,1211$). Dieser Trend ist auch in der Sensitivitätsanalyse erkennbar, obgleich die Signifikanzschwelle mit $p = 0,0589$ in diesem Fall knapp verfehlt wird.

In der Gesamtschau zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Epidyolex[®] und PIAT + Placebo basierend auf der Analyse nach Hedges'g und den Responderanalysen. Allerdings ist anhand der Responderanalysen ein Trend hin zu einem höheren Anteil an Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung unter Epidyolex[®] zu erkennen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt „Schlafstörungen“ wurde für die Analyse der Veränderung zu Baseline (Hedges' g) und die Responderanalysen jeweils eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex[®] in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen PIAT + Placebo unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines Modells mit zufälligen Effekten gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 [48] durchgeführt. Für die Interpretation wurde das Modell mit festen Effekten herangezogen, da dieses Modell bei Vorliegen von zwei Studien zu bevorzugen ist [48].

LOCF



EOT

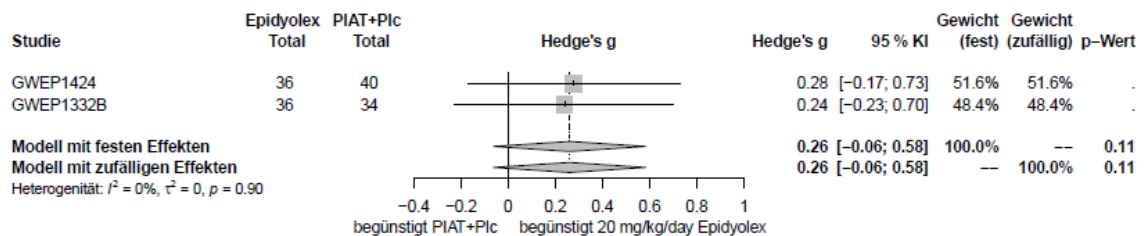
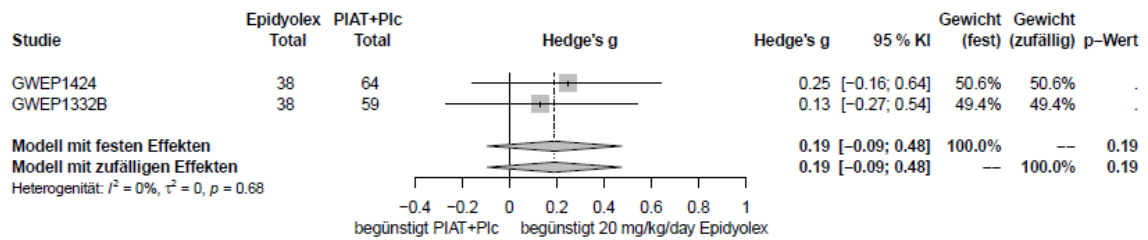


Abbildung 4-29: Ergebnisse der Meta-Analyse von Hedge's g, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Schlafstörungen – Veränderung zur Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

EOT = Behandlungsende; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

LOCF



EOT

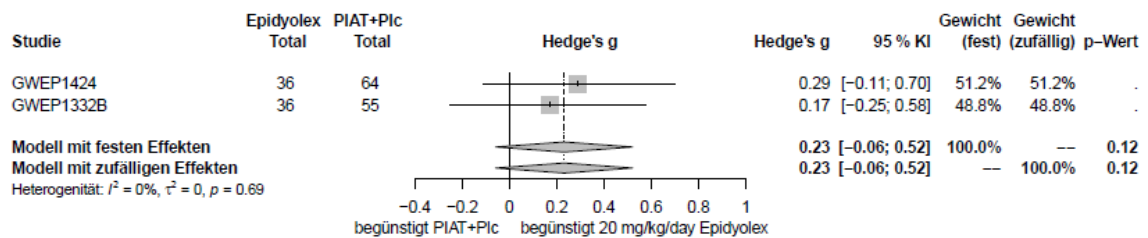
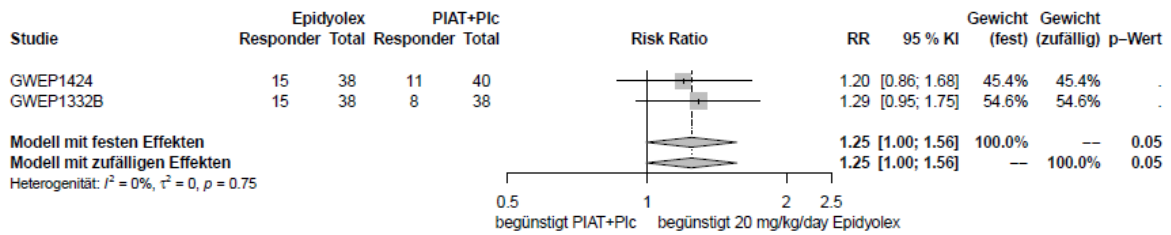


Abbildung 4-30: Ergebnisse der Meta-Analyse von Hedge's g, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Schlafstörungen – Veränderung zur Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

EOT = Behandlungsende; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo

LOCF



EOT

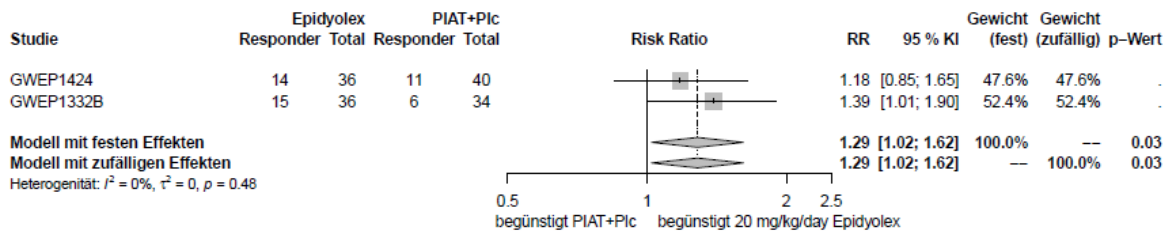
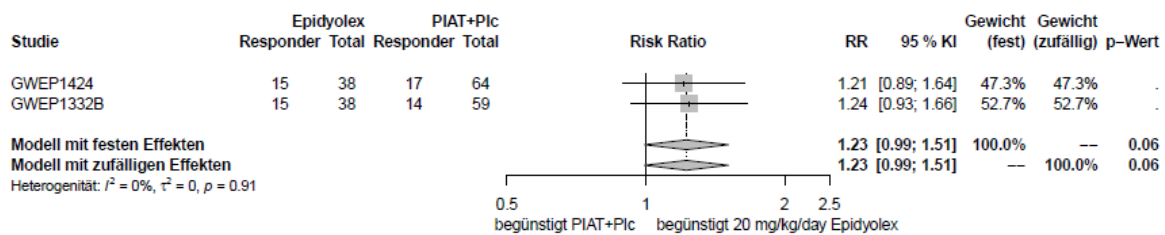


Abbildung 4-31: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Schlafstörungen – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag)

EOT = Behandlungsende; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo, RR = Risk Ratio

LOCF



EOT

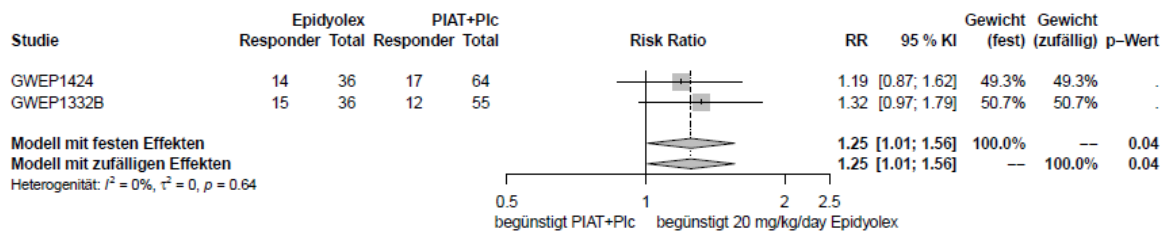


Abbildung 4-32: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Schlafstörungen – Responderanalysen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag)

EOT = Behandlungsende; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward;

PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; Plc = Placebo, RR = Risk Ratio

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zur Veränderung der Schlafstörungen zu Baseline und der Responderanalysen zeigen in der Primäranalyse konsistent zu den Einzelergebnissen der Studien GWEP1424 und GWEP1332B keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo (siehe Abbildung 4-29 bis Abbildung 4-32).

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1424	<p>Erhebung</p> <p>Die Erfassung aller durch den Prüfarzt beobachteten oder durch die Betreuungspersonen gemeldeten UE fand zu jeder Studienvisite mittels eines Prüfbogens (CRF) statt. Falls nötig wurden dem Patienten oder den Betreuungspersonen weiterführende Fragen bezüglich des UEs gestellt. Ein UE war definiert als jegliches neues ungünstiges / unbeabsichtigtes Anzeichen / Symptom (einschließlich abnormaler Laborbefunde) oder die Diagnose / Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustandes [101]. Es wurden alle UE erfasst, auch solche, die nicht mit der Behandlung in Verbindung standen. Jedes Ereignis, das auf ein Verfahren während der Studie zurückzuführen war, sollte als UE registriert werden. Die erwarteten Krampfanfallsarten des Patienten wurden nicht routinemäßig als UE dokumentiert. Jede Verschlechterung, einschließlich einer Veränderung des Krampfanfallmusters oder der Schwere der Krampfanfälle, sollte jedoch als UE dokumentiert werden [101].</p> <p>SUE wurden folgendermaßen definiert [101]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatales UE - Lebensbedrohliches UE - UE erfordert eine Hospitalisierung oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt - UE führt zu einer anhaltenden oder in erheblichem Maße zu einer Behinderung oder Unfähigkeit - UE war eine angeborene Anomalie / ein Geburtsfehler - UE war ein medizinisch bedeutsames Ereignis, das nach angemessener medizinischer Bewertung den Patienten gefährdet haben könnte und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht haben könnte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern <p>Des Weiteren wurde die Schwere der UE nach Beurteilung der Prüfarzte unterteilt in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mild - moderat - schwer <p>Für alle UE und SUE wurde der Zusammenhang zur Studienmedikation überprüft. Die Prüfarzte wurden auch nachdrücklich aufgefordert, sich zur vermuteten Ursache des UE zu äußern, einschließlich des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Zu den zu berücksichtigenden Faktoren gehörten [101]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medizinische und krankheitsbezogene Vorgeschichte - mangelnde Wirksamkeit / Verschlechterung des behandelten Zustands - begleitende oder frühere Behandlung - Absetzen des Prüfpräparats - ein protokollbezogenes Verfahren <p>Ereignisse, bei denen ein begründeter Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation bestand, wurden nur dann als solche eingestuft, wenn Fakten (Beweise) oder Argumente vorlagen, die darauf hindeuteten [101]. Ereignisse, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation (vor der Behandlung) begannen, wurden nicht als kausal betrachtet [101]. Falls ein UE, das vor Behandlungsbeginn auftrat, sich nach Behandlungsbeginn verschlechterte, wurde es als neuer Eintrag aufgenommen [101].</p> <p>Alle UE und SUE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und 30 Tage darüber hinaus betrachtet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>AESI: Überwachung von potenziellem Missbrauch der Studienmedikation</u></p> <p>In der Kategorie AESI werden auslösende UE von Interesse berichtet, die mit der Überwachung von potenziellem Missbrauch der Studienmedikation erfasst wurden.</p> <p>Die Prüferärzte waren dazu angehalten, mögliche Missbrauchssignale mit den Patienten und /oder ihren Betreuungspersonen zu diskutieren, wenn folgende Auslöser bestanden [100]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auslösende UE von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Euphorie oder unangemessenes Hochgefühl. ○ Unangemessenes Lachen oder Heiterkeit ○ Stimmungsschwankungen. ○ Betrunkene, high oder berauscht. ○ Halluzinationen (visuell oder auditiv), Dissoziationen, Desorientierung, Unruhe ○ Störung der Wahrnehmung, des Gedächtnisses oder der Aufmerksamkeit. ○ Drogenmissbrauch ○ Drogenentzug oder Drogenentzugssyndrom ○ Drogenabhängigkeit. ○ Überdosierung. ○ Missbrauch von der Studienmedikation ○ Selbstmordgedanken, Selbstmordversuche oder Selbstmord - Diskrepanzen beim Verbrauch der Studienmedikation (Triggering Drug Accountability Discrepancies) <ul style="list-style-type: none"> ○ fehlende Flaschen ○ Probleme bei der Einhaltung der Vorschriften, wenn eine oder mehrere Flaschen mehr als die erwartete Menge verbraucht werden, wie es im Papiertagebuch heißt ○ Zurückgeschickte Lieferung der Studienmedikation mit Anzeichen von Manipulationen ○ Verwendung von mehr als die im Papiertagebuch angegebene tägliche Zieldosis <p>Trat bei einem Patienten ein auslösendes UE von Interesse auf, so sollte ein zusätzliches UE-Formular und, falls anwendbar, ein zusätzliches Formular für die Rechenschaftspflicht bei Drogen ausgefüllt werden [100]. Bei Patienten mit Ungereimtheiten beim Verbrauch der Studienmedikation sollte zuerst das zusätzliche Formular für die Rechenschaftspflicht bei Drogen ausgefüllt werden und anschließend, falls anwendbar, das zusätzliche Formular für UE [100]. Im Anschluss daran sollte in beiden Fällen eine Site Classification Form ausgefüllt werden, um einen möglichen Drogenmissbrauch zu bewerten [100].</p> <p>Zusätzlich füllten die Prüferärzte für jeden Patienten zur letzten Visite einen Fragebogen zum Verbrauch der Studienmedikation und dem Verhalten der Patienten aus [100].</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>UE wurden in einem Zeitraum zwischen dem Screening (Visite 1) bis zur letzten Follow-up Visite (bis zu 28 (±3) Tage nach der letzten Dosis / Visite 12 für Patienten, die nicht an der open-label Extensionsstudie teilnahmen) aufgezeichnet [101]. Die Erhebung fand zu jeder Studienvisite statt. Der Fragebogen zum Verbrauch der Studienmedikation und dem Verhalten der Patienten wurde für alle Patienten zum Ende der Studie ausgefüllt [100].</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die statistischen Analysen basieren auf der In-label Population, basierend auf dem Sicherheits-Analyseset. Zusätzlich wurde die ASM-Population, basierend auf dem</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Sicherheits-Analyseset ausgewertet.</p> <p>Die UEs wurden gemäß MedDRA Version 17.1 in Systemorganklassen (SOK) und Preferred Terms (PT) klassifiziert [101].</p> <p>Es wurden treatment-emergent adverse events (TEAEs) ausgewertet [101]. Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und 30 Tage darüber hinaus betrachtet.</p> <p>Im SAP war a priori eine zusammenfassende Auswertung der Anzahl und des Anteils der Patienten mit mindestens einem TEAE vorgesehen, nach SOK und PT. Traten bei einem Patienten mehrere TEAEs der gleichen SOK bzw. PT auf, wurde das TEAE mit dem höchsten Schweregrad verwendet [101]. Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde mit dem relativen Effektmaß RR und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. Der p-Wert (berechnet mittels Fisher's Exact Test) wird für das RR angegeben. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Wenn in einer Behandlungsgruppe 0 Ereignisse auftraten, wurde zum Zwecke der Berechnung des RR jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt.</p> <p>Für die Gesamtraten werden folgende Kategorien dargestellt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche TEAE • TEAE nach Schweregrad • Schwerwiegende TEAE (SUE) • TEAE, die zum Therapieabbruch führten • TEAE mit Todesfolge • AESI nach Schweregrad <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm • Schwere und schwerwiegenden TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm • TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/PT (deskriptiv) • AESI <p><u>Umgang mit fehlenden Daten</u></p> <p>Falls für ein UE kein Schweregrad und / oder keine Information bzgl. Des Zusammenhangs mit der Studienmedikation angegeben wurde, wurde ein „worst case approach“ angewandt und der höchste Schweregrad ausgewählt bzw. ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen [102].</p>
GWEP1332B	Die Erfassung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse in der Studie GWEP1332B erfolgte wie für die Studie GWEP1424 beschrieben.
<p>CRF = Case Report Form, ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR = Odds Ratio; PT = Preferred Term; RD = Risikodifferenz, RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GWEP1424	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWEP1332B	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beiden Studien als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Der Endpunkterheber war verblindet. Die Analyse der UE erfolgte anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten, somit ist das ITT-Prinzip erfüllt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [48]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse werden für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B folgende Analysen jeweils basierend auf der In-Label Population und der ASM-Population dargestellt:

1. Gesamtraten

- Jegliche TEAE
- TEAE nach Schweregrad
- Schwerwiegende TEAE (SUE)
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten
- TEAE mit Todesfolge
- AESI nach Schweregrad

2. Weitere Analysen

- TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm
- Schwere und schwerwiegenden TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/PT (deskriptiv)
- AESI

4.3.1.3.1.5.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE			
Jegliches TEAE			
n (%)	40 (90,9)	38 (92,7)	40 (97,6)
RR [95 %-KI]	1,07 [0,97; 1,19]	1,05 [0,95; 1,16]	-
p-Wert ^a	0,36148	0,61556	-
TEAE nach Schweregrad			
Mildes TEAE			
n (%)	21 (47,7)	16 (39,0)	29 (70,7)
RR [95 %-KI]	1,48 [1,03; 2,14]	1,81 [1,18; 2,79]	-
p-Wert ^a	0,04676	0,00735	-
Moderates TEAE			
n (%)	16 (36,4)	19 (46,3)	10 (24,4)
RR [95 %-KI]	0,67 [0,34; 1,31]	0,53 [0,28; 0,99]	-
p-Wert ^a	0,24976	0,06374	-
Schweres TEAE			
n (%)	3 (6,8)	3 (7,3)	1 (2,4)
RR [95 %-KI]	0,36 [0,04; 3,30]	0,33 [0,04; 3,07]	-
p-Wert ^a	0,61689	0,61556	-
Schwerwiegendes TEAE (SAE)			
n (%)	10 (22,7)	11 (26,8)	7 (17,1)
RR [95 %-KI]	0,75 [0,32; 1,79]	0,64 [0,27; 1,48]	-
p-Wert ^a	0,59347	0,42412	-
Jegliches TEAE, das zum Therapieabbruch führte			
n (%)	0 (0,0)	4 (9,8)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	1,07 [0,02; 52,85]	0,11 [0,01; 2,00]	-
p-Wert ^a	1,0000	0,11580	-
Todesfälle bedingt durch TEAE			
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	n.b.	-
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse^b			
AESI			
n (%)	1 (2,3)	4 (9,8)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,36 [0,01; 8,54]	0,11 [0,01; 2,00]	-
p-Wert ^a	1,0000	0,11580	-
Schweres AESI			
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

GWEP1424	TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
RR [95 %-KI]	n.b.	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	n.b.	-
Schwerwiegendes AESI (SAESI)			
n (%)	1 (2,3)	1 (2,4)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,36 [0,01; 8,54]	0,33 [0,01; 7,95]	-
p-Wert ^a	1,0000	1,0000	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. B: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse betrafen einen Zusammenhang mit Drogenmissbrauch und Abhängigkeit. AESI = adverse event of special interest; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; SAE = serious adverse event; SAESI = serious adverse event of special interest; TEAE = treatment-emergent adverse event; Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE			
Jegliches TEAE			
n (%)	40 (90,9)	38 (92,7)	58 (89,2)
RR [95 %-KI]	0,98 [0,87; 1,11]	0,96 [0,85; 1,09]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,73740	-
TEAE nach Schweregrad			
Mildes TEAE			
n (%)	21 (47,7)	16 (39,0)	39 (60,0)
RR [95 % KI]	1,26 [0,87; 1,82]	1,54 [1,00; 2,37]	
p-Wert ^a	0,24164	0,04624	
Moderates TEAE			
n (%)	16 (36,4)	19 (46,3)	17 (26,2)
RR [95 %-KI]	0,72 [0,41; 1,27]	0,56 [0,33; 0,95]	-
p-Wert ^a	0,29184	0,03758	-
Schweres TEAE			
n (%)	3 (6,8)	3 (7,3)	2 (3,1)
RR [95 %-KI]	0,45 [0,08; 2,59]	0,42 [0,07; 2,41]	-
p-Wert ^a	0,39132	0,37265	-
Schwerwiegendes TEAE (SAE)			
n (%)	10 (22,7)	11 (26,8)	10 (15,4)
RR [95 %-KI]	0,68 [0,31; 1,49]	0,57 [0,27; 1,23]	-
p-Wert ^a	0,44989	0,21056	-

GWEP1424	TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Jegliches TEAE, das zum Therapieabbruch führte			
n (%)	0 (0,0)	4 (9,8)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,68 [0,01; 33,48]	0,07 [0,00; 1,27]	-
p-Wert ^a	1,0000	0,02039	-
Todesfälle bedingt durch TEAE			
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	n.b.	-
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse^b			
AESI			
n (%)	1 (2,3)	4 (9,8)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,23 [0,01; 5,41]	0,07 [0,00; 1,27]	-
p-Wert ^a	0,40367	0,02039	-
Schweres AESI			
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	n.b.	-
Schwerwiegendes AESI (SAESI)			
n (%)	1 (2,3)	1 (2,4)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,23 [0,01; 5,41]	0,21 [0,01; 5,04]	-
p-Wert ^a	0,40367	0,38679	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.			
B: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse hatten einen Zusammenhang mit Drogenmissbrauch und Abhängigkeit.			
AESI = adverse event of special interest; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; SAE = serious adverse event; SAESI = serious adverse event of special interest; TEAE = treatment-emergent adverse event;			
Quellen: CSR GWEP1424 Tabelle 11.1, 11.4, 12.1, 12.3 [101], Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	TEAE	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE:		
Jegliches TEAE		
n (%)	39 (97,5)	29 (76,3)
RR [95 %-KI]	0,78 [0,65; 0,94]	-
p-Wert ^a	0,00623	-
TEAE nach Schweregrad		
Mildes TEAE		
n (%)	17 (42,5)	24 (63,2)
RR [95 % KI]	1,49 [0,96; 2,30]	-
p-Wert ^a	0,07542	-
Moderates TEAE		
n (%)	15 (37,5)	4 (10,5)
RR [95 %-KI]	0,28 [0,10; 0,77]	-
p-Wert ^a	0,00778	-
Schweres TEAE		
n (%)	7 (17,5)	1 (2,6)
RR [95 %-KI]	0,15 [0,02; 1,17]	-
p-Wert ^a	0,05711	-
Schwerwiegendes TEAE (SAE)		
n (%)	8 (20,0)	1 (2,6)
RR [95 %-KI]	0,13 [0,02; 1,00]	-
p-Wert ^a	0,02914	-
Jegliches TEAE, das zum Therapieabbruch führte		
n (%)	6 (15,0)	1 (2,6)
RR [95 %-KI]	0,18 [0,02; 1,39]	-
p-Wert ^a	0,10884	-
Todesfälle bedingt durch TEAE		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	-
Anzahl Patienten mit mindestens einem Unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse^b:		
AESI		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	-

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

GWEP1332B	TEAE	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Schweres AESI		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	-
Schwerwiegendes AESI (SAESI)		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. B: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse betrafen einen Zusammenhang mit Drogenmissbrauch und Abhängigkeit. AESI = adverse event of special interest; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; SAE = serious adverse event; SAESI = serious adverse event of special interest; TEAE = treatment-emergent adverse event Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	TEAE	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE:		
Jegliches TEAE		
n (%)	39 (97,5)	44 (74,6)
RR [95 %-KI]	0,76 [0,65; 0,89]	-
p-Wert ^a	0,00189	-
TEAE nach Schweregrad		
Mildes TEAE		
n (%)	17 (42,5)	36 (61)
RR [95 %-KI]	1,44 [0,95; 2,17]	-
p-Wert ^a	0,10011	-
Moderates TEAE		
n (%)	15 (37,5)	6 (10,2)
RR [95 %-KI]	0,27 [0,12; 0,64]	-
p-Wert ^a	0,00209	-
Schweres TEAE		
n (%)	7 (17,5)	2 (3,4)
RR [95 %-KI]	0,19 [0,04; 0,89]	-
p-Wert ^a	0,02847	-

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

GWEP1332B	TEAE	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Schwerwiegendes TEAE (SAE)		
n (%)	8 (20,0)	3 (5,1)
RR [95 %-KI]	0,25 [0,07; 0,90]	-
p-Wert ^a	0,02618	-
Jegliches TEAE, das zum Therapieabbruch führte		
n (%)	6 (15,0)	1 (1,7)
RR [95 %-KI]	0,11 [0,01; 0,90]	-
p-Wert ^a	0,01646	-
Todesfälle bedingt durch TEAE		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	-
Anzahl Patienten mit mindestens einem Unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse^b:		
AESI		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	-
Schweres AESI		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	-
Schwerwiegendes AESI (SAESI)		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	n.b.	-
p-Wert ^a	n.b.	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.		
B: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse betrafen einen Zusammenhang mit Drogenmissbrauch und Abhängigkeit.		
AESI = adverse event of special interest; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; ; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; SAE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); SAESI = serious adverse event of special interest; TEAE = treatment-emergent adverse event		
Quellen: CSR GWEP1332B Tabellen 11.1B, 11.4B, 12.1B, 12.3B [99], Zusatzanalysen [60]		

4.3.1.3.1.5.2 Unerwünschte Ereignisse – TEAE mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe		
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag (N = 44)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 41)	PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:			
SOK			
PT			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n	8 (18,2)	13 (31,7)	7 (17,1)
RR [95 %-KI]	0,94 [0,37; 2,36]	0,54 [0,24; 1,21]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,19790	-
Appetit vermindert			
n (%)	8 (18,2)	12 (29,3)	6 (14,6)
RR [95 %-KI]	0,80 [0,31; 2,12]	0,50 [0,21; 1,20]	-
p-Wert ^a	0,77326	0,18134	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	8 (18,2)	14 (34,1)	10 (24,4)
RR [95 %-KI]	1,34 [0,59; 3,07]	0,71 [0,36; 1,42]	-
p-Wert ^a	0,59763	0,46701	-
Diarrhö			
n (%)	7 (15,9)	9 (22,0)	4 (9,8)
RR [95 %-KI]	0,61 [0,19; 1,94]	0,44 [0,15; 1,33]	-
p-Wert ^a	0,52318	0,22579	-
Erbrechen			
n (%)	2 (4,5)	5 (12,2)	3 (7,3)
RR [95 %-KI]	1,61 [0,28; 9,15]	0,60 [0,15; 2,35]	-
p-Wert ^a	0,66892	0,71226	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	13 (29,5)	17 (41,5)	14 (34,1)
RR [95 %-KI]	1,16 [0,62; 2,16]	0,82 [0,47; 1,44]	-
p-Wert ^a	0,81597	0,64913	-
Ermüdung			
n (%)	4 (9,1)	12 (29,3)	5 (12,2)
RR [95 %-KI]	1,34 [0,39; 4,65]	0,42 [0,16; 1,08]	-
p-Wert ^a	0,73288	0,10041	-
Fieber			
n (%)	9 (20,5)	7 (17,1)	9 (22,0)
RR [95 %-KI]	1,07 [0,47; 2,44]	1,29 [0,53; 3,12]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,78127	-

GWEP1424	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe		
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag (N = 44)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 41)	PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	21 (47,7)	22 (53,7)	14 (34,1)
RR [95 %-KI]	0,72 [0,42; 1,21]	0,64 [0,38; 1,06]	-
p-Wert ^a	0,27078	0,11877	-
Pneumonie			
n (%)	5 (11,4)	2 (4,9)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,10 [0,01; 1,71]	0,2 [0,01; 4,04]	-
p-Wert ^a	0,05595	0,49383	-
Nasopharyngitis			
n (%)	4 (9,1)	5 (12,2)	2 (4,9)
RR [95 %-KI]	0,54 [0,1; 2,78]	0,40 [0,08; 1,95]	-
p-Wert ^a	0,67719	0,43208	-
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	24 (54,5)	22 (53,7)	23 (56,1)
RR [95 %-KI]	1,03 [0,70; 1,51]	1,05 [0,71; 1,55]	-
p-Wert ^a	1,00000	1,00000	-
Somnolenz			
n (%)	15 (34,1)	13 (31,7)	8 (19,5)
RR [95 %-KI]	0,57 [0,27; 1,21]	0,62 [0,29; 1,33]	-
p-Wert ^a	0,14981	0,31161	-
Status epilepticus			
n (%)	5 (11,4)	2 (4,9)	5 (12,2)
RR [95 %-KI]	1,07 [0,33; 3,44]	2,50 [0,51; 12,16]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,43208	-
Untersuchungen			
n (%)	7 (15,9)	16 (39,0)	5 (12,2)
RR [95 %-KI]	0,77 [0,26; 2,23]	0,31 [0,13; 0,77]	-
p-Wert ^a	0,75875	0,01036	-
Alaninaminotransferase erhöht			
n (%)	2 (4,5)	6 (14,6)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,21 [0,01; 4,34]	0,08 [0,00; 1,32]	-
p-Wert ^a	0,49468	0,02568	-
Aspartataminotransferase erhöht			
n (%)	3 (6,8)	7 (17,1)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,15 [0,01; 2,88]	0,07 [0,00; 1,13]	-
p-Wert ^a	0,24202	0,01183	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	7 (15,9)	6 (14,6)	4 (9,8)
RR [95 %-KI]	0,61 [0,19; 1,94]	0,67 [0,20; 2,19]	-
p-Wert ^a	0,52318	0,73748	-

GWEP1424	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe		
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag (N = 44)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 41)	PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
Psychiatrische Erkrankungen			
n (%)	7 (15,9)	8 (19,5)	5 (12,2)
RR [95 %-KI]	0,77 [0,26; 2,23]	0,63 [0,22; 1,75]	-
p-Wert ^a	0,75875	0,54680	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (9,1)	7 (17,1)	8 (19,5)
RR [95 %-KI]	2,15 [0,70; 6,59]	1,14 [0,46; 2,86]	-
p-Wert ^a	0,21849	1,00000	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
n (%)	8 (18,2)	3 (7,3]	2 (4,9)
RR [95 %-KI]	0,27 [0,06; 1,19]	0,67 [0,12; 3,78]	-
p-Wert ^a	0,09070	1,00000	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; NA = nicht auswertbar; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen [60]			

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe		
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag (N = 44)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 41)	PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:			
SOK			
PT			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	8 (18,2)	13 (31,7)	14 (21,5)
RR [95 %-KI]	1,18 [0,54; 2,58]	0,68 [0,36; 1,30]	-
p-Wert ^a	0,80899	0,26049	-
Appetit vermindert			
n (%)	8 (18,2)	12 (29,3)	11 (16,9)
RR [95 %-KI]	0,93 [0,41; 2,13]	0,58 [0,28; 1,19]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,15211	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	8 (18,2)	14 (34,1)	16 (24,6)
RR [95 %-KI]	1,35 [0,63; 2,89]	0,72 [0,40; 1,32]	-
p-Wert ^a	0,48637	0,37626	-

GWEP1424	TEAE mit ≥ 10 % in einer Behandlungsgruppe		
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag (N = 44)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 41)	PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
Diarrhö			
n (%)	7 (15,9)	9 (22,0)	8 (12,3)
RR [95 %-KI]	0,77 [0,30; 1,98]	0,56 [0,24; 1,34]	-
p-Wert ^a	0,58632	0,27662	-
Erbrechen			
n (%)	2 (4,5)	5 (12,2)	4 (6,2)
RR [95 %-KI]	1,35 [0,26; 7,08]	0,50 [0,14; 1,77]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,30330	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	13 (29,5)	17 (41,5)	18 (27,7)
RR [95 %-KI]	0,94 [0,51; 1,71]	0,67 [0,39; 1,14]	-
p-Wert ^a	0,83240	0,20291	-
Ermüdung			
n (%)	4 (9,1)	12 (29,3)	7 (10,8)
RR [95 %-KI]	1,18 [0,37; 3,81]	0,37 [0,16; 0,86]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,02022	-
Fieber			
n (%)	9 (20,5)	7 (17,1)	11 (16,9)
RR [95 %-KI]	0,83 [0,37; 1,83]	0,99 [0,42; 2,35]	-
p-Wert ^a	0,80143	1,00000	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	21 (47,7)	22 (53,7)	25 (38,5)
RR [95 %-KI]	0,81 [0,52; 1,25]	0,72 [0,47; 1,09]	-
p-Wert ^a	0,42950	0,16064	-
Pneumonie			
n (%)	5 (11,4)	2 (4,9)	1 (1,5)
RR [95 %-KI]	0,12 [0,02; 1,00]	0,25 [0,03; 2,48]	-
p-Wert ^a	0,03835	0,55795	-
Nasopharyngitis			
n (%)	4 (9,1)	5 (12,2)	5 (7,7)
RR [95 %-KI]	0,85 [0,24; 2,98]	0,63 [0,19; 2,05]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,50441	-
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	24 (54,5)	22 (53,7)	30 (46,2)
RR [95 %-KI]	0,85 [0,58; 1,23]	0,86 [0,58; 1,27]	-
p-Wert ^a	0,43811	0,55023	-
Somnolenz			
n (%)	15 (34,1)	13 (31,7)	9 (13,8)
RR [95 %-KI]	0,41 [0,20; 0,84]	0,44 [0,21; 0,93]	-
p-Wert ^a	0,01792	0,04734	-

GWEP1424	TEAE mit ≥ 10 % in einer Behandlungsgruppe		
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag (N = 44)	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 41)	PIAT + Placebo (gepolt) (N = 65)
Status epilepticus			
n (%)	5 (11,4)	2 (4,9)	9 (13,8)
RR [95 %-KI]	1,22 [0,44; 3,39]	2,84 [0,65; 12,49]	-
p-Wert ^a	0,77777	0,19658	-
Untersuchungen			
n (%)	7 (15,9)	16 (39,0)	8 (12,3)
RR [95 %-KI]	0,77 [0,30; 1,98]	0,32 [0,15; 0,67]	-
p-Wert ^a	0,58632	0,00194	-
Alaninaminotransferase erhöht			
n (%)	2 (4,5)	6 (14,6)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,14 [0,01; 2,75]	0,05 [0,00; 0,84]	-
p-Wert ^a	0,16072	0,00264	-
Aspartataminotransferase erhöht			
n (%)	3 (6,8)	7 (17,1)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,1 [0,01; 1,83]	0,04 [0,00; 0,72]	-
p-Wert ^a	0,06309	0,00092	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	7 (15,9)	6 (14,6)	4 (6,2)
RR [95 %-KI]	0,39 [0,12; 1,24]	0,42 [0,13; 1,40]	-
p-Wert ^a	0,11493	0,18015	-
Psychiatrische Erkrankungen			
n (%)	7 (15,9)	8 (19,5)	8 (12,3)
RR [95 %-KI]	0,77 [0,30; 1,98]	0,63 [0,26; 1,55]	-
p-Wert ^a	0,58632	0,40493	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (9,1)	7 (17,1)	11 (16,9)
RR [95 %-KI]	1,86 [0,63; 5,47]	0,99 [0,42; 2,35]	-
p-Wert ^a	0,27432	1,00000	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
n (%)	8 (18,2)	3 (7,3)	4 (6,2)
RR [95 %-KI]	0,34 [0,11; 1,06]	0,84 [0,2; 3,57]	-
p-Wert ^a	0,06384	1,00000	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse Quelle: CSR GWEP1424 Tabelle 11.2, 12.1, 12.3 [101], Zusatzanalysen [60]			

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:		
SOK		
PT		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
n (%)	17 (42,5)	2 (5,3)
RR [95 %-KI]	0,12 [0,03; 0,50]	-
p-Wert ^a	0,00014	-
Appetit vermindert		
n (%)	14 (35,0)	2 (5,3)
RR [95 %-KI]	0,15 [0,04; 0,62]	-
p-Wert ^a	0,00152	-
Erbrechen		
n (%)	8 (20)	2 (5,3)
RR [95 %-KI]	0,26 [0,06; 1,16]	-
p-Wert ^a	0,08777	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n (%)	20 (50)	8 (21,1)
RR [95 %-KI]	0,42 [0,21; 0,84]	-
p-Wert ^a	0,00981	-
Diarrhö		
n (%)	13 (32,5)	4 (10,5)
RR [95 %-KI]	0,32 [0,12; 0,91]	-
p-Wert ^a	0,02739	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n (%)	17 (42,5)	5 (13,2)
RR [95 %-KI]	0,31 [0,13; 0,76]	-
p-Wert ^a	0,00540	-
Ermüdung		
n (%)	10 (25,0)	1 (2,6)
RR [95 %-KI]	0,11 [0,01; 0,78]	-
p-Wert ^a	0,00702	-
Fieber		
n (%)	9 (22,5)	4 (10,5)
RR [95 %-KI]	0,47 [0,16; 1,39]	-
p-Wert ^a	0,22588	-

GWEP1332B	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	18 (45,0)	11 (13,2)
RR [95 %-KI]	0,64 [0,35; 1,18]	-
p-Wert ^a	0,16554	-
Infektion der oberen Atemwege		
n (%)	6 (15,)	3 (7,9)
RR [95 %-KI]	0,53 [0,14; 1,96]	-
p-Wert ^a	0,48212	-
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	26 (65,0)	13 (34,2)
RR [95 %-KI]	0,53 [0,32; 0,86]	-
p-Wert ^a	0,01221	-
Somnolenz		
n (%)	18 (45,0)	5 (13,2)
RR [95 %-KI]	0,29 [0,12; 0,71]	-
p-Wert ^a	0,00271	-
Lethargie		
n (%)	8 (20,0)	3 (7,9)
RR [95 %-KI]	0,39 (0,11; 1,38)	-
p-Wert ^a	0,19360	-
Konvulsion		
n (%)	4 (20,0)	2 (7,9)
RR [95 %-KI]	0,53 [0,10; 2,71]	-
p-Wert ^a	0,67550	-
Untersuchungen		
n (%)	14 (35,0)	5 (13,2)
RR [95 %-KI]	0,38 [0,15; 0,94]	-
p-Wert ^a	0,03461	-
Gewicht erniedrigt		
n (%)	5 (12,5)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,10 [0,01; 1,67]	-
p-Wert ^a	0,05495	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n (%)	4 (10,0)	3 (7,9)
RR [95 %-KI]	0,79 [0,19; 3,30]	-
p-Wert ^a	1,00000	-
Psychiatrische Erkrankungen		
n (%)	9 (22,5)	2 (5,3)
RR [95 %-KI]	0,23 [0,05; 1,01]	-
p-Wert ^a	0,04808	-

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

GWEP1332B	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Reizbarkeit		
n (%)	4 (10,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,12 [0,01; 2,10]	-
p-Wert ^a	0,11582	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n (%)	9 (22,5)	6 (15,8)
RR [95 %-KI]	0,70 [0,28; 1,78]	-
p-Wert ^a	0,56906	-
Husten		
n (%)	4 (10,0)	1 (2,6)
RR [95 %-KI]	0,26 [0,03; 2,25]	-
p-Wert ^a	0,35931	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
n (%)	4 (10,0)	4 (10,5)
RR [95 %-KI]	1,05 [0,28; 3,91]	-
p-Wert ^a	1,00000	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:		
SOK		
PT		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
n (%)	17 (42,5)	3 (5,1)
RR [95 %-KI]	0,12 [0,04; 0,38]	-
p-Wert ^a	0,00001	-
Appetit vermindert		
n (%)	14 (35,0)	3 (5,1)
RR [95 %-KI]	0,15 [0,04; 0,47]	-
p-Wert ^a	0,00020	-

GWEP1332B	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Erbrechen		
n (%)	8 (20)	3 (5,1)
RR [95 %-KI]	0,25 [0,07; 0,90]	-
p-Wert ^a	0,02618	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n (%)	20 (50)	12 (20,3)
RR [95 %-KI]	0,41 [0,22; 0,74]	-
p-Wert ^a	0,00400	-
Diarrhö		
n (%)	13 (32,5)	6 (10,2)
RR [95 %-KI]	0,31 [0,13; 0,75]	-
p-Wert ^a	0,00861	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n (%)	17 (42,5)	8 (13,6)
RR [95 %-KI]	0,32 [0,15; 0,67]	-
p-Wert ^a	0,00188	-
Ermüdung		
n (%)	10 (25,0)	2 (3,4)
RR [95 %-KI]	0,14 [0,03; 0,59]	-
p-Wert ^a	0,00293	-
Fieber		
n (%)	9 (22,5)	5 (8,5)
RR [95 %-KI]	0,38 [0,14; 1,04]	-
p-Wert ^a	0,07601	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	18 (45,0)	17 (28,8)
RR [95 %-KI]	0,64 [0,38; 1,09]	-
p-Wert ^a	0,13377	-
Infektion der oberen Atemwege		
n (%)	6 (15,)	5 (8,5)
RR [95 %-KI]	0,56 [0,18; 1,73]	-
p-Wert ^a	0,34364	-
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	26 (65,0)	18 (30,5)
RR [95 %-KI]	0,47 [0,30; 0,73]	-
p-Wert ^a	0,00095	-
Somnolenz		
n (%)	18 (45,0)	6 (5,1)
RR [95 %-KI]	0,23 [0,10; 0,52]	-
p-Wert ^a	0,00011	-

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

GWEP1332B	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Lethargie		
n (%)	8 (20,0)	3 (10,2)
RR [95 %-KI]	0,25 [0,07; 0,90]	-
p-Wert ^a	0,02618	-
Konvulsion		
n (%)	4 (20,0)	3 (5,1)
RR [95 %-KI]	0,51 [0,12; 2,15]	-
p-Wert ^a	0,43564	-
Untersuchungen		
n (%)	14 (35,0)	7 (11,9)
RR [95 %-KI]	0,34 [0,15; 0,76]	-
p-Wert ^a	0,01097	-
Gewicht erniedrigt		
n (%)	5 (12,5)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,06 [0,00; 1,08]	-
p-Wert ^a	0,00920	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n (%)	4 (10,0)	5 (8,5)
RR [95 %-KI]	0,85 [0,24; 2,96]	-
p-Wert ^a	1,00000	-
Psychiatrische Erkrankungen		
n (%)	9 (22,5)	4 (6,8)
RR [95 %-KI]	0,30 [0,10; 0,91]	-
p-Wert ^a	0,03316	-
Reizbarkeit		
n (%)	4 (10,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,08 [0,00; 1,36]	-
p-Wert ^a	0,02428	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n (%)	9 (22,5)	8 (13,6)
RR [95 %-KI]	0,60 [0,25; 1,43]	-
p-Wert ^a	0,28463	-
Husten		
n (%)	4 (10,0)	2 (3,4)
RR [95 %-KI]	0,34 [0,07; 1,76]	-
p-Wert ^a	0,21783	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
n (%)	4 (10,0)	6 (10,2)
RR [95 %-KI]	1,02 [0,31; 3,38]	-
p-Wert ^a	1,00000	-

a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.

GWEP1332B	TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse Quellen: CSR GWEP1332B Tabellen 11.2, 12.1B, 12.3B [99], Zusatzanalysen [60]		

4.3.1.3.1.5.3 Unerwünschte Ereignisse – Schwere und schwerwiegende TEAE mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Schwere und schwerwiegende TEAE $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem schweren TEAE aufgeteilt nach:			
SOK			
PT			
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	3 (6,8)	0 (0,0)	1 (2,4)
RR [95 %-KI]	0,36 [0,04; 3,30]	3,00 [0,13; 71,51]	-
p-Wert ^a	0,61689	1,00000	-
Status epilepticus			
n (%)	3 (6,8)	0 (0,0)	1 (2,4)
RR [95 %-KI]	0,36 [0,04; 3,30]	3,00 [0,13; 71,51]	-
p-Wert ^a	0,61689	1,00000	-
Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden TEAE aufgeteilt nach:			
SOK			
PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	4 (9,1)	6 (14,6)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,12 [0,01; 2,15]	0,08 [0,00; 1,32]	-
p-Wert ^a	0,11706	0,02568	-
Pneumonie			
n (%)	3 (6,8)	2 (4,9)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,15 [0,01; 2,88]	0,2 [0,01; 4,04]	-
p-Wert ^a	0,24202	0,49383	-
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	7 (15,9)	2 (4,9)	6 (14,9)
RR [95 %-KI]	0,92 [0,34; 2,51]	3,00 [0,64; 14,00]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,26398	-
Status epilepticus			
n (%)	5 (11,4)	2 (4,9)	5 (12,2)
RR [95 %-KI]	1,07 [0,33; 3,44]	2,50 [0,51; 12,16]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,43208	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.			
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse			
Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Schwere und schwerwiegende TEAE $\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem schweren TEAE aufgeteilt nach:			
SOK			
PT			
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	3 (6,8)	0 (0,0)	2 (3,1)
RR [95 %-KI]	0,45 [0,08; 2,59]	2,52 [0,12; 54,59]	-
p-Wert ^a	0,39132	0,52111	-
Status epilepticus			
n (%)	3 (6,8)	0 (0,0)	2 (3,1)
RR [95 %-KI]	0,45 [0,08; 2,59]	2,52 [0,12; 54,59]	-
p-Wert ^a	0,39132	0,52111	-
Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden TEAE aufgeteilt nach:			
SOK			
PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	4 (9,1)	6 (14,6)	1 (1,5)
RR [95 %-KI]	0,17 [0,02; 1,46]	0,10 [0,01; 0,77]	-
p-Wert ^a	0,15552	0,01292	-
Pneumonie			
n (%)	3 (6,8)	2 (4,9)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,10 [0,01; 1,83]	0,13 [0,01; 2,56]	-
p-Wert ^a	0,06309	0,14735	-
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	7 (15,9)	2 (4,9)	9 (13,8)
RR [95 %-KI]	0,87 [0,35; 2,16]	2,84 [0,65; 12,49]	-
p-Wert ^a	0,78818	0,19658	-
Status epilepticus			
n (%)	5 (11,4)	2 (4,9)	8 (12,3)
RR [95 %-KI]	1,08 [0,38; 3,09]	2,52 [0,56; 11,30]	-
p-Wert ^a	1,00000	0,31009	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.			
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse			
Quellen: CSR GWEP1424 Tabellen 12.1, 12.3 [101], Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Schwere und schwerwiegende TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Anzahl Patienten mit mindestens einem schweren TEAE aufgeteilt nach:		
SOK		
PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,21 [0,01; 4,24]	-
p-Wert ^a	0,49384	-
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	4 (10,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,12 [0,01; 2,10]	-
p-Wert ^a	0,11582	-
Somnolenz		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,21 [0,01; 4,24]	-
p-Wert ^a	0,49384	-
Lethargie		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,21 [0,01; 4,24]	-
p-Wert ^a	0,49384	-
Untersuchungen		
n (%)	2 (5,0)	1 (2,6)
RR [95 %-KI]	0,53 [0,05; 5,57]	-
p-Wert ^a	1,00000	-
Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden TEAE aufgeteilt nach:		
SOK		
PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	3 (7,5)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,15 [0,01; 2,82]	-
p-Wert ^a	0,24076	-
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	4 (10,0)	1 (2,6)
RR [95 %-KI]	0,26 [0,03; 2,25]	-
p-Wert ^a	0,35931	-
Somnolenz		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,21 [0,01; 4,24]	-
p-Wert ^a	0,49384	-

GWEP1332B	Schwere und schwerwiegende TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Status epilepticus		
n (%)	2 (5,0)	1 (2,6)
RR [95 %-KI]	0,53 [0,05; 5,57]	-
p-Wert ^a	1,00000	-
Untersuchungen		
n (%)	3 (7,5)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,15 [0,01; 2,82]	-
p-Wert ^a	0,24076	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,21 [0,01; 4,24]	-
p-Wert ^a	0,49384	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallsuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Schwere und schwerwiegende TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Anzahl Patienten mit mindestens einem schweren TEAE aufgeteilt nach SOK PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,14 [0,01; 2,75]	-
p-Wert ^a	0,16079	-
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	4 (10,0)	1 (1,7)
RR [95 %-KI]	0,17 [0,02; 1,46]	-
p-Wert ^a	0,15458	-
Somnolenz		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,14 [0,01; 2,75]	-
p-Wert ^a	0,16079	-

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

GWEP1332B	Schwere und schwerwiegende TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Lethargie		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,14 [0,01; 2,75]	-
p-Wert ^a	0,16079	-
Untersuchungen		
n (%)	2 (5,0)	1 (1,7)
RR [95 %-KI]	0,34 [0,03; 3,61]	-
p-Wert ^a	0,56366	-
Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden TEAE aufgeteilt nach SOK		
PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	3 (7,5)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,10 [0,01; 1,82]	-
p-Wert ^a	0,06299	-
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	4 (10,0)	3 (5,1)
RR [95 %-KI]	0,51 [0,12; 2,15]	-
p-Wert ^a	0,43564	-
Somnolenz		
n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,14 [0,01; 2,75]	-
p-Wert ^a	0,16079	-
Status epilepticus		
n (%)	2 (5,0)	3 (5,1)
RR [95 %-KI]	1,02 [0,18; 5,81]	-
p-Wert ^a	1,00000	-
Untersuchungen		
n (%)	3 (7,5)	0 (0,0)
RR [95 %-KI]	0,10 [0,01; 1,82]	-
p-Wert ^a	0,06299	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n (%)	2 (5,0)	1 (1,7)
RR [95 %-KI]	0,34 [0,03; 3,61]	-
p-Wert ^a	0,56366	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.		
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse		
CSR GWEP1332B Tabellen 12.1B, 12.3B [99], Zusatzanalysen [60]		

4.3.1.3.1.5.4 Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von TEAE

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE, das zum Therapieabbruch führte, aufgeteilt nach:			
SOK			
PT			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Appetit vermindert	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Diarrhö	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	3 (7,3)	0 (0,0)
Ermüdung	0 (0,0)	3 (7,3)	0 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Koordination gestört	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Somnolenz	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	3 (7,3)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Leberfunktionstest anomal	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Ausschlag	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); SOK = Systemorganklasse Quellen: Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-89: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE, das zum Therapieabbruch führte, aufgeteilt nach:			
SOK			
PT			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Appetit vermindert	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Diarrhö	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	3 (7,3)	0 (0,0)
Ermüdung	0 (0,0)	3 (7,3)	0 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Koordination gestört	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Somnolenz	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	3 (7,3)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Leberfunktionstest anomal	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Ausschlag	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); SOK = Systemorganklasse Quellen: CSR GWEP1424 Tabelle 12.1, 12.3 [101], Zusatzanalysen [59]			

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE, das zum Therapieabbruch führte aufgeteilt nach:		
SOK		
PT		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (5,0)	0 (0,0)
Appetit vermindert	2 (5,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (5,0)	0 (0,0)
Ermüdung	2 (5,0)	0 (0,0)
Fieber	1 (2,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (10,0)	0 (0,0)
Somnolenz	3 (7,5)	0 (0,0)
Lethargie	1 (2,5)	0 (0,0)
Konvulsion	1 (2,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	3 (7,5)	1 (2,6)
Aspartataminotrans-ferase erhöht	2 (5,0)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase	1 (2,5)	0 (0,0)
Leberfunktionstest anomal	1 (2,5)	1 (2,6)
Thrombozytenzahl	1 (2,5)	0 (0,0)
N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); SOK = Systemorganklasse Quellen: Zusatzanalysen [60]		

Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE, das zum Therapieabbruch führte, aufgeteilt nach: SOK PT		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (5,0)	0 (0,0)
Appetit vermindert	2 (5,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (5,0)	0 (0,0)
Ermüdung	2 (5,0)	0 (0,0)
Fieber	1 (2,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (10,0)	0 (0,0)
Somnolenz	3 (7,5)	0 (0,0)
Lethargie	1 (2,5)	0 (0,0)
Konvulsion	1 (2,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	3 (7,5)	1 (2,6)
Aspartataminotrans-ferase erhöht	2 (5,0)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase	1 (2,5)	0 (0,0)
Leberfunktionstest anomal	1 (2,5)	1 (2,6)
Thrombozytenzahl	1 (2,5)	1 (2,6)
N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); SOK = Systemorganklasse Quellen: Zusatzanalysen [60]		

4.3.1.3.1.5.5 Unerwünschte Ereignisse – AESI

Auf eine gesonderte Darstellung der AESI wird aufgrund der geringen Inzidenz verzichtet. Die AESI sind in der Übersicht in Tabelle 4-76, Tabelle 4-77, Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 aufgeführt.

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse – GWEP1424 (In-Label Population)

Gesamtraten

Die Auswertung der Gesamtraten für die Studie GWEP1424 ist zusammenfassend in Tabelle 4-76 dargestellt. Es zeigte sich in keiner der Kategorien zu den Gesamtraten ein signifikanter Unterschied von Epidyolex® (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo. Jegliche TEAE traten im Epidyolex® (10 mg/kg/Tag)-Arm bei 40 Patienten (90,9 %), im Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Arm bei 38 Patienten (92,7 %) und im PIAT + Placebo-Arm bei 40 Patienten (97,6 %) auf. Die Betrachtung der TEAE nach Schweregrad zeigt, dass unter Epidyolex® (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) in den meisten Fällen TEAE von mildem oder moderatem Schweregrad auftraten. Milde TEAE traten dabei bei 21 Patienten (47,7 %) im

Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, 16 Patienten (39,0 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und 39 Patienten (60,0 %) im PIAT + Placebo-Arm auf. Das RR fällt zugunsten von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) signifikant aus (RR = 1,48; 95 %-KI: [1,03; 2,14] p = 0,04676 bzw. RR = 1,81; 95 %-KI: [1,18; 2,79]; p = 0,00735). Moderate TEAE traten weniger häufig auf: 16 Patienten (36,4 %) im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, 19 Patienten (46,3 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und 10 Patienten (24,4 %) im PIAT + Placebo-Arm.

Schwere TEAE traten ebenfalls in geringer Inzidenz auf: 3 Patienten (6,8 %) im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, 3 Patienten (7,3 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und einem Patienten (2,4 %) im PIAT + Placebo-Arm. Im Vergleich von Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Schwerwiegende TEAE traten ebenfalls nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf: 10 Patienten (22,7 %) im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, 11 Patienten (26,8 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und 7 Patienten (17,1 %) im PIAT + Placebo-Arm. Therapieabbrüche aufgrund von TEAE waren selten. Es traten weder im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm noch im PIAT + Placebo-Arm Fälle auf. Lediglich im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm brachen 4 Patienten (9,8 %) die Therapie aufgrund von TEAE ab. Im Rahmen der Studie GWEP1424 traten keine Todesfälle auf. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse waren selten und traten im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm bei einem Patienten (2,3 %) auf, im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm bei 4 Patienten (9,8 %) und im PIAT + Placebo-Arm bei keinem Patienten auf. Lediglich bei jeweils einem Patienten in den beiden Epidyolex[®]-Gruppen wurden AESI als schwerwiegend eingestuft.

TEAE nach SOK und PT

Die Auswertung der TEAE nach SOK und PT mit mind. 10 % Inzidenz in einem Behandlungsarm ergibt eine ≥ 10 % Inzidenz in unterschiedlichen SOK, darunter am häufigsten in der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ mit 24 Patienten (54,5 %) im Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag-Arm vs. 22 Patienten (53,7 %) im Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag-Arm vs. 23 Patienten (56,1 %) im PIAT + Placebo-Arm. Die meisten dieser TEAE waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Weiterhin häufig wurden TEAE in der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gemeldet mit 21 Patienten (47,7 %) im Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag-Arm vs. 22 Patienten (53,7 %) im Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag-Arm vs. 14 Patienten (34,1 %) im PIAT + Placebo-Arm, welche ebenfalls in den meisten Fällen als mild oder moderat eingestuft wurden. Zudem wurden häufig TEAE in der SOK „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit 13 Patienten (29,5 %) im Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag-Arm vs. 17 Patienten (41,5 %) im Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag-Arm vs. 14 Patienten (34,1 %) im PIAT + Placebo-Arm gemeldet sowie in der SOK „Untersuchungen“ mit 7 Patienten (15,9 %) im Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag-Arm vs. 16 Patienten (39,0 %) im Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag-Arm vs. 5 Patienten (12,2 %) im PIAT + Placebo-Arm. Keine der Raten der TEAE nach SOK mit Ausnahme des SOK „Untersuchungen“ fiel im Vergleich zu PIAT + Placebo statistisch signifikant aus. Im Vergleich der Epidyolex[®]-Dosis 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo waren in der SOK „Untersuchungen“ signifikant häufiger mit RR = 0,31 (95 %-KI: [0,13; 0,77],

p = 0,01036) TEAE gemeldet worden. Allerdings waren die meisten der gemeldeten TEAE von mildem oder moderatem Schweregrad.

Die Auswertung auf PT-Ebene zeigte im Vergleich des 20 mg/kg/Tag-Epidyolex[®]-Arms zu PIAT + Placebo eine signifikant höhere Inzidenz der PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (6 Patienten [14,6 %] vs. 0 Patienten; RR = 0,08; 95 %-KI: [0,00; 1,32]; p = 0,02568) und „Aspartataminotransferase erhöht“ (7 Patienten [17,1 %] vs. 0 Patienten; RR = 0,07; 95 %-KI [0,00; 1,13]; p = 0,01183), wobei lediglich bei einem Patienten (2,4 %) im 20 mg/kg/Tag-Arm das TEAE „Aspartataminotransferase erhöht“ als schwer eingestuft wurde. Das jeweilige Konfidenzintervall unterschritt nicht die klinische Relevanzschwelle gemäß IQWiG Methodenpapier [48].

Schwere und schwerwiegende TEAE nach SOK und PT

Schwere und schwerwiegende TEAE traten selten auf – eine Inzidenz von mind. 5 % der Patienten wurde für schwere TEAE unter dem SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ mit 3 Patienten (6,8 %) im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, keinem Patienten im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und einem Patienten (2,4 %) im PIAT + Placebo-Arm festgestellt. Die Auswertung dieser Kategorie nach PT ergab jeweils für „Status epilepticus“ die gleiche Inzidenz wie auf SOK-Ebene. Die Rate der Patienten mit diesem TEAE unter diesem PT war zwischen Epidyolex[®] (beide Dosierungen) und PIAT + Placebo jeweils nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 4-84).

Für schwerwiegende TEAE wurde in der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für signifikant mehr Patienten im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm im Vergleich zu PIAT + Placebo TEAE gemeldet (RR = 0,08; 95 %-KI: [0,00; 1,32]; p = 0,02568), wobei die klinische Relevanzschwelle des oberen KI nicht unterschritten wurde. Die Auswertung der SOK nach PT ergab im Vergleich beider Epidyolex[®]-Dosierungen zu PIAT + Placebo keine signifikante Häufung eines PT (siehe Tabelle 4-84).

Therapieabbruch aufgrund von TEAE

TEAE, die zum Therapieabbruch führten, traten weder im 10 mg/kg/Tag-Studienarm, noch im PIAT + Placebo-Arm auf. Im 20 mg/kg/Tag-Studienarm wurden für insgesamt 4 Patienten TEAE gemeldet, die zum Therapieabbruch führten. Eine Übersicht der Inzidenz der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOK und PT ist in Tabelle 4-88 dargestellt.

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse – GWEP1424 (ASM-Population)

Gesamtraten

Die Auswertung der Gesamtraten für die Studie GWEP1424 für die ASM-Population ist zusammenfassend in Tabelle 4-77 dargestellt. Mit Ausnahme der Kategorie „Jegliche TEAE, die zum Therapieabbruch führten“ und moderate TEAE für die 20 mg/kg/Tag-Gruppe, zeigte sich – wie in der In-Label Population – in keiner der Kategorien ein signifikanter Unterschied von Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo. Die

Betrachtung der TEAE nach Schweregrad zeigt, dass unter Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) in den meisten Fällen TEAE von mildem oder moderatem Schweregrad auftraten. Milde TEAE traten dabei bei 21 Patienten (47,7 %) im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, 16 Patienten (39,0 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und 39 Patienten (60,0 %) im PIAT + Placebo-Arm auf. Das RR fällt zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) signifikant aus (RR = 1,54; 95 %-KI: [1,00; 2,37]; p = 0,04624). Moderate TEAE traten weniger häufig auf: 16 Patienten (36,4 %) im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, 19 Patienten (46,3 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und 17 Patienten (26,2 %) im PIAT + Placebo-Arm. Das RR fällt zuungunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) signifikant aus (RR = 0,56; 95 %-KI: [0,33; 0,95]; p = 0,03758). Schwere TEAE traten in geringer Inzidenz auf: 3 Patienten (6,8 %) im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, 3 Patienten (7,3 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und zwei Patienten (3,1 %) im PIAT + Placebo-Arm. Im Vergleich von Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo besteht kein signifikanter Unterschied.

Wie schon für die In-Label Population berichtet, brachen im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm 4 Patienten (9,8 %) die Therapie aufgrund von TEAE ab, was im Vergleich zur gesamten PIAT + Placebo-Gruppe zu einem statistisch signifikanten Unterschied führt mit RR = 0,07 (95 %-KI: 0,00; 1,27, p = 0,02039), dabei das obere KI aber die klinische Relevanzschwelle verfehlt (siehe Tabelle 4-77).

TEAE nach SOK und PT

Die Auswertung der TEAE nach SOK und PT mit mind. 10 % Inzidenz in einem Behandlungsarm ergibt ein ähnliches Ergebnis wie bei Betrachtung der In-Label Population. Keine der Raten mit Ausnahme der SOK „Untersuchungen“ fiel im Vergleich der Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag zu PIAT + Placebo statistisch signifikant aus (siehe Tabelle 4-81). Signifikant häufiger waren in dieser SOK unter Therapie mit Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag bei 16 Patienten (39,0 %) vs. 8 Patienten (12,3 %) in der PIAT + Placebo-Gruppe (RR = 0,32; 95 %-KI: 0,15; 0,67, p = 0,00194) TEAE gemeldet worden. Die meisten der gemeldeten TEAE waren von mildem oder moderatem Schweregrad.

Die Auswertung auf PT-Ebene zeigt im Vergleich von Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo eine signifikant höhere Inzidenz der PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (6 Patienten [14,6 %] vs. 0 Patienten; RR = 0,05; 95 %-KI: [0,00; 0,84]; p = 0,00264), „Aspartataminotransferase erhöht“ (7 Patienten [17,1 %] vs. 0 Patienten; RR = 0,04; 95 %-KI: [0,00; 0,72]; p = 0,00092), „Ermüdung“ (12 Patienten [29,3 %] vs. 7 Patienten [10,8 %]; RR = 0,37; 95 %-KI: [0,16; 0,86]; p = 0,02022) und „Somnolenz“ (13 Patienten [31,7 %] vs. 9 Patienten [13,8 %]; RR = 0,44; 95 %-KI: [0,21; 0,93]; p = 0,04734; siehe Tabelle 4-81). Im Vergleich von Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo ist auf PT-Ebene „Somnolenz“ zuungunsten von Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag signifikant unterschiedlich mit RR = 0,41 (95 %-KI: [0,20; 0,84]; p = 0,01792). Die meisten dieser TEAE wurden als mild oder moderat eingestuft.

Schwere und schwerwiegende TEAE nach SOK und PT

Für die ASM-Population ergab sich wie bei Betrachtung der In-Label Population eine geringe Inzidenz von schweren TEAE, die im Vergleich von Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo jeweils nicht signifikant unterschiedlich ausfiel (siehe Tabelle 4-85). Eine Inzidenz $\geq 5\%$ wurde für die SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ mit 3 Patienten (6,8 %) im Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag)-Arm, keinem Patienten im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm vs. 2 Patienten (3,1 %) im PIAT + Placebo-Arm gemeldet, wobei es sich bei den gemeldeten schweren TEAE bei Betrachtung auf PT-Ebene jeweils um „Status epilepticus“ handelte.

Für schwerwiegende TEAE wurde, wie in der In-Label Population, in der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für signifikant mehr Patienten im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm im Vergleich zu PIAT + Placebo TEAE gemeldet (RR = 0,10; 95 %-KI: 0,01; 0,77; $p = 0,01292$). Die Auswertung nach PT ergab im Vergleich von Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo allerdings keine signifikante Häufung eines bestimmten PT (siehe Tabelle 4-85). Mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm wurden lediglich die PT „Pneumonie“ mit 3 Patienten (6,8 %) im Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag-Arm, 2 Patienten (4,9 %) im Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag-Arm und keinem Patienten im PIAT + Placebo-Arm, sowie „Status epilepticus“ mit 5 Patienten (11,4 %) im Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag-Arm, 2 Patienten (4,9 %) im Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag-Arm und 8 Patienten (13,8 %) im PIAT + Placebo-Arm gemeldet. Der Vergleich von Epidyolex[®] zu PIAT + Placebo fiel jeweils nicht signifikant aus.

Therapieabbruch aufgrund von TEAE

TEAE, die zum Therapieabbruch führten, traten im Vergleich zur gesamten PIAT + Placebogruppe – wie in der In-Label Population – weder im 10 mg/kg/Tag-Studienarm, noch im PIAT + Placebo-Arm auf. Im 20 mg/kg/Tag-Studienarm wurden für insgesamt 4 Patienten TEAE gemeldet, die zum Therapieabbruch führten. Eine Übersicht der Inzidenz der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, getrennt nach SOK und PT, ist in Tabelle 4-89 dargestellt.

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse – GWEP1332B (In-Label Population)

Gesamtraten

Die Auswertung der Gesamtraten für die Studie GWEP1332B ist zusammenfassend in Tabelle 4-78 dargestellt. Jegliche TEAE traten im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm mit RR = 0,78 (95 %-KI: 0,65; 0,94, $p = 0,00623$) bei signifikant mehr Patienten auf (39 Patienten [97,5 %]) als im PIAT + Placebo-Arm (29 Patienten [76,3 %]). Die Betrachtung der TEAE nach Schweregrad zeigt, dass es sich vor allem um TEAE von mildem oder moderatem Schweregrad handelt, wobei in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe signifikant mehr moderate TEAE zu verzeichnen waren mit 15 Patienten (37,5 %) vs. PIAT + Placebo mit 4 Patienten (10,5 %) (RR = 0,28; 95 %-KI: [0,10; 0,77]; $p = 0,00778$). Schwere TEAE traten in geringer Inzidenz auf: bei 7 Patienten (17,5 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm, und bei einem Patienten (2,6 %) im PIAT + Placebo-Arm und waren nicht signifikant unterschiedlich mit RR = 0,15 (95 %-KI: [0,02; 1,17], $p = 0,05711$). Schwerwiegende TEAE traten ebenfalls bei einem

geringen Anteil der Patienten auf mit 8 Patienten (20,0 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und einem Patienten (2,6 %) im PIAT + Placebo-Arm. Das RR war in diesem Fall signifikant zuungunsten von Epidyolex[®] mit RR = 0,13 (95 %-KI: [0,02; 1,00], p = 0,02914), überschritt allerdings nicht die klinische Relevanzschwelle. Therapieabbrüche aufgrund von TEAE traten in geringer Inzidenz auf. Im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm brachen 6 Patienten (15,0 %) die Therapie aufgrund von TEAE ab, während im PIAT + Placebo-Arm ein Patient (2,6 %) die Therapie aufgrund von TEAE abbrach – der Unterschied zwischen Epidyolex[®] und PIAT + Placebo ist nicht signifikant mit RR = 0,18 (95 %-KI: [0,02; 1,39], p = 0,10884). Im Rahmen der Studie GWEP1332B traten keine Todesfälle auf. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse wurden ebenfalls bei keinem Patienten gemeldet.

TEAE nach SOK und PT

Die Auswertung der TEAE nach SOK und PT mit mind. 10 % Inzidenz in einem Behandlungsarm ist in Tabelle 4-82 dargestellt. Am häufigsten wurden in der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ TEAE gemeldet, mit 26 Patienten (65,0 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm vs. 13 Patienten (34,2 %) im PIAT + Placebo-Arm, welche mit RR = 0,53 (95 %-KI: [0,32; 0,86], p = 0,01221) zuungunsten von Epidyolex[®] ausfiel. Die meisten dieser TEAE waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Weiterhin häufig wurden TEAE in der SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ gemeldet mit 20 Patienten (50 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm vs. 8 Patienten (21,1 %) im PIAT + Placebo-Arm. Das RR für diese SOK ist statistisch signifikant zuungunsten von Epidyolex[®] mit RR = 0,42 (95 %-KI: [0,21; 0,84], p = 0,00981). Keines dieser TEAE wurde als schwer eingestuft. Zudem ist in der SOK „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und der SOK „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei signifikant mehr Patienten der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe ein TEAE gemeldet worden mit RR = 0,12 (95 %-KI: [0,03; 0,50], p = 0,00014) bzw. RR = 0,31 (95 %-KI: [0,13; 0,76], p = 0,00540). Auch in diesen Fällen wurden die meisten der gemeldeten TEAE als mild oder moderat eingestuft.

Die Auswertung auf PT-Ebene zeigte im Epidyolex[®]-Arm eine signifikant höhere Inzidenz der PT „Appetit vermindert“ (14 Patienten [35 %] vs. 2 Patienten [5,3 %]; RR = 0,15, 95 %-KI: [0,04; 10,62]; p = 0,00152), „Ermüdung“ (10 Patienten [25,0 %] vs. einem Patienten [2,6 %]; RR = 0,11; 95 %-KI: [0,01; 1,78]; p = 0,00702) und „Somnolenz“ (18 Patienten [45,0 %] vs. 5 Patienten [13,2 %]; RR = 0,29; 95 %-KI: [0,12; 0,71]; p = 0,00271; siehe Tabelle 4-82). Die gemeldeten TEAE waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad.

Schwere und schwerwiegende TEAE nach SOK und PT

Schwere TEAE traten in geringer Häufigkeit auf – eine Inzidenz von mind. 5 % der Patienten wurde für schwere TEAE unter der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 2 Patienten (5,0 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und keinem Patienten im PIAT + Placebo-Arm gemeldet. In der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ wurde bei 4 Patienten (10 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und keinem Patienten im PIAT + Placebo-Arm TEAE gemeldet. Die Auswertung nach PT ergab jeweils für „Somnolenz“ und „Lethargie“ bei 2 Patienten (5,0 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und keinem Patienten im PIAT + Placebo-Arm ein schweres TEAE (siehe Tabelle 4-86). Im Vergleich von Epidyolex[®]

(20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo ergab sich jeweils keine statistische Signifikanz in den genannten SOK und PT (siehe Tabelle 4-86).

Für schwerwiegende TEAE wurde im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo in der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ (10 % vs. 2,6 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (7,5 % vs. 0 %), „Untersuchungen“ (7,5 % vs. 0 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5,0 % vs. 0 %) TEAE gemeldet, wobei sich im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo jeweils keine statistische Signifikanz ergibt. Dies ist auch auf PT-Ebene der Fall, wobei eine Inzidenz von ≥ 5 % lediglich für die PT „Somnolenz“ (2 Patienten [5 %] vs. 0 Patienten) und „Status epilepticus“ (2 Patienten [5 %] vs. 1 Patient [2,6 %]; siehe Tabelle 4-86) gemeldet wurde.

Therapieabbruch aufgrund von TEAE

TEAE, die zum Therapieabbruch führten traten im 20 mg/kg/Tag-Studienarm bei 6 Patienten (15,0 %) und im PIAT + Placebo-Arm bei einem Patienten (2,6 %) auf. Eine Übersicht der Inzidenz der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOK und PT ist in Tabelle 4-90 dargestellt.

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse – GWEP1332B (ASM-Population)

Gesamtraten

Die Auswertung der Gesamtraten der ASM-Population für die Studie GWEP1332B ist zusammenfassend in Tabelle 4-79 dargestellt. Im Vergleich zur gesamten PIAT + Placebo-Gruppe traten jegliche TEAE im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm mit RR = 0,76 (95 %-KI: [0,65; 0,89], $p = 0,00189$) bei signifikant mehr Patienten auf (39 Patienten [97,5 %]) als im PIAT + Placebo-Arm (44 Patienten [74,6 %]). Die Betrachtung der TEAE nach Schweregrad zeigt, dass es sich vor allem um TEAE von mildem oder moderatem Schweregrad handelt, wobei in der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe signifikant mehr moderate TEAE zu verzeichnen waren mit 15 Patienten (37,5 %) vs. PIAT + Placebo mit 6 Patienten (10,2 %) (RR = 0,27; 95 %-KI: [0,12; 0,64]; $p = 0,00209$). Schwere TEAE traten in geringer Inzidenz auf: mit 7 Patienten (17,5 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm vs. 2 Patienten (3,4 %) im PIAT + Placebo-Arm und war in diesem Fall signifikant unterschiedlich mit RR = 0,19 (95 %-KI: [0,04; 0,89], $p = 0,02847$). Schwerwiegende TEAE traten ebenfalls bei einem geringen Anteil der Patienten auf mit 8 Patienten (20,0 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm und 3 Patienten (5,1 %) im PIAT + Placebo-Arm. Das RR war in diesem Fall wiederum signifikant zuungunsten von Epidyolex[®] mit RR = 0,25 (95 %-KI: [0,07; 0,90], $p = 0,02618$). Therapieabbrüche aufgrund von TEAE traten in geringer Inzidenz auf. Im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm brachen 6 Patienten (15,0 %) die Therapie aufgrund von TEAE ab, während im PIAT + Placebo-Arm ein Patient (1,7 %) die Therapie aufgrund von TEAE abbrach – der Unterschied zwischen Epidyolex[®] und PIAT + Placebo ist signifikant mit RR = 0,11 (95 %-KI: [0,01; 0,90], $p = 0,01646$).

TEAE nach SOK und PT

Die Auswertung der TEAE nach SOK und PT mit mind. 10 % Inzidenz in einem Behandlungsarm für die ASM-Population ist in Tabelle 4-83 dargestellt. Wie in der In-Label Population wurden am häufigsten in der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ TEAE gemeldet, mit 26 Patienten (65,0 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm vs. 18 Patienten (30,5 %) im PIAT + Placebo-Arm, welche mit RR = 0,47 (95 %-KI: [0,30; 0,73], p = 0,00095) zuungunsten von Epidyolex[®] ausfiel. Die meisten dieser TEAE waren von mildem oder moderatem Schweregrad. Weiterhin häufig wurden TEAE in der SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ gemeldet mit 20 Patienten (50 %) im Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Arm vs. 12 Patienten (20,3 %) im PIAT + Placebo-Arm. Das RR für diese SOK ist statistisch signifikant zuungunsten von Epidyolex[®] mit RR = 0,41 (95 %-KI: [0,22; 0,74], p = 0,004). Keines dieser TEAE wurde als schwer eingestuft. Zudem ist in der SOK „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und der SOK „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei signifikant mehr Patienten unter Epidyolex[®] ein TEAE gemeldet worden mit RR = 0,32 (95 %-KI: [0,15; 0,67], p = 0,00188) bzw. RR = 0,12 (95 %-KI: [0,04; 0,38], p = 0,00001). Zudem ist in der ASM-Population auf SOK-Ebene in der SOK „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Untersuchungen“ bei signifikant mehr Patienten der Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag)-Gruppe ein TEAE gemeldet worden mit RR = 0,30 (95 %-KI: [0,10; 0,91], p = 0,03316) bzw. RR = 0,34 (95 %-KI: [0,15; 0,76], p = 0,01097). Auch in diesen Fällen wurden die meisten der gemeldeten TEAE als mild oder moderat eingestuft.

Die Auswertung auf PT-Ebene zeigte im Epidyolex[®]-Arm eine signifikant höhere Inzidenz der PT „Appetit vermindert“ (14 Patienten [35 %] vs. 3 Patienten [5,1 %]; RR = 0,15, 95 %-KI: [0,04; 0,47]; p = 0,0002), „Erbrechen“ (8 Patienten [20 %] vs. 3 Patienten [5,1 %]; RR = 0,25; 95 %-KI: [0,07; 0,90], p = 0,02618), „Diarrhö“ (13 Patienten [32,5 %] vs. 6 Patienten [10,2 %] RR = 0,31; 95 %-KI: [0,13; 0,75], p = 0,00861, „Ermüdung“ (10 Patienten [25,0 %] vs. 2 Patienten [3,4 %]; RR = 0,14; 95 %-KI: [0,03; 0,59]; p = 0,00293), „Somnolenz“ (18 Patienten [45,0 %] vs. 6 Patienten [5,1 %]; RR = 0,23; 95 %-KI: [0,10; 0,52]; p = 0,00011, „Lethargie“ (8 Patienten [20,0 %] vs. 3 Patienten [10,2 %]; RR = 0,25; 95 %-KI: [0,07; 0,90]; p = 0,02618), „Gewicht erniedrigt“ (5 Patienten [12,5 %] vs. 0 Patienten; RR = 0,06; 95 %-KI: [0,00; 1,08]; p = 0,00920) sowie „Reizbarkeit“ (4 Patienten [10,0 %] vs. 0 Patienten; RR = 0,08; 95 %-KI: [0,00; 1,36]; p = 0,02428) ; siehe Tabelle 4-83). Die gemeldeten TEAE waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad.

Schwere und schwerwiegende TEAE nach SOK und PT

Schwere TEAE traten – wie in der In-Label Population in geringer Häufigkeit auf (siehe Tabelle 4-87). Im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo ergab sich jeweils keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-87).

Für schwerwiegende TEAE wurde im Vergleich von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. der gesamten PIAT + Placebogruppe in der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ (10 % vs. 5,1 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (7,5 % vs. 0 %), „Untersuchungen“ (7,5 % vs. 0 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5,0 % vs. 1,7 %) schwerwiegende TEAE ≥ 5 % gemeldet, wobei keine statistische Signifikanz vs. PIAT +

Placebo festzustellen war. Dies ist auch auf PT-Ebene der Fall, wobei eine Inzidenz von ≥ 5 % lediglich für die PT „Somnolenz“ (2 Patienten [5 %] vs. 0 Patienten) und „Status epilepticus“ (2 Patienten [5 %] vs. 3 Patienten [5,1 %]; siehe Tabelle 4-87) berichtet wurde.

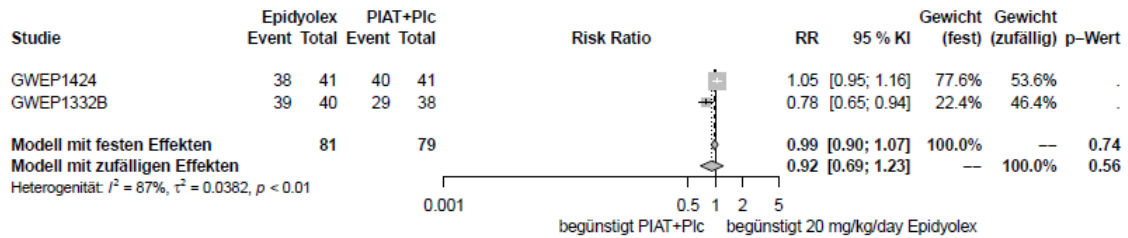
Therapieabbruch aufgrund von TEAE

TEAE, die zum Therapieabbruch führten traten im 20 mg/kg/Tag-Studienarm bei 6 Patienten (15,0 %) und im PIAT + Placebo-Arm bei einem Patienten (1,7 %) auf. Eine Übersicht der Inzidenz der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, getrennt nach SOK und PT ist in Tabelle 4-91 dargestellt.

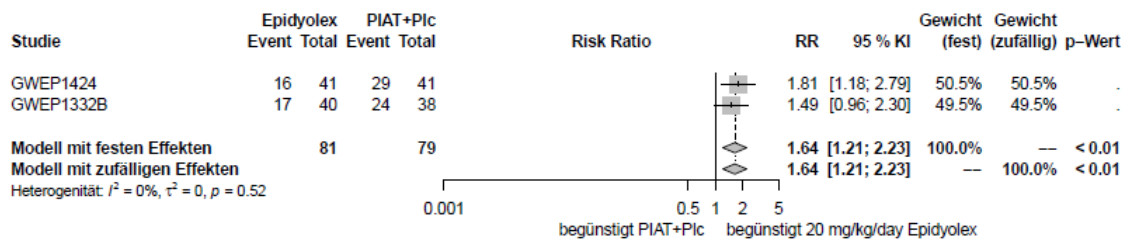
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde, sofern nicht anders angegeben, je Kategorie eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex® in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen PIAT + Placebo unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines Modells mit zufälligen Effekten gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 [48] durchgeführt. Für die Interpretation wurde das Modell mit festen Effekten herangezogen, da dieses Modell bei Vorliegen von zwei Studien zu bevorzugen ist [48].

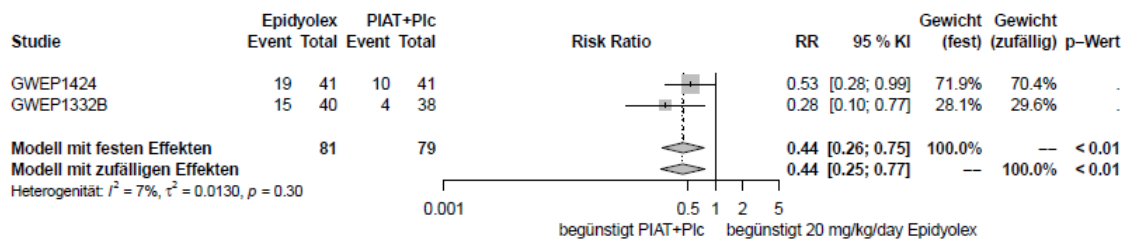
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten Jegliche TEAE



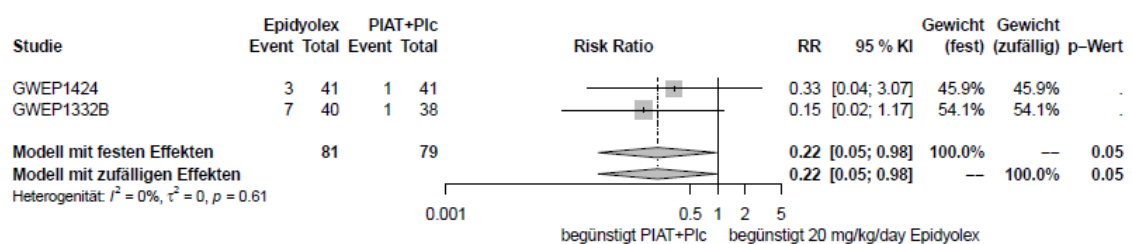
Milde TEAE



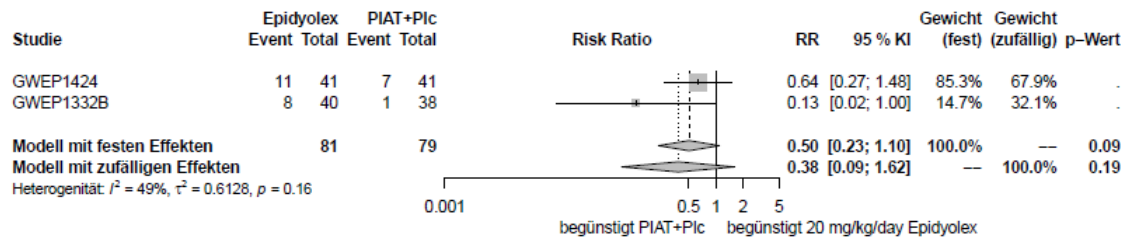
Moderate TEAE



Schwere TEAE



Schwerwiegende TEAE



jedliches TEAE, das zum Therapieabbruch fuehrte

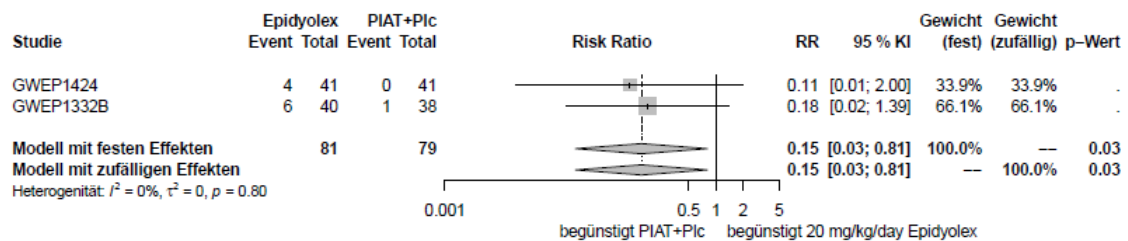
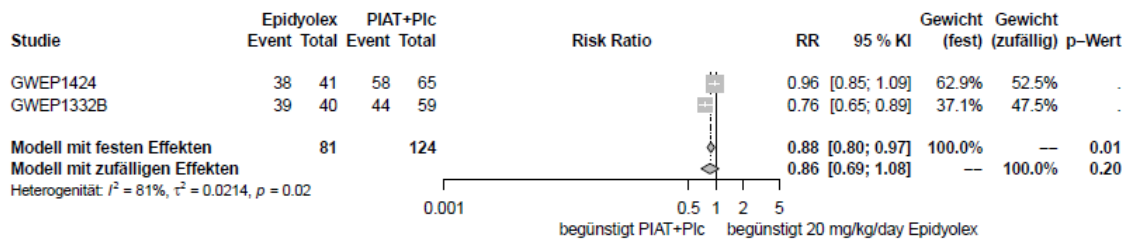


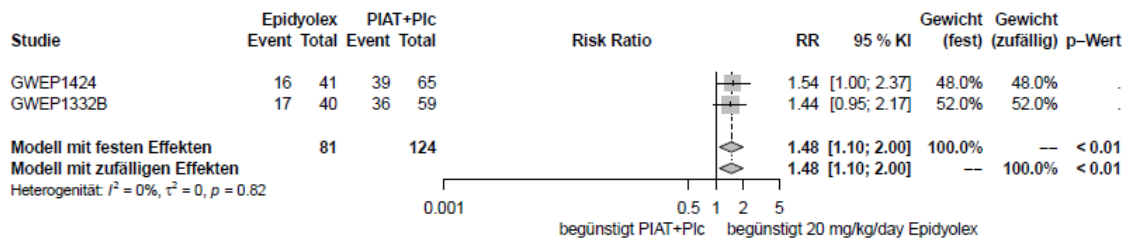
Abbildung 4-33: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE-Gesamtraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

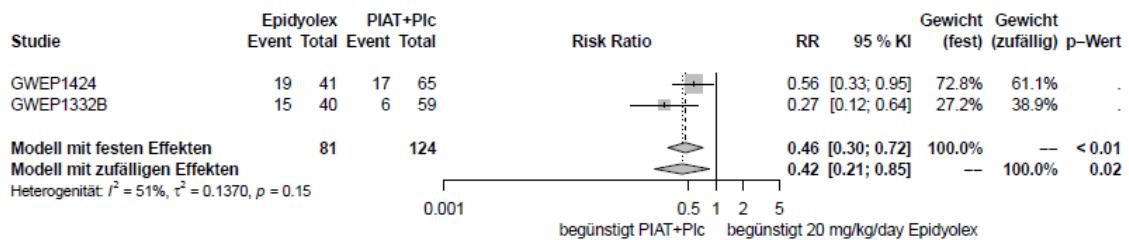
Jegliche TEAE



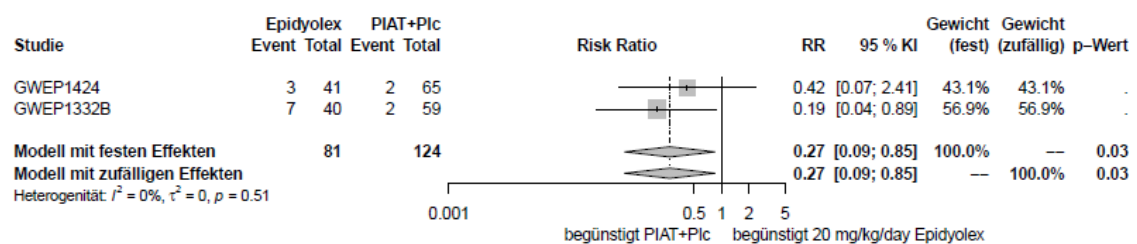
Milde TEAE



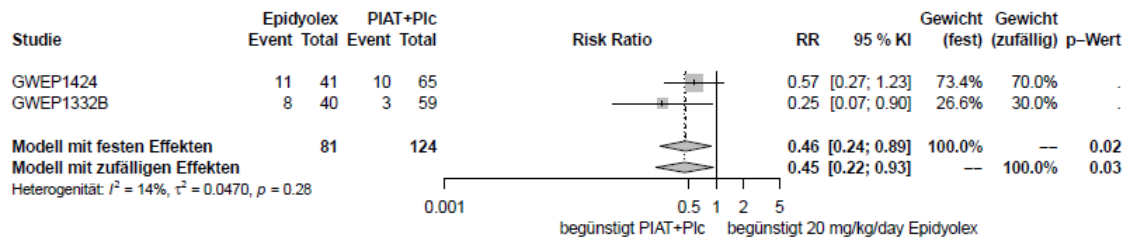
Moderate TEAE



Schwere TEAE



Schwerwiegende TEAE



Jegliches TEAE, das zum Therapieabbruch fuehrte

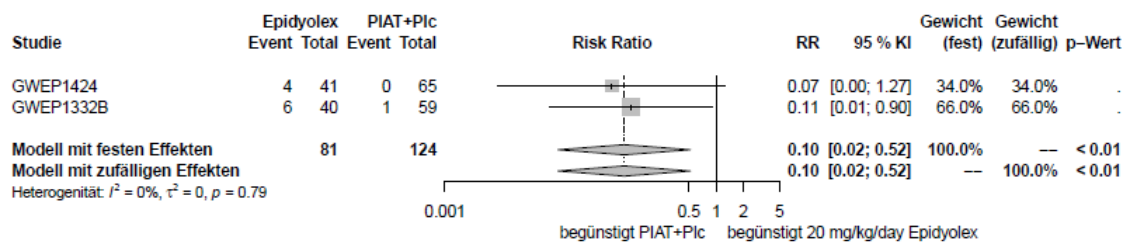
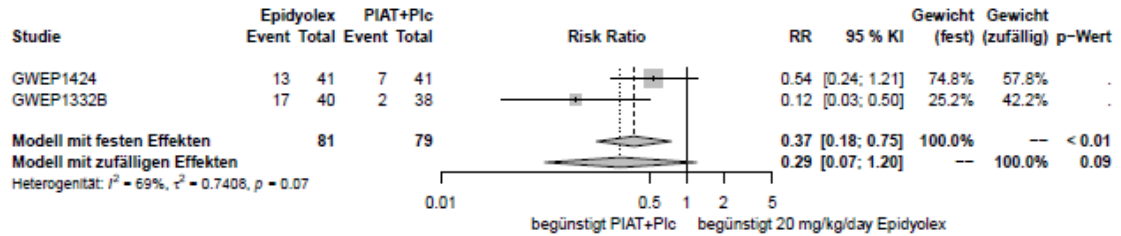


Abbildung 4-34: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE-Gesamtraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

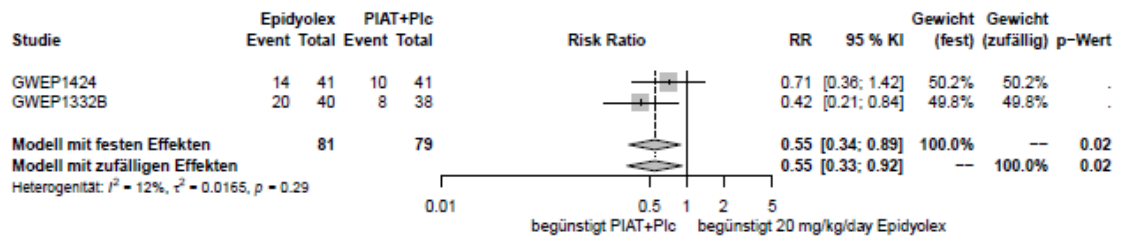
KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

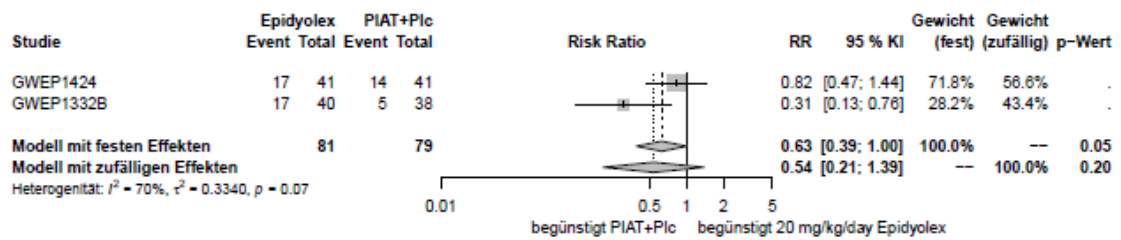
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen



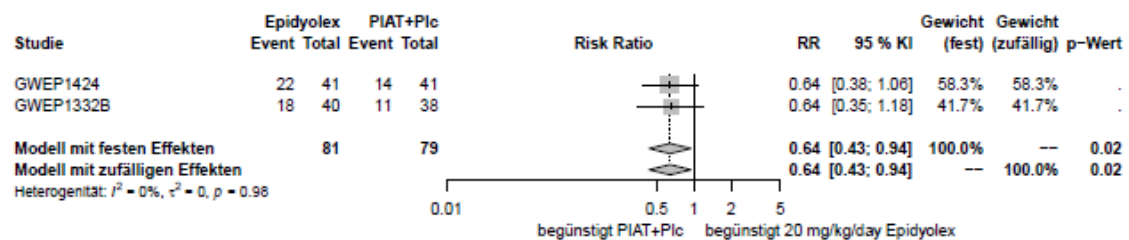
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



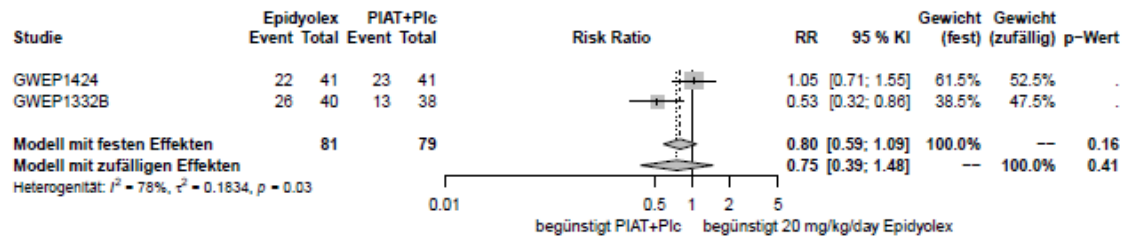
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort



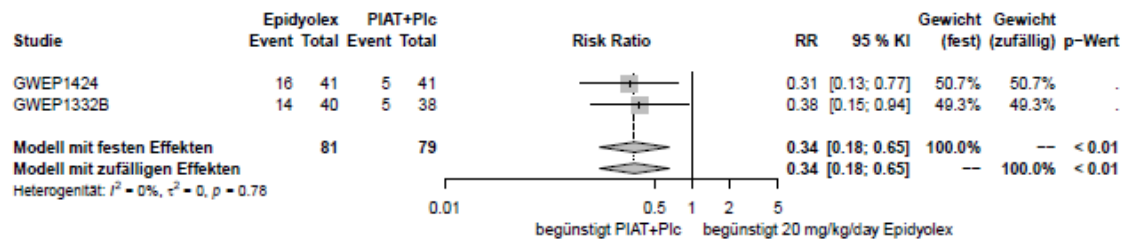
Infektionen und parasitäre Erkrankungen



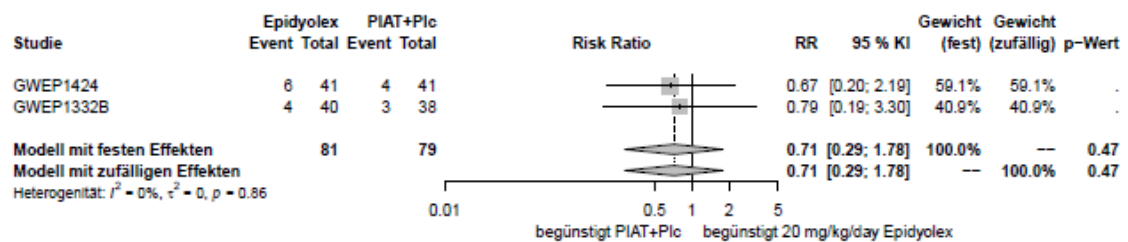
Erkrankungen des Nervensystems



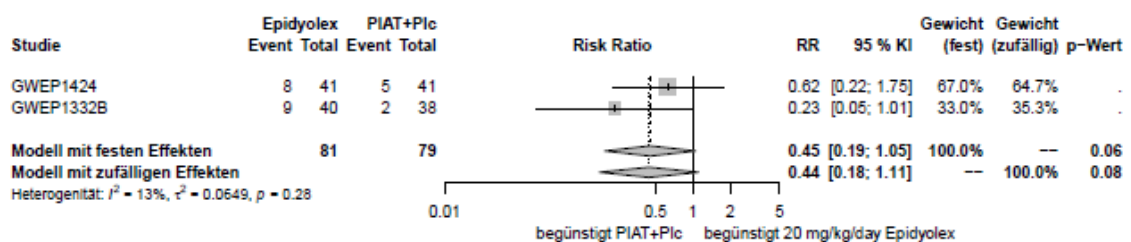
Untersuchungen



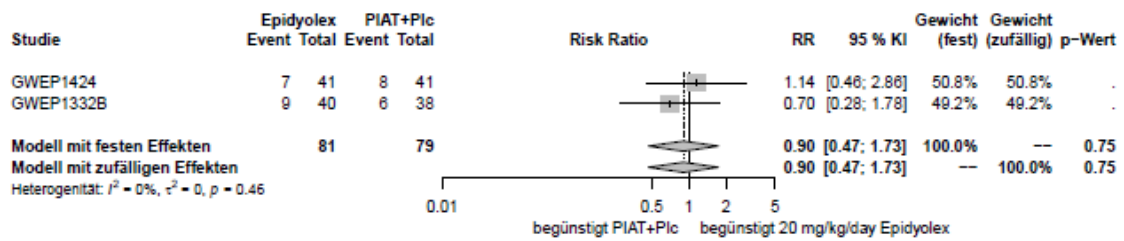
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen



Psychiatrische Erkrankungen



Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

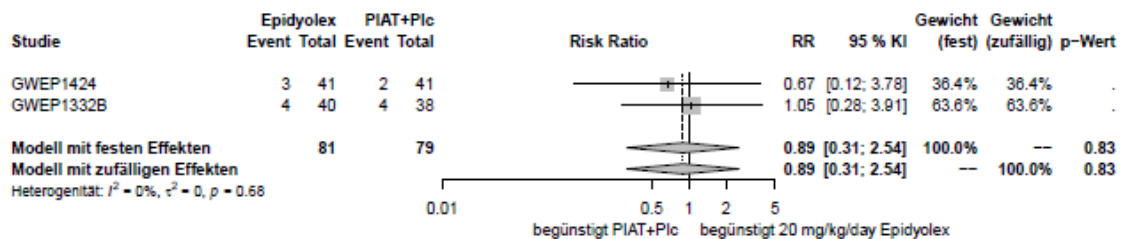
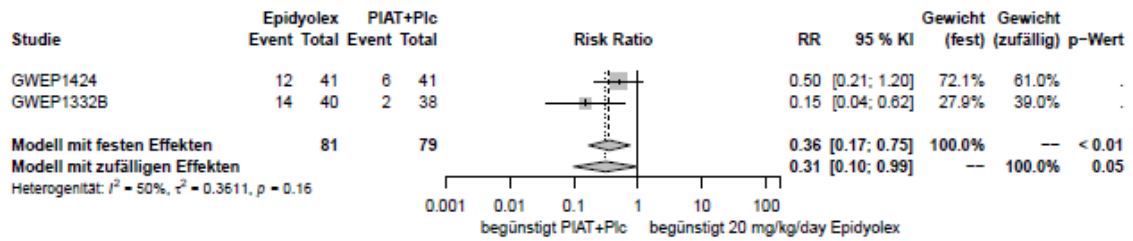


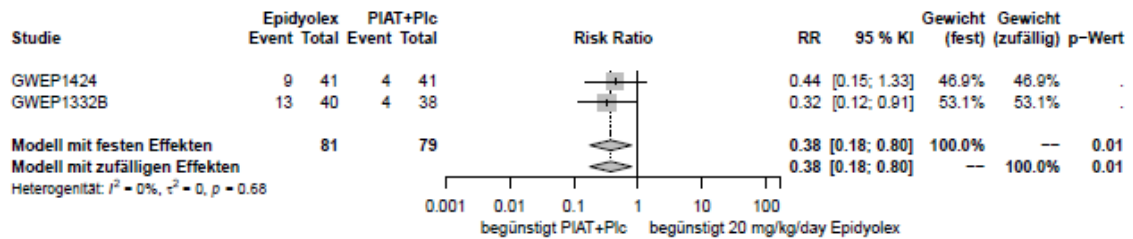
Abbildung 4-35: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment-emergent adverse event

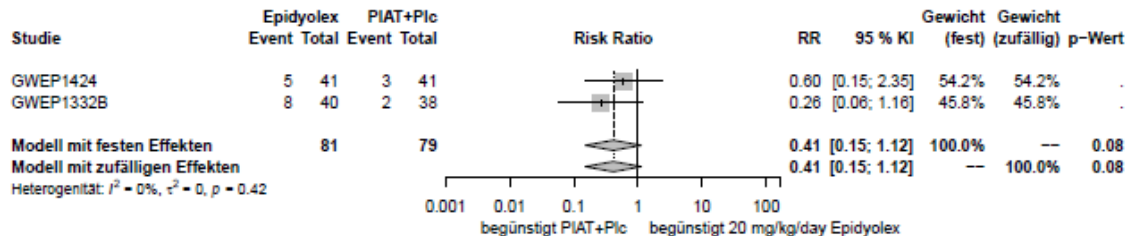
Appetit vermindert



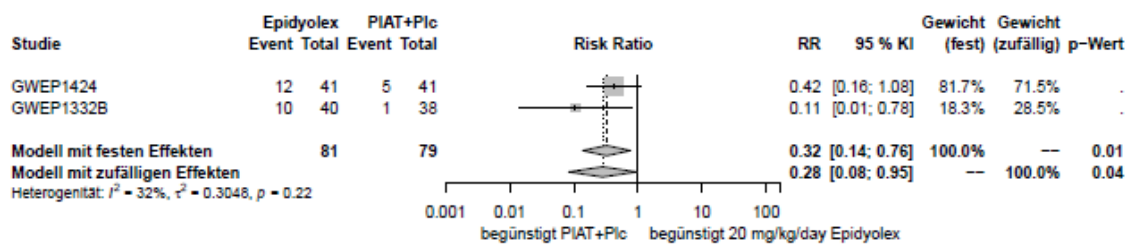
Diarrhoe



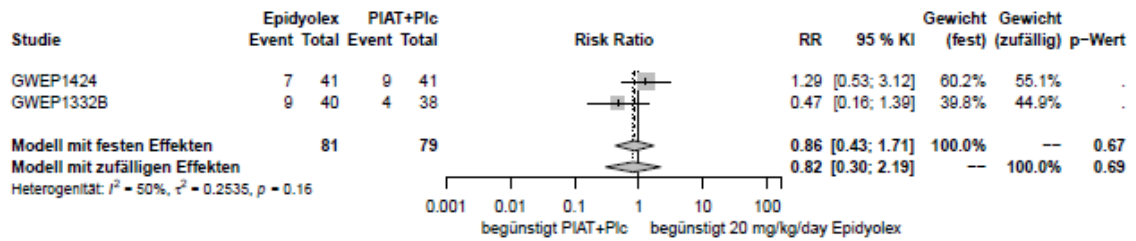
Erbrechen



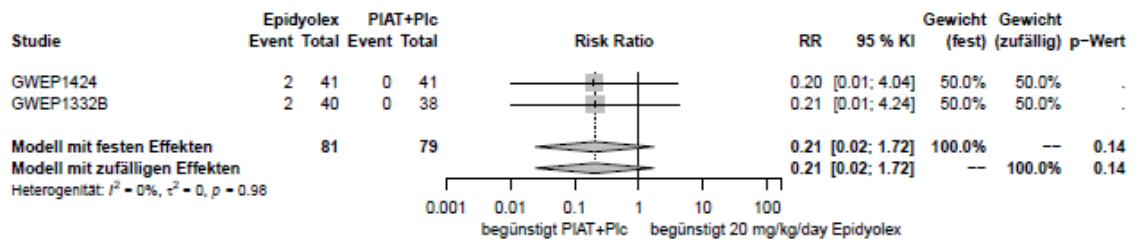
Ermuedung



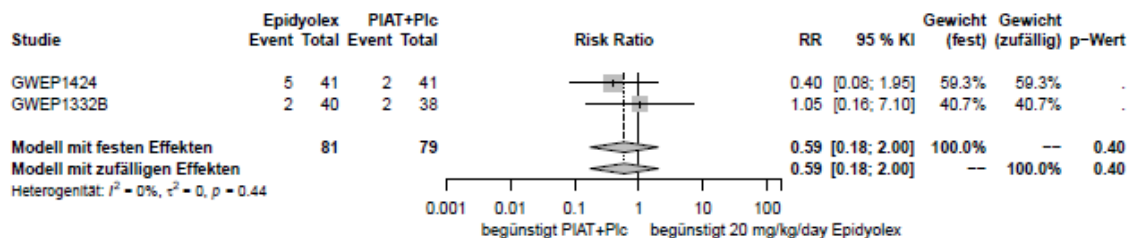
Fieber



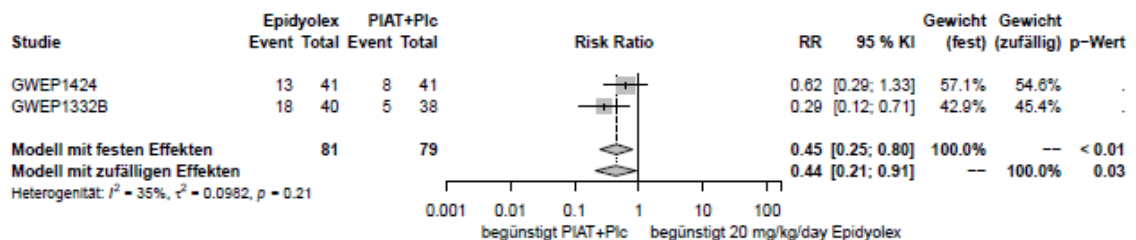
Pneumonie



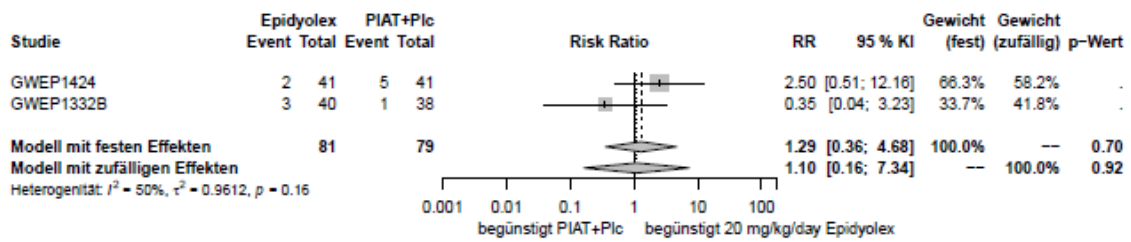
Nasopharyngitis



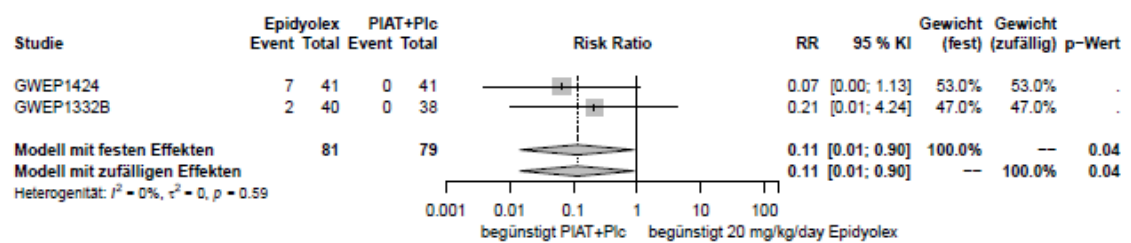
Somnolenz



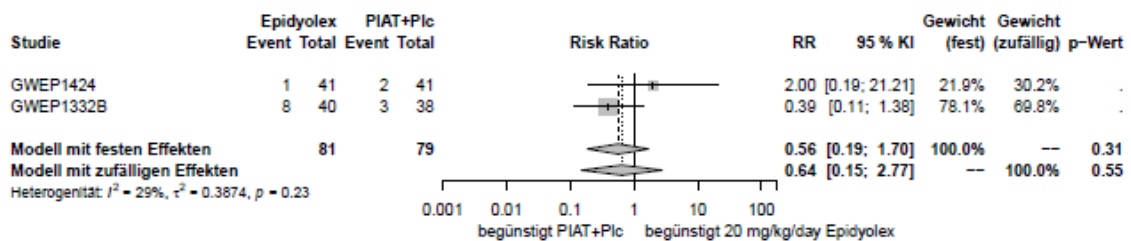
Status epilepticus



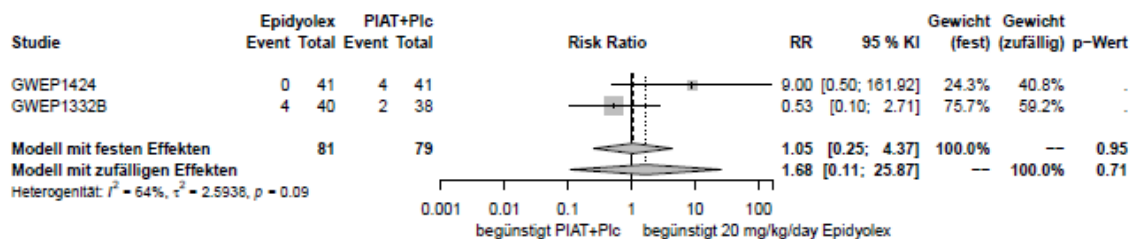
Aspartataminotransferase erhöht



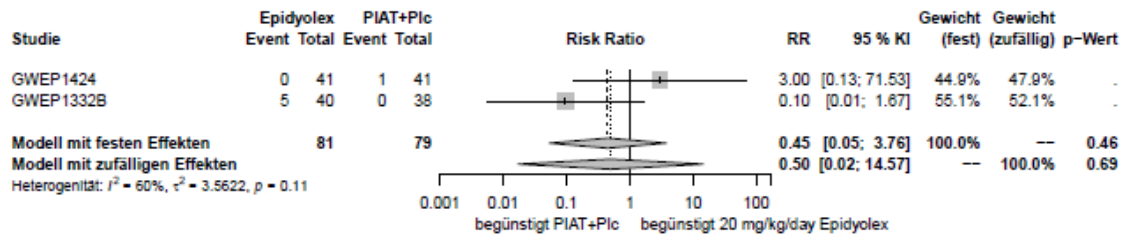
Lethargie



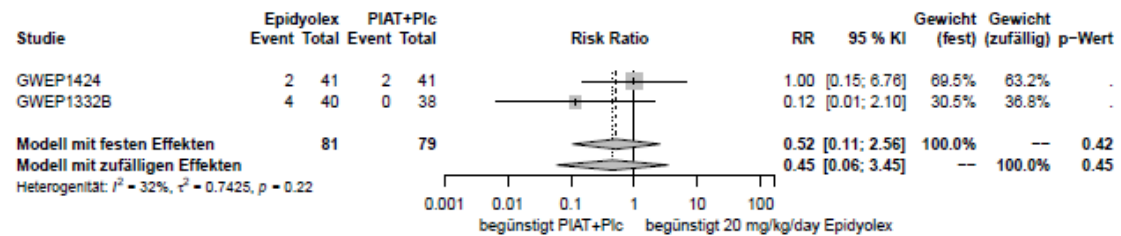
Konvulsion



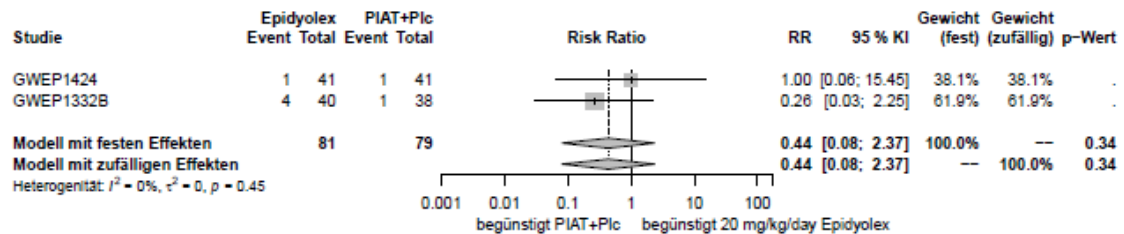
Gewicht erniedrigt



Reizbarkeit



Husten



Infektion der oberen Atemwege

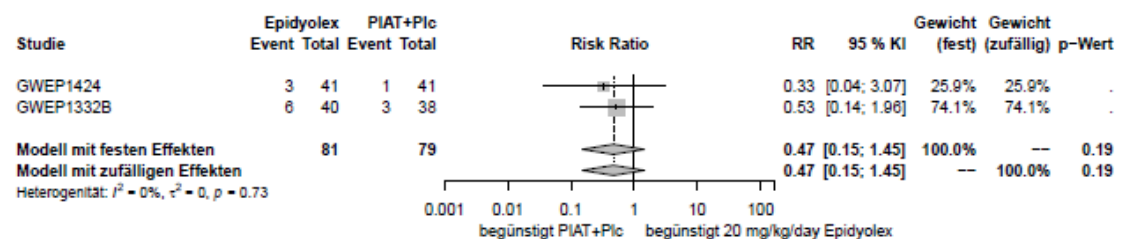
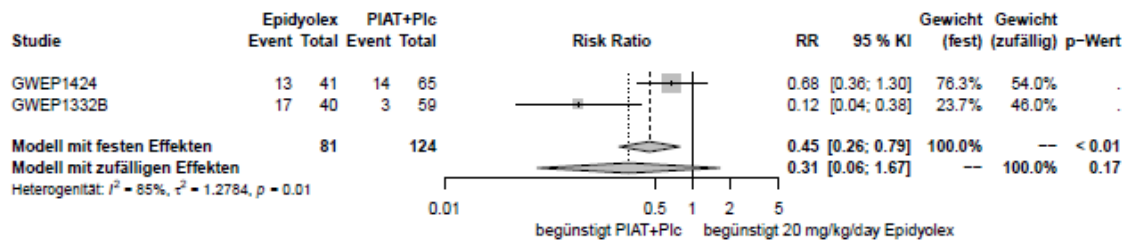


Abbildung 4-36: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer

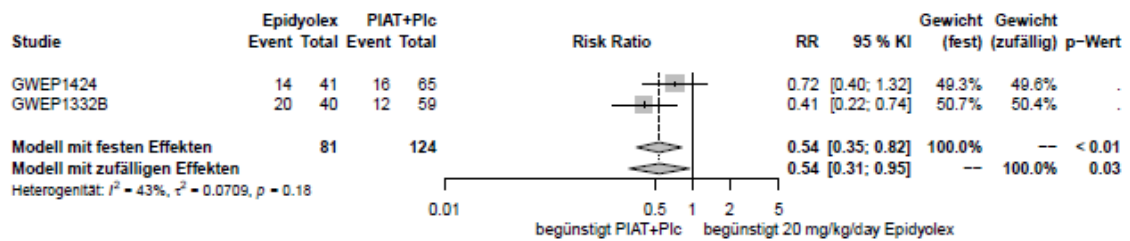
Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; PT= Preferred Term; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

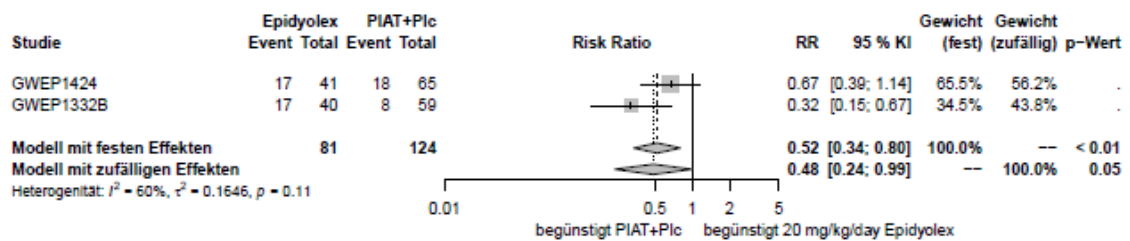
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen



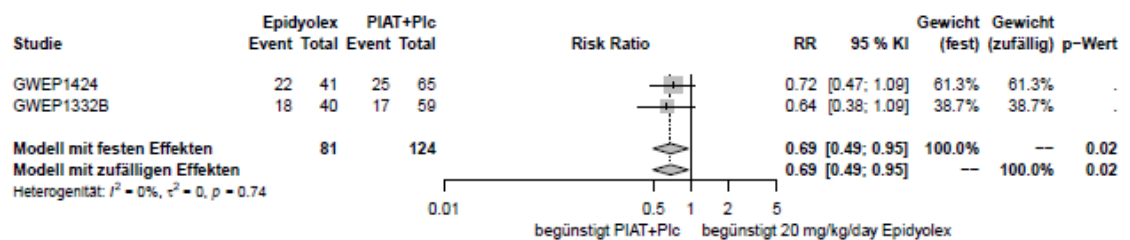
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



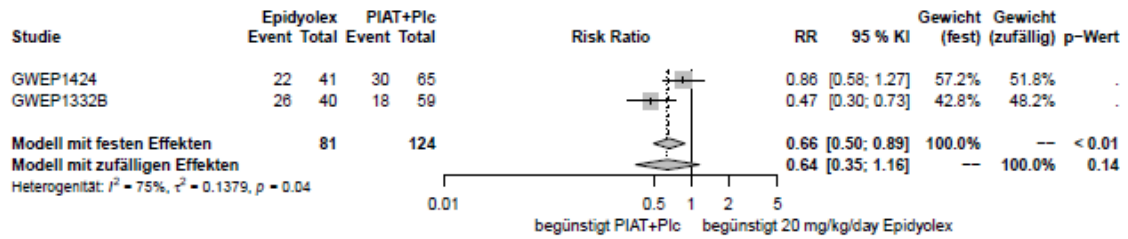
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort



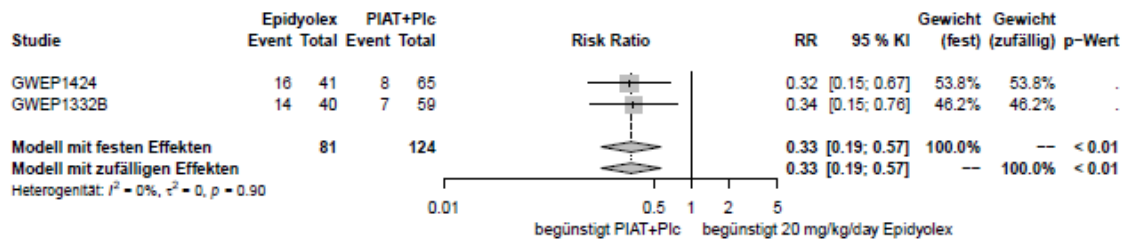
Infektionen und parasitäre Erkrankungen



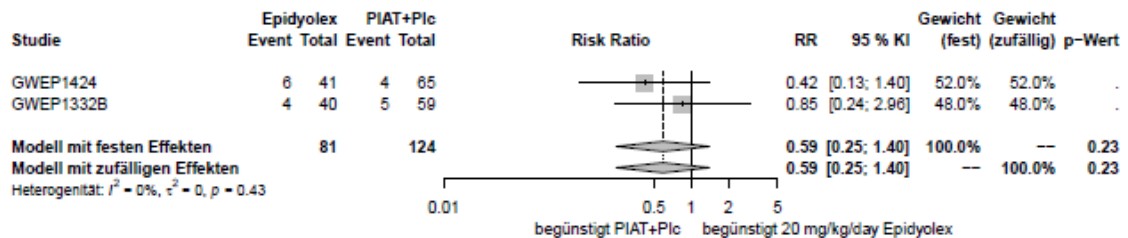
Erkrankungen des Nervensystems



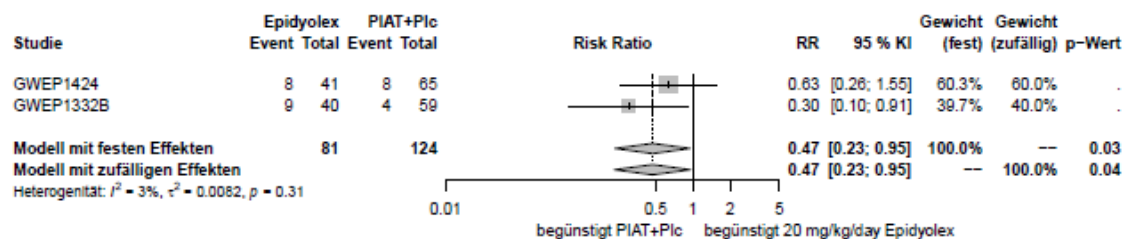
Untersuchungen



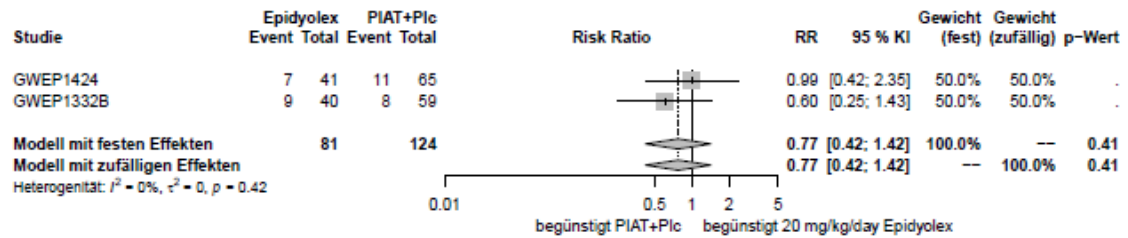
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen



Psychiatrische Erkrankungen



Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

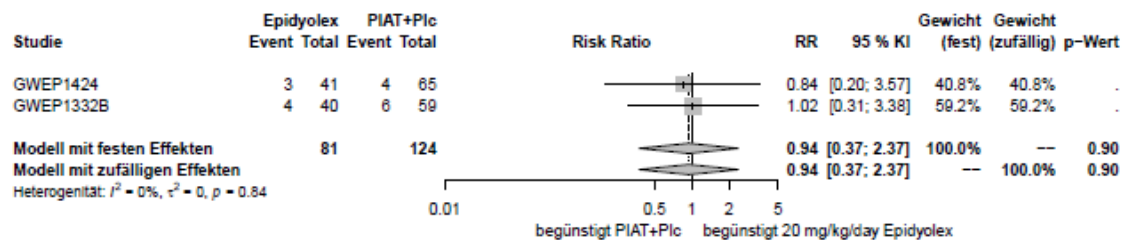
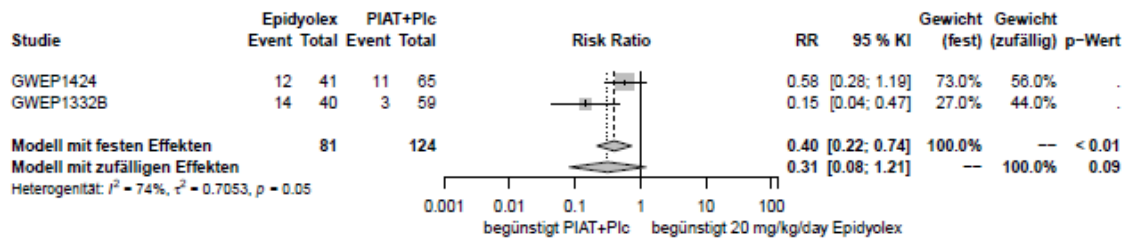


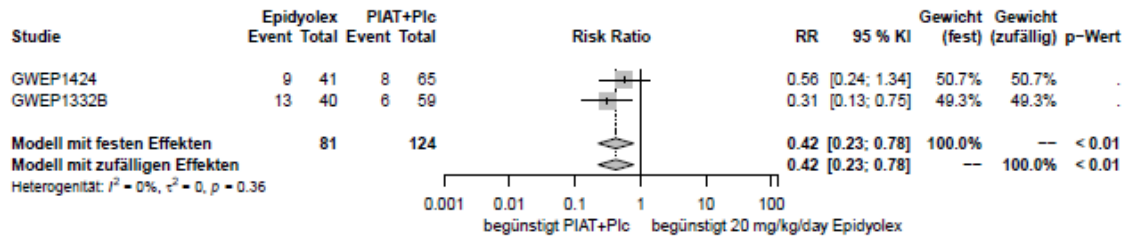
Abbildung 4-37: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

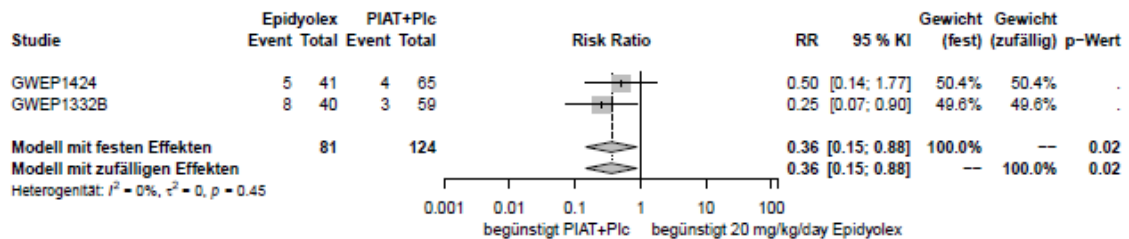
Appetit vermindert



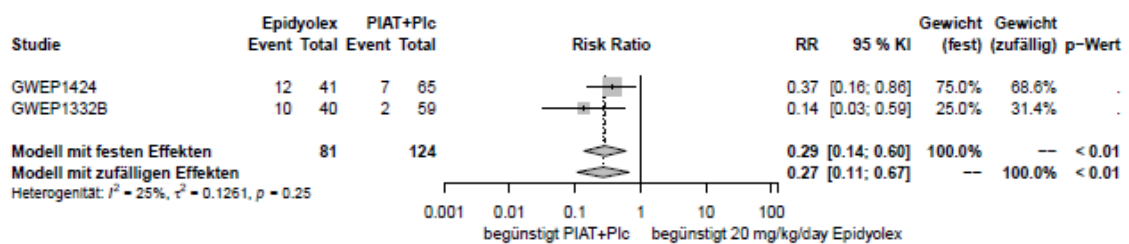
Diarrhoe



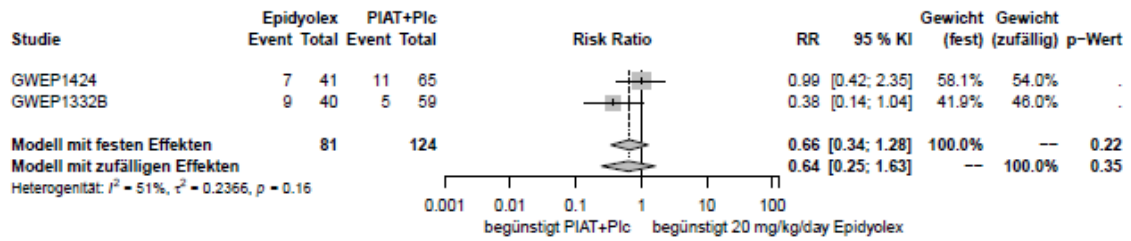
Erbrechen



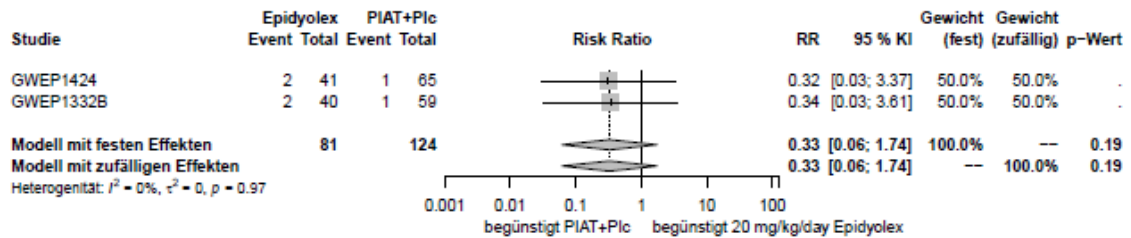
Ermuedung



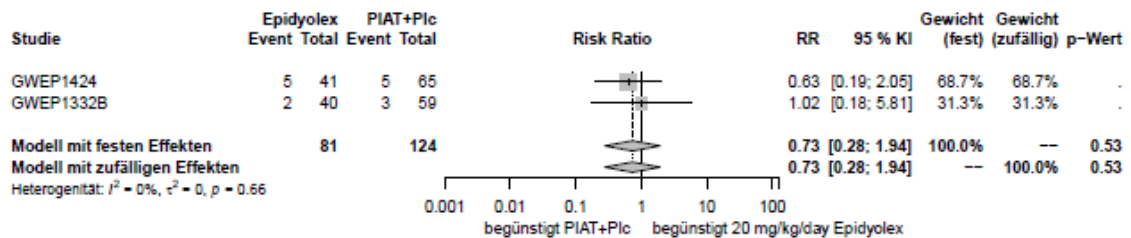
Fieber



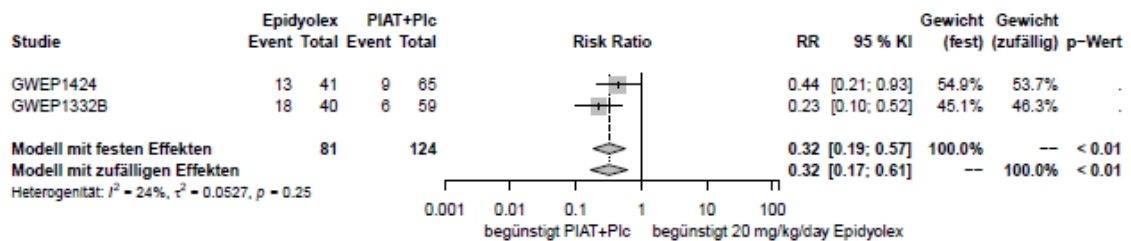
Pneumonie



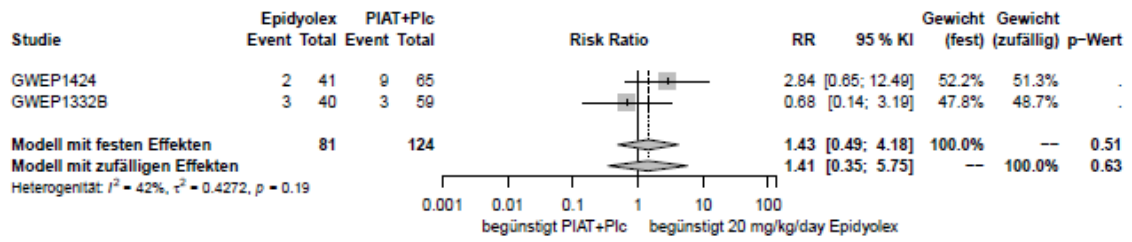
Nasopharyngitis



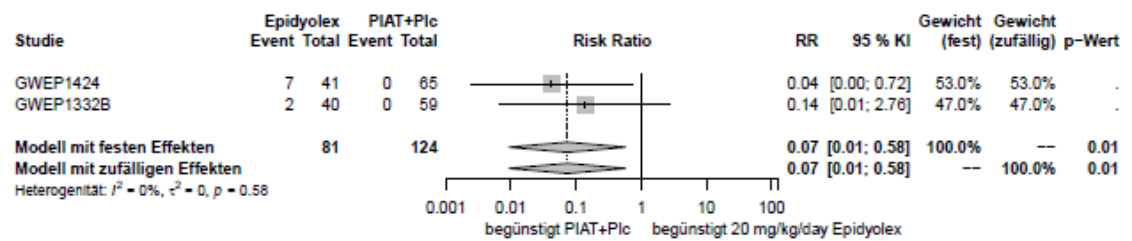
Somnolenz



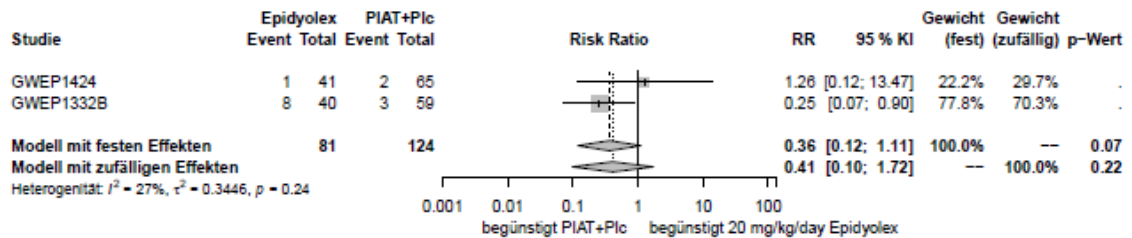
Status epilepticus



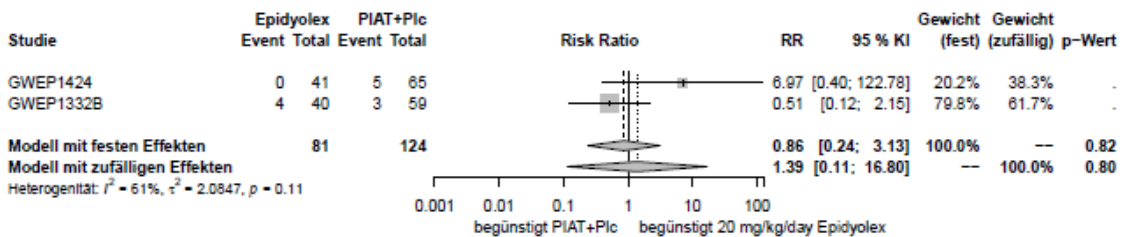
Aspartataminotransferase erhöht



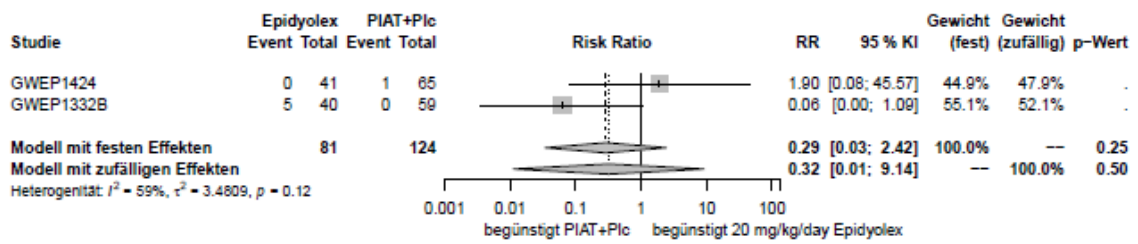
Lethargie



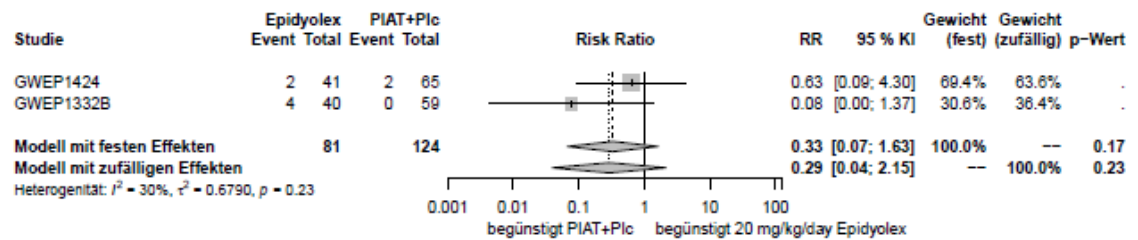
Konvulsion



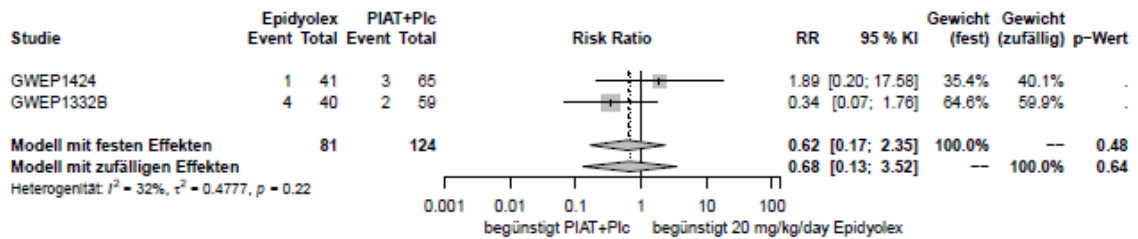
Gewicht erniedrigt



Reizbarkeit



Husten



Infektion der oberen Atemwege

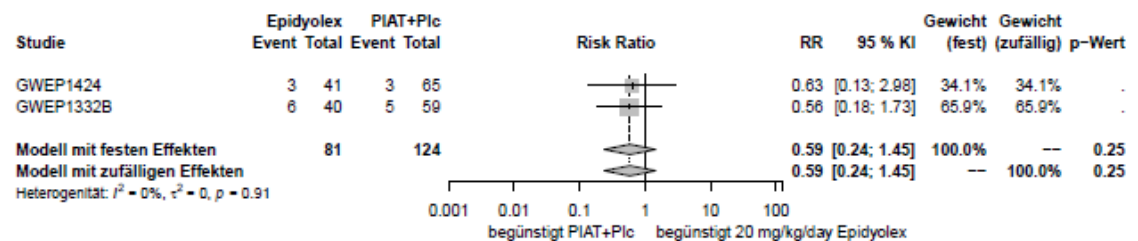


Abbildung 4-38: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für TEAE mit mind. 10 % Inzidenz in einer

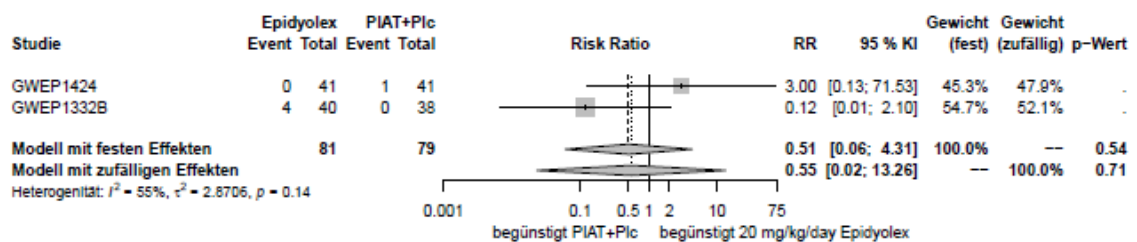
Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; PT= Preferred Term; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

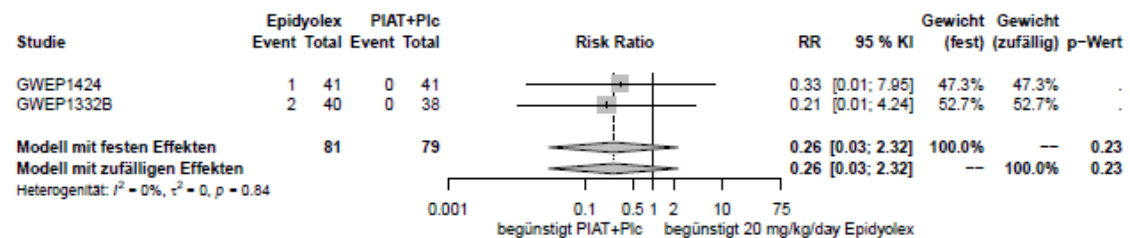
Schwere und schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Schwere TEAE

Erkrankungen des Nervensystems



Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Untersuchungen

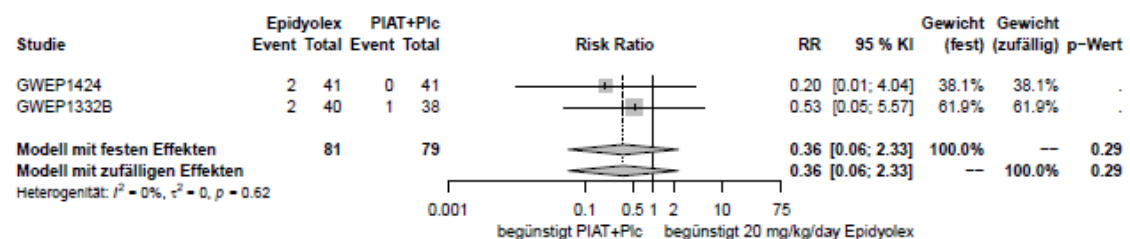


Abbildung 4-39: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwere TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment-emergent adverse event

Status epilepticus

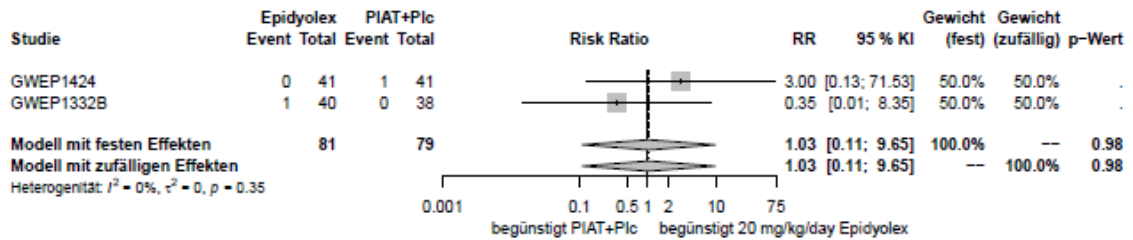
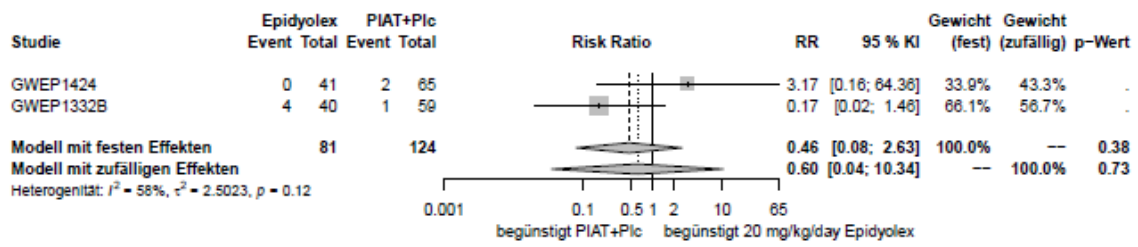


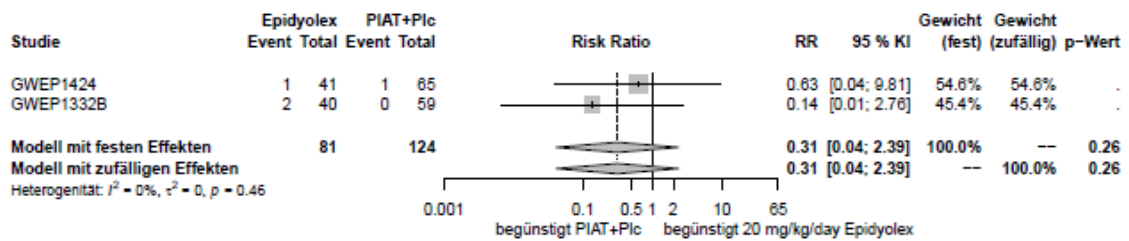
Abbildung 4-40: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwere TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; PT = Preferred Term; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

Erkrankungen des Nervensystems



Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Untersuchungen

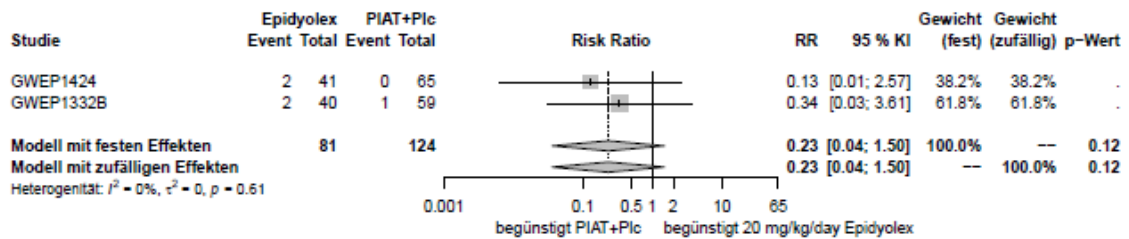


Abbildung 4-41: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwere TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment-emergent adverse event

Status epilepticus

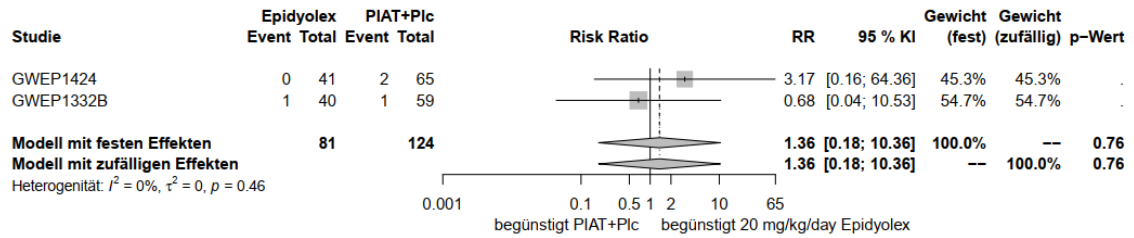
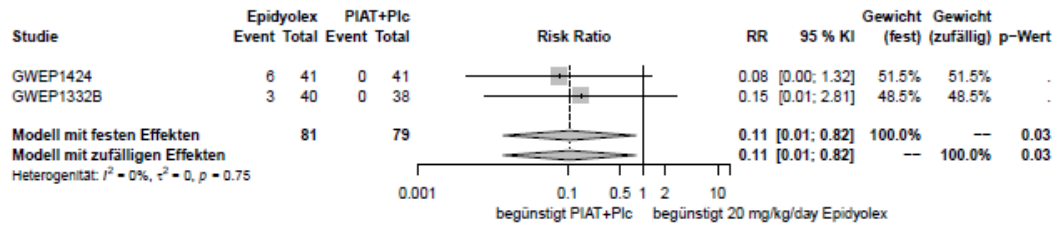


Abbildung 4-42: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwere TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

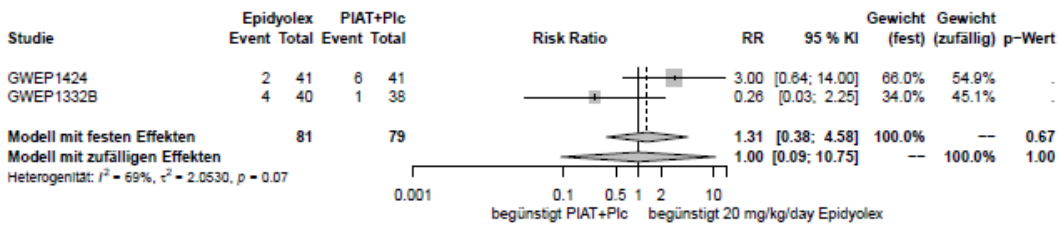
KI = Konfidenzintervall; PT = Preferred Term; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

Schwerwiegende TEAE

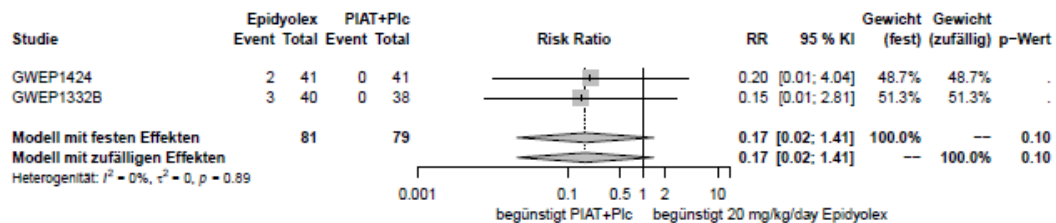
Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Erkrankungen des Nervensystems



Untersuchungen



Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

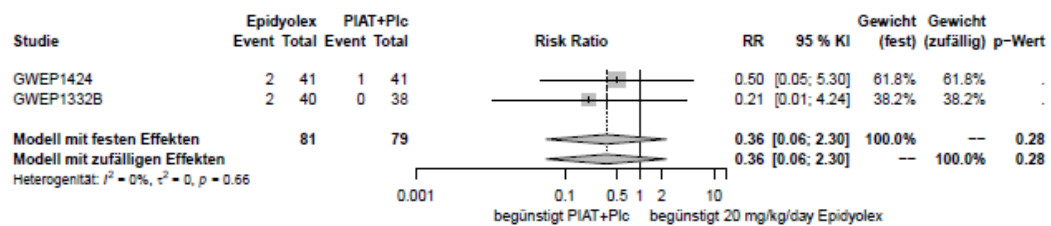
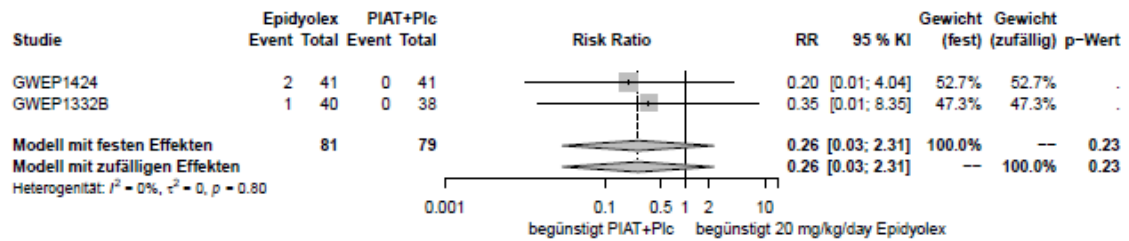


Abbildung 4-43: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in

einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment-emergent adverse event

Pneumonie



Status Epilepticus

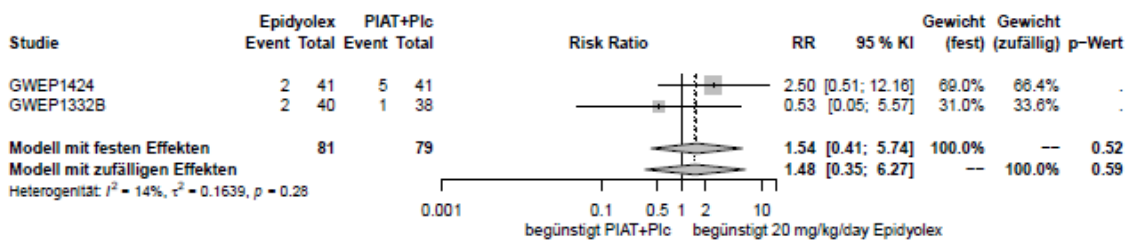
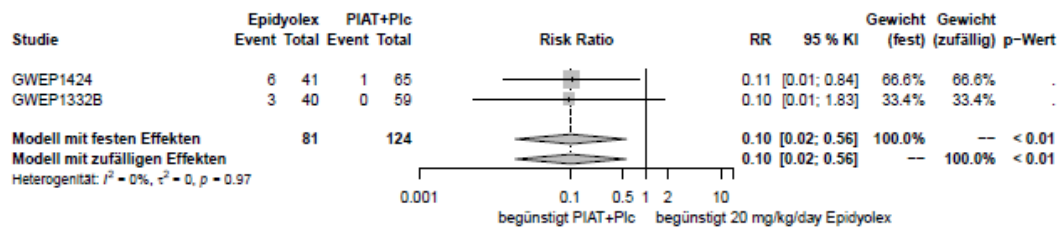


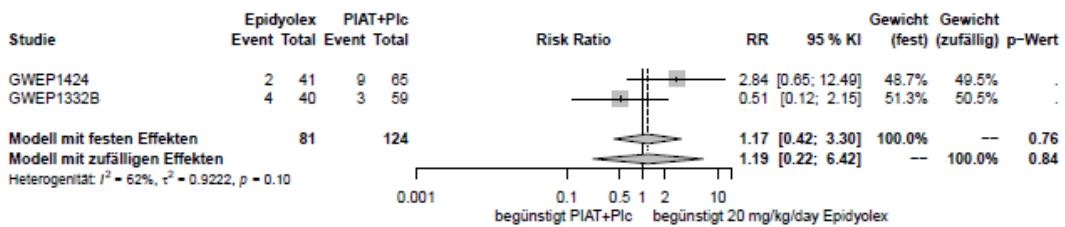
Abbildung 4-44: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; PT = Preferred Term; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

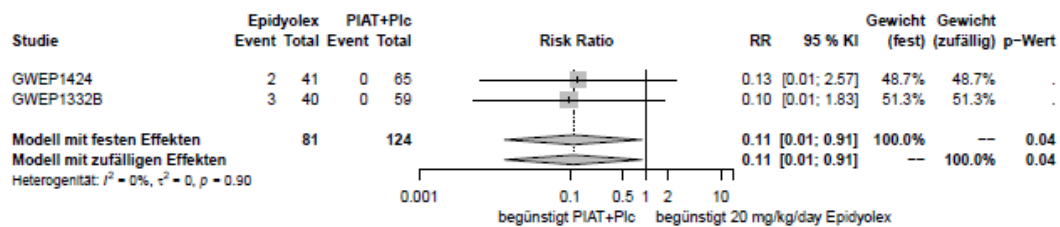
Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Erkrankungen des Nervensystems



Untersuchungen



Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

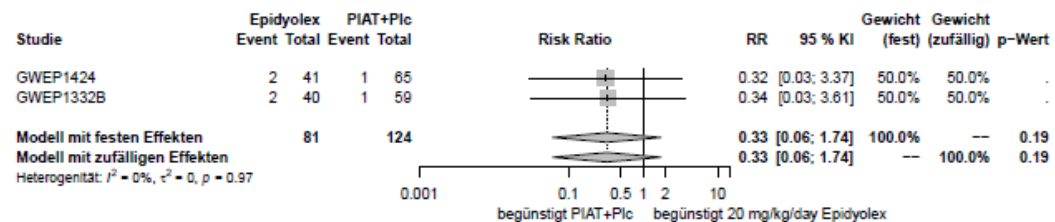
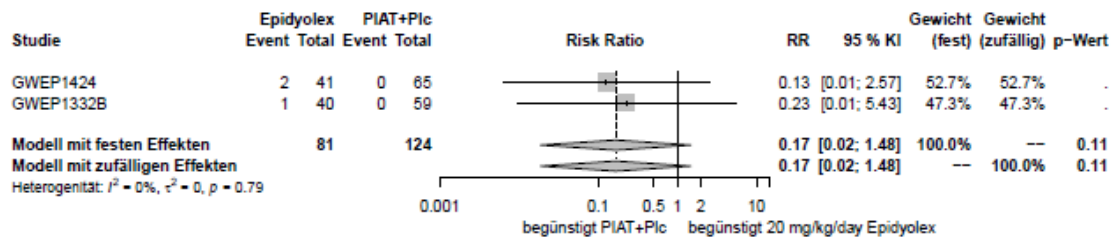


Abbildung 4-45: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach SOK, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; RR = Risk Ratio; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment-emergent adverse event

Pneumonie



Status Epilepticus

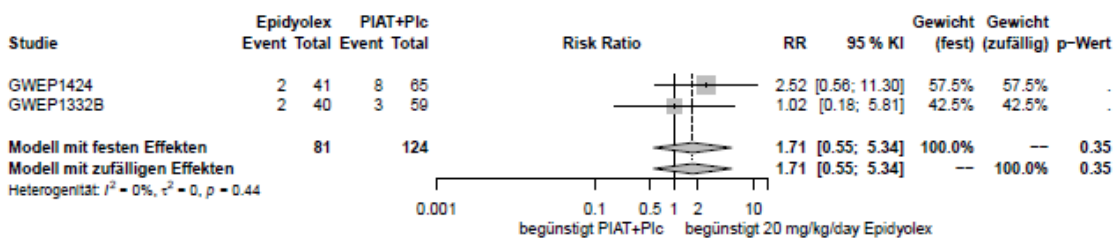


Abbildung 4-46: Ergebnisse der Meta-Analyse der Risk Ratios, Modell mit festen Effekten und Modell mit zufälligen Effekten für schwerwiegende TEAE mit mind. 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe, getrennt nach PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

KI = Konfidenzintervall; PT = Preferred Term; RR = Risk Ratio; TEAE = treatment-emergent adverse event

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analysen 20 mg/kg/Tag (In-Label Population)

Gesamtraten

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zu den Gesamtraten der TEAE in der In-Label Population für die 20 mg/kg/Tag Dosis sind zusammenfassend in Forest-Plots in Abbildung 4-31 dargestellt. Für jegliche TEAE sind basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse des RR keine signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex® vs. PIAT + Placebo festzustellen. Aufgrund bedeutender Heterogenität von $I^2 = 87\%$ und $p < 0,01$ ist die Meta-Analyse allerdings nicht interpretierbar. Alle weiteren in Abbildung 4-31 dargestellten Meta-Analysen zeigen keine bedeutende Heterogenität mit $I^2 \leq 49\%$ und $p > 0,05$.

Die Meta-Analysen zu den TEAE nach Schweregrad zeigen, dass in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe signifikant weniger milde TEAE zugunsten von Epidyolex®

(20 mg/kg/Tag) auftreten (RR = 1,64; 95 %-KI: [1,21; 2,23], $p < 0,01$), allerdings mehr moderate TEAE zuungunsten von Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo zu verzeichnen sind (RR = 0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,75]; $p < 0,01$). Für schwere TEAE zeigt sich in der Meta-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) und PIAT + Placebo mit RR = 0,22 (95 %-KI [0,05; 0,98], $p = 0,05$). Dies gilt auch für die schwerwiegenden TEAEs mit RR = 0,50 (95 %-KI: [0,23; 1,10], $p = 0,09$).

Therapieabbrüche aufgrund von TEAE traten in den beiden Studien in geringer Inzidenz auf, allerdings zeigt die Meta-Analyse der RR einen signifikanten Unterschied mit RR = 0,15 (95 %-KI: [0,03; 0,81], $p = 0,03$) zuungunsten von Epidyolex[®]. Im Rahmen der beiden Studien traten keine Todesfälle auf. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse wurden bei keinem Patienten in der Studie GWEP1332B gemeldet, sodass auf eine Meta-Analyse verzichtet wurde.

TEAE nach SOK und PT

In der Meta-Analyse für TEAE nach SOK, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der In-Label Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex[®] bei den TEAE in der SOK „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ (RR = 0,37; 95 %-KI: [0,18; 0,75], $p < 0,01$), „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (RR = 0,55; 95 %-KI: [0,34; 0,89], $p = 0,02$), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR = 0,64; 95 % KI: [0,43; 0,94], $p = 0,02$) und der SOK „Untersuchungen“ (RR = 0,34; 95 % KI: [0,18; 0,65], $p < 0,01$), jeweils basierend auf dem Modell mit festen Effekten (siehe Abbildung 4-35).

Für TEAE in den SOK „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Heterogenität ist als nicht bedeutsam einzustufen, außer in der Meta-Analyse der TEAE nach SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ ($I^2 = 78\%$, $p = 0,03$) (siehe Abbildung 4-35).

In der Meta-Analyse für TEAE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der In-label Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex[®] bei den TEAE „Appetit vermindert“ (RR = 0,36; 95 %-KI: [0,17; 0,75], $p < 0,01$), „Diarrhö“ (RR = 0,38; 95 %-KI: [0,18; 0,80], $p = 0,01$), „Ermüdung“ (RR = 0,32; 95 %-KI: [0,14; 0,76], $p = 0,01$), „Somnolenz“ (RR = 0,45; 95 %-KI: [0,25; 0,80], $p < 0,01$), sowie „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (RR = 0,11; 95 %-KI: [0,01; 0,90] $p = 0,04$) jeweils basierend auf dem Modell mit festen Effekten. Ansonsten bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor (jeweils $I^2 \leq 50\%$ und $p > 0,05$) außer für das PT „Gewicht erniedrigt“ ($I^2 = 60\%$, $p = 0,11$) und für das PT „Konvulsion“ ($I^2 = 64\%$, $p = 0,09$) (siehe Abbildung 4-36).

Schwere und schwerwiegende TEAE nach SOK und PT

In der Meta-Analyse für schwere TEAE nach SOK und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der In-Label Population keine signifikanten Unterschiede in der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und der SOK „Untersuchungen“ und den PT „Status epilepticus“. Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor (p jeweils $> 0,05$) (siehe Abbildung 4-38 und Abbildung 4-39).

Für die PT „Somnolenz“ und „Lethargie“ wurden in der Studie GWEP1424 keine Ereignisse berichtet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte (siehe Abbildung 4-39).

In der Meta-Analyse für schwerwiegende TEAE nach SOK, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der In-Label Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex[®] bei den schwerwiegenden TEAE in der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR = 0,11; 95 %-KI: [0,01; 0,82], $p = 0,03$). Für SUE in den SOK „Erkrankungen des Nervensystems“, „Untersuchungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Heterogenität ist jeweils als nicht bedeutsam einzustufen, außer in der Meta-Analyse der schwerwiegenden TEAE nach SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ ($I^2 = 69\%$, $p = 0,07$).

In der Meta-Analyse für schwerwiegende TEAE nach PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der In-Label Population keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die PT „Pneumonie“ und „Status epilepticus“. Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor (p jeweils $> 0,05$). Für den PT „Somnolenz“ wurden in der Studie GWEP1424 keine Ereignisse berichtet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte (siehe Abbildung 4-44).

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOK und PT

Für TEAE, die zum Therapieabbruch führten, wurden keine Metaanalysen berechnet, da die Darstellung rein deskriptiv erfolgt.

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analysen 20 mg/kg/Tag (ASM-Population)***Gesamtraten***

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zu den Gesamtraten der TEAE für die 20 mg/kg/Tag Dosis sind zusammenfassend in Forest-Plots in Abbildung 4-32 dargestellt. Für Jegliche TEAE ist basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse des RR ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo. Aufgrund bedeutender Heterogenität von $I^2 = 81\%$ und $p = 0,02$ ist das Ergebnis allerdings nicht interpretierbar. Alle weiteren in

Abbildung 4-32 dargestellten Meta-Analysen zeigen keine bedeutende Heterogenität mit $I^2 \leq 51\%$ und $p > 0,15$.

Die Meta-Analysen zu den TEAE nach Schweregrad zeigen, dass in der Epidyolex® (20 mg/kg/Tag)-Gruppe signifikant weniger milde TEAE im Vergleich zu PIAT + Placebo auftreten (RR = 1,48; 95 %-KI: [1,10; 2,00], $p < 0,01$), allerdings mehr moderate TEAE zuungunsten von Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo zu verzeichnen sind (RR = 0,46; 95 %-KI: [0,30; 0,72]; $p < 0,01$). Für schwere TEAE zeigt sich in der Meta-Analyse ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex® (20 mg/kg/Tag) und PIAT + Placebo mit RR = 0,27; 95 %-KI [0,09; 0,85], $p = 0,03$. Dies gilt auch für die schwerwiegenden TEAEs mit RR = 0,46; 95 %-KI: [0,24; 0,89], $p = 0,02$.

Therapieabbrüche aufgrund von TEAE traten in den beiden Studien in geringer Inzidenz auf, allerdings zeigt die Meta-Analyse der RR einen signifikanten Unterschied mit RR = 0,10 (95 %-KI: [0,02; 0,52], $p < 0,01$) zuungunsten von Epidyolex®. Im Rahmen der beiden Studien traten keine Todesfälle auf. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse bei keinem Patienten in der Studie GWEP1332B gemeldet, sodass auf eine Meta-Analyse verzichtet wurde.

TEAE nach SOK und PT

In der Meta-Analyse für TEAE nach SOK, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der ASM-Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex® bei den UE in der SOK „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ (RR = 0,45; 95 %-KI: [0,26; 0,79], $p < 0,01$), „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (RR = 0,54; 95 %-KI: [0,35; 0,82], $p < 0,01$), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (RR = 0,52; 95 %-KI: [0,34; 0,80], $p < 0,01$), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR = 0,69; 95 %-KI: [0,49; 0,95], $p = 0,02$), „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR = 0,66; 95 %-KI: [0,50; 0,89], $p < 0,01$), „Untersuchungen“ (RR = 0,33; 95 %-KI: [0,19; 0,57], $p < 0,01$) und der SOK Psychiatrische Erkrankungen“ (RR = 0,47; 95 %-KI: [0,23; 0,95], $p = 0,03$), jeweils basierend auf dem Modell mit festen Effekten (siehe Abbildung 4-37).

Für TEAE in den SOK, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes“ bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Heterogenität ist als nicht bedeutsam einzustufen, außer in der Meta-Analyse der TEAE nach SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ ($I^2 = 75\%$, $p = 0,04$) (siehe Abbildung 4-37).

In der Meta-Analyse für TEAE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der In-Label Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex® bei den TEAE „Appetit vermindert“ (RR = 0,40; 95 %-KI: [0,22; 0,74], $p < 0,01$), „Diarrhö“ (RR = 0,42; 95 %-KI: [0,23; 0,78], $p < 0,01$), „Erbrechen“ (RR = 0,36; 95 %-KI: [0,15; 0,88], $p = 0,02$), „Ermüdung“ (RR = 0,29; 95 %-KI: [0,14; 0,60], $p < 0,01$), „Somnolenz“ (RR = 0,32; 95 %-KI: [0,19; 0,57], $p < 0,01$), sowie „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (RR = 0,07; 95 %-KI: [0,01; 0,58] $p = 0,01$) jeweils

basierend auf dem Modell mit festen Effekten. Ansonsten bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor (jeweils $I^2 \leq 42\%$, $p > 0,05$) mit Ausnahme der Analyse zu den PT „Appetit vermindert“ ($I^2 = 74\%$, $p = 0,05$), „Fieber“ ($I^2 = 51\%$, $p = 0,16$), „Konvulsion“ ($I^2 = 61\%$, $p = 0,11$) und „Gewicht erniedrigt“ ($I^2 = 59\%$, $p = 0,12$) (siehe Abbildung 4-38).

Schwere und schwerwiegende TEAE nach SOK und PT ($\geq 5\%$ in einer Behandlungsgruppe)

In der Meta-Analyse für schwere TEAE nach SOK und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der ASM-Population keine signifikanten Unterschiede in der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und der SOK „Untersuchungen“ und den PT „Status epilepticus“. Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor (jeweils $I^2 \leq 58\%$ und $p > 0,05$) (siehe Abbildung 4-41 und Abbildung 4-42).

Für die PT „Somnolenz“ und „Lethargie“ wurden in der Studie GWEP1424 keine Ereignisse berichtet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte (siehe Abbildung 4-42).

In der Meta-Analyse für schwerwiegende TEAE nach SOK, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der ASM-Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex® bei den schwerwiegenden TEAE in der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR = 0,10; 95 %-KI: [0,02; 0,56], $p < 0,01$) und der SOK „Untersuchungen“ (RR = 0,11; 95 %-KI: [0,01; 0,91], $p = 0,04$). Für SUE in den SOK „Erkrankungen des Nervensystems“, und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Heterogenität ist jeweils als nicht bedeutsam einzustufen, außer in der Meta-Analyse der schwerwiegenden TEAE nach SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ ($I^2 = 62\%$, $p = 0,10$), siehe Abbildung 4-45).

In der Meta-Analyse für schwerwiegende TEAE nach PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der in-Label Population keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die PT „Pneumonie“ und „Status epilepticus“. Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor (jeweils $I^2 = 0\%$ und $p > 0,05$). Für den PT „Somnolenz“ wurden in der Studie GWEP1424 keine Ereignisse berichtet, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte (siehe Abbildung 4-46).

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT

Für TEAE, die zum Therapieabbruch führten, wurden keine Metaanalysen berechnet, da die Darstellung rein deskriptiv erfolgt.

Fazit

Insgesamt treten unter Behandlung mit Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo dosisabhängig handhabbare Nebenwirkungen auf, die in der überwiegenden Anzahl einen milden oder moderaten Schweregrad zeigen. Die dosisabhängigen, auftretenden unerwünschten Ereignisse sind in der Fachinformation als solche ausgewiesen [15]. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils wird die 10 mg/kg/Tag-Dosis von der EMA als Erhaltungsdosis empfohlen [15, 26]. Zudem sind entsprechend Vorsichtsmaßnahmen zur regelmäßigen Überwachung und der Behandlung hinsichtlich der möglicherweise auftretenden dosisbezogenen Erhöhung der Transaminasen in der Fachinformation angegeben, sodass diese adäquat adressiert sind [15].

Dosisabhängig treten in der In-Label Population mit Epidyolex[®] signifikant häufiger TEAE unter den PT „Somnolenz“, „Ermüdung“, „Appetit vermindert“, „Diarrhö“ und „Aspartataminotransferase erhöht“ auf. Die meisten dieser TEAE sind von mildem oder moderatem Schweregrad.

Bei Betrachtung der ASM-Population ergibt sich ein ähnliches Bild, wobei „Somnolenz“ im Epidyolex[®]-Arm dosisabhängig ebenfalls häufig auftritt, aber diese TEAE zumeist mild oder moderaten Schweregrades waren. Das Auftreten von Somnolenz könnte mit der gleichzeitigen Einnahme von Clobazam (ein Benzodiazepin) und Epidyolex[®] zusammenhängen [79]. Unter Clobazam sind häufig berichtete Nebenwirkungen eine Sedierung, die zu Müdigkeit und Schläfrigkeit führt, sowie Somnolenz [108, 109]. Eine Dosisreduktion von Clobazam wird bei Auftreten dieser Nebenwirkungen unter Zusatztherapie mit Epidyolex[®] (Cannabidiol) in Kombination mit Clobazam gemäß Fachinformation empfohlen [109].

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – In-Label und ASM-Population

Endpunkt Studie	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vor- herige ASM	ASM total	SCN1A
Gesamtüberleben												
GWEP1424	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GWEP1332B	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Gesamt-Krampfanfälle												
GWEP1424	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
GWEP1332B	o	o	o	o	o	n.d.	n.d.	o	o	o	n.d.	o
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle												
GWEP1424	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
GWEP1332B	o	o	o	o	o	n.d.	n.d.	o	o	o	n.d.	o
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle												
GWEP1424	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
GWEP1332B	o	o	o	o	o	n.d.	n.d.	o	o	o	n.d.	o
Epileptische Krampfanfälle: Konsekutive Tage ohne jegliche Krampfanfälle												
GWEP1424	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
GWEP1332B	o	o	o	o	o	n.d.	n.d.	o	o	o	n.d.	o
Epileptische Krampfanfälle: Status epilepticus												
GWEP1424	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GWEP1332B	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung												
GWEP1424	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	n.d.
GWEP1332B	o	o	o	o	o	n.d.	n.d.	o	o	o	n.d.	o

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

Endpunkt Studie	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vor- herige ASM	ASM total	SCN1A
Schlafstörungen												
GWEP1424	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GWEP1332B	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse												
GWEP1424	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
GWEP1332B	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Abkürzungen: ASM = Anfallssuppressives Medikament; BL = Baseline; Konv. = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; STP = Stiripentol; TOP = Topiramate VPA = Valproat												

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-93 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1424 – In-Label Population

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vor- herige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – Veränderung zu Baseline												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8849	0,1818	0,1949	0,0159	NA ^a	NA ^a	0,8658	NA ^a	0,3054	0,1151	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8490	0,7059	0,8427	0,5554	NA ^a	0,4309	0,2222	NA ^a	0,1953	0,6628	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3969	0,4215	0,1526	0,0533	NA ^a	NA ^a	0,4250	0,3063	0,5682	0,5847	n.d.

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

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,7323	0,6722	0,1094	0,0690	NA ^a	0,6623	0,3996	NA ^a	0,1071	0,7055	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8352	0,4007	0,6874	0,1279	NA ^a	NA ^a	0,2625	0,2694	0,9092	0,4220	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8054	0,8405	0,6131	0,6939	NA ^a	0,6782	0,4236	NA ^a	0,3067	0,8080	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	0,0334	0,4604	0,0065	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,3214	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3732	0,0078	0,5460	0,0020	NA ^a	NA ^a	0,1757	0,0269	0,7554	0,8646	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8901	0,4537	0,7329	0,7878	NA ^a	0,6841	0,1165	NA ^a	0,7330	0,9954	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8908	0,2490	0,2634	0,0580	NA ^a	NA ^a	0,4672	0,3875	0,4290	0,3787	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	1,0000	0,6403	0,1085	0,0520	NA ^a	0,8521	0,3214	NA ^a	0,8479	0,4275	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6813	0,0918	0,7253	0,0222	NA ^a	NA ^a	0,5178	0,3300	0,4422	0,5543	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8531	0,9011	0,9543	0,6464	NA ^a	0,9027	0,2350	NA ^a	0,4693	0,4763	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,1779	0,0032	0,3588	0,0004	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,1162	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,2439	0,3845	0,5187	0,7165	NA ^a	NA ^a	0,2479	0,8369	0,0964	0,0429	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6900	0,7797	0,9854	0,3694	NA ^a	0,3173	0,2742	NA ^a	0,0496	0,3947	n.d.

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

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-convulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,4830	0,2394	NA ^a	0,5566	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,3707	0,2237	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3384	0,1892	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,0413	0,7257	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-convulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3433	0,4269	NA ^a	0,4962	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,9909	0,3433	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,4382	0,2296	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,1686	0,5768	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-convulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,2159	0,9447	NA ^a	0,1499	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,9842	0,7201	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konsekutive Tage ohne jegliche Krampfanfälle												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,5811	0,6460	0,2690	0,2093	NA ^a	NA ^a	0,0881	0,7144	0,4457	0,3477	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,9375	0,4987	0,8667	0,2465	NA ^a	0,3959	0,1984	NA ^a	0,5405	0,5406	n.d.
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – Responder [VMI, MI, SI] - LOCF												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6317	0,0192	0,3241	0,4182	NA ^a	NA ^a	0,7040	0,3857	0,7678	0,9056	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8938	0,0336	0,6353	0,8305	NA ^a	0,2458	0,3367	NA ^a	0,4251	0,8611	n.d.
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – Responder [VMI, MI] - LOCF												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,7897	0,1940	0,2625	0,0255	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,5769	0,2024	0,1995	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,7982	0,1213	NA ^a	0,2219	NA ^a	0,5961	NA ^a	NA ^a	0,3322	NA ^a	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche TEAE												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,0881	0,4570	0,5777	0,6510	NA ^a	NA ^a	0,7498	0,5145	0,4862	0,5582	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,9702	0,8022	0,5949	0,6054	NA ^a	0,7454	0,8523	NA ^a	0,7840	0,4321	n.d.

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

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: mild												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6246	0,8958	0,6799	0,3112	NA ^a	NA ^a	0,9505	0,4672	0,0536	0,3286	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,9982	0,2080	0,5356	0,0386	NA ^a	0,1362	0,7311	NA ^a	0,4315	0,5812	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: moderat												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,3999	0,4095	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,3171	0,0033	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,7646	0,4809	0,6868	0,0376	NA ^a	0,0437	NA ^a	NA ^a	0,3678	0,8222	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: schwer^b												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE^b												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von TEAE^b												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>b: Die Ereignisraten in den jeweiligen Behandlungsgruppen liegen bei <10 Patienten. Daher wird auf die Darstellung dieser Analysen in Anhang 4-G verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ASM = Anfallssuppressives Medikament; BL = Baseline; Konv. = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; NA = Nicht auswertbar; STP = Stiripentol; TEAE = treatment-emergent adverse event; TOP = Topiramate VPA = Valproat</p>												

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

Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1424 – ASM-Population

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – Veränderung zu Baseline												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,5164	0,2463	0,0606	0,0008	0,5272	NA ^a	0,9743	0,5343	0,3839	0,4140	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,7992	0,9381	0,5337	0,9652	NA ^a	0,3787	0,3174	NA ^a	0,2375	0,6548	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3787	0,3600	0,0884	0,0024	0,3339	NA ^a	0,6579	0,2759	0,5123	0,8708	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6775	0,6717	0,0631	0,2563	NA ^a	0,7538	0,6166	NA ^a	0,0992	0,4215	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8724	0,6975	0,1919	0,0181	0,2834	NA ^a	0,4249	0,3844	0,9901	0,7888	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,5261	0,7727	0,1766	0,7677	NA ^a	0,5309	0,6304	NA ^a	0,2392	0,7523	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	0,0537	0,4932	0,0043	0,4242	NA ^a	NA ^a	0,2767	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder Anstieg > 0%												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3673	0,7428	0,3692	0,0188	0,2669	NA ^a	NA ^a	0,2839	0,1841	0,1262	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,2628	0,6553	0,2087	0,2088	NA ^a	0,7089	NA ^a	NA ^a	0,2049	0,4639	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,1126	0,0050	0,4760	0,0002	0,8911	NA ^a	0,5653	0,0158	0,9044	0,3423	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6882	0,5298	0,6890	0,9862	NA ^a	0,6963	0,1197	NA ^a	0,9527	0,4771	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,5036	0,1016	0,3556	0,0024	0,8348	NA ^a	0,4842	0,2486	0,2487	0,2206	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6785	0,8519	0,1430	0,1974	NA ^a	0,9605	0,4263	NA ^a	0,9848	0,2924	n.d.

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

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder \geq 50 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3094	0,1071	0,3933	0,0126	0,1617	NA ^a	0,5531	0,2839	0,8024	0,8832	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,7242	0,9582	0,7091	0,6997	NA ^a	0,7091	0,4770	NA ^a	0,8153	0,9885	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder \geq 75 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,1665	0,0076	0,2992	0,0003	0,9082	NA ^a	0,1024	0,0887	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder Anstieg > 0%												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,1461	0,1380	0,9070	0,0420	0,7642	NA ^a	NA ^a	0,3082	0,6086	0,4682	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3598	0,5951	0,5999	0,1488	NA ^a	0,8917	NA ^a	NA ^a	0,8468	0,1970	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,1827	0,4327	0,2127	0,2242	0,6853	NA ^a	0,4288	0,8612	0,0771	0,1403	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6285	0,8956	0,6117	0,8395	NA ^a	0,2927	0,2387	NA ^a	0,0367	0,8147	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Responder \geq25 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,4780	0,2971	0,0441	0,2234	NA ^a	NA ^a	0,6533	NA ^a	0,3132	0,4050	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3203	0,2314	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,7345	NA ^a	NA ^a	0,0289	0,8955	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Responder \geq50 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3546	0,4978	0,0547	0,2037	NA ^a	NA ^a	0,3419	NA ^a	0,7711	0,4466	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,4633	0,2602	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,0830	0,7341	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Responder \geq75 % Reduktion												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3236	0,8464	0,5706	0,1149	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,3677	0,4286	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,3558	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.

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

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-convulsive Krampfanfälle – Responder Anstieg > 0%												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	0,5558	0,1101	0,0193	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	0,9250	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konsekutive Tage ohne jegliche Krampfanfälle												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,5678	0,4306	0,2097	0,0418	0,9342	NA ^a	0,0401	0,9393	0,5785	0,3359	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,9815	0,3104	0,8715	0,0570	NA ^a	0,6538	0,1591	NA ^a	0,6784	0,5548	n.d.
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – Responder [VMI, MI, SI] - LOCF												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8375	0,0114	0,1953	0,3559	0,5043	NA ^a	0,9271	0,1457	0,9512	0,8877	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6587	0,0223	0,4786	0,7875	NA ^a	0,1976	0,3539	NA ^a	0,6015	0,6597	n.d.
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – Responder [VMI, MI] - LOCF												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,7847	0,0874	0,4725	0,0070	0,0493	NA ^a	NA ^a	0,8044	0,2882	0,3664	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	0,0506	0,7467	0,1031	NA ^a	0,4617	NA ^a	NA ^a	0,4653	0,3730	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche TEAE												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,0348	0,0704	0,0505	0,3632	0,9575	NA ^a	0,4379	0,8569	0,4455	0,8873	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,8946	0,5562	0,0583	0,3216	NA ^a	0,4841	0,8115	NA ^a	0,5681	0,7868	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: mild												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	0,4913	0,5815	0,8175	0,3481	0,6658	NA ^a	0,9890	0,9252	0,1063	0,7910	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,9120	0,2760	0,6384	0,0343	NA ^a	0,2266	0,4448	NA ^a	0,7573	0,8248	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: moderat												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,1605	0,4967	0,4331	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,0059	0,4313	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,9861	0,4257	0,3570	0,0379	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,6610	0,8493	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: schwer^b												

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

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,4440	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von TEAE^b												
10 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse, n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, a: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe b: Die Ereignisraten in den jeweiligen Behandlungsgruppen liegen bei <10 Patienten. Daher wird auf die Darstellung dieser Analysen in Anhang 4-G verzichtet. Abkürzungen: ASM = Anfallssuppressives Medikament; BL = Baseline; Konv. = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; NA = Nicht auswertbar; STP = Stiripentol; TEAE = treatment-emergent adverse event; TOP = Topiramate; VPA = Valproat</p>												

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

Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1332B – In-Label Population

Endpunkt Dosierung	Alters- gruppe	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – Veränderung zu Baseline												
20 mg/kg/Tag	0,8498	0,5541	NA ^a	0,2498	0,0137	n.d.	n.d.	0,8008	NA ^a	0,4657	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,4558	NA ^a	0,9416	0,3189	n.d.	n.d.	0,2195	NA ^a	0,5978	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,1342	NA ^a	0,2057	0,9728	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,3784	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline												
20 mg/kg/Tag	0,2551	0,8424	NA ^a	0,7080	0,0345	n.d.	n.d.	0,8737	NA ^a	0,9103	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	0,9642	0,7863	NA ^a	0,9460	0,6072	n.d.	n.d.	0,9690	NA ^a	0,9680	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	0,2332	0,1907	NA ^a	0,1268	0,7947	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	0,2659	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,6454	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline												
20 mg/kg/Tag	0,4825	0,0656	NA ^a	0,0359	0,0262	n.d.	n.d.	0,2419	NA ^a	0,1210	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a

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

Endpunkt Dosierung	Alters- gruppe	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-convulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-convulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konsekutive Tage ohne jegliche Krampfanfälle												
20 mg/kg/Tag	0,6903	0,6213	NA ^a	0,7800	0,2076	n.d.	n.d.	0,3041	NA ^a	0,9646	n.d.	NA ^a
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung [VMI, MI, SI] - LOCF												
20 mg/kg/Tag	0,9100	0,7816	NA ^a	0,7024	0,3398	n.d.	n.d.	0,4901	NA ^a	0,9895	n.d.	NA ^a
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung [VMI, MI] - LOCF												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche TEAE												
20 mg/kg/Tag	0,7727	0,2397	NA ^a	0,4762	0,6072	n.d.	n.d.	0,6985	NA ^a	0,9680	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: mild												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,9185	0,6223	0,1649	0,9315	n.d.	n.d.	NA ^a	0,4975	0,3063	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: moderat												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,5597	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	0,9034	NA ^a	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: schwer^b												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE^b												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von TEAE^b												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a

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

Endpunkt	Alters-	Ge-	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL	Aktuelle	Vorh-	ASM	SCN1A
Dosierung	gruppe	schlecht						Konv.	ASM	erige	total	
								Anfälle		ASM		
a: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe b: Die Ereignisraten in den jeweiligen Behandlungsgruppen liegen bei <10 Patienten. Daher wird auf die Darstellung dieser Analysen in Anhang 4-G verzichtet. Abkürzungen: ASM = Anfallssuppressives Medikament; BL = Baseline; Konv = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; NA = Nicht auswertbar; STP = Stiripentol; TEAE = Treatment-emergent adverse event; TOP = Topiramate VPA = Valproat												

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

Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1332B – ASM-Population

Endpunkt Dosierung	Alters- gruppe	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – Veränderung zu Baseline												
20 mg/kg/Tag	0,4948	0,9343	0,1014	0,3206	0,0102	n.d.	n.d.	0,7429	<0,0001	0,4998	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	0,9897	0,7498	0,4080	0,9180	0,1319	n.d.	n.d.	0,1092	0,1450	0,4993	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,3456	0,9578	0,3397	0,6733	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	0,1686	NA ^a	0,4557	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder Anstieg > 0%												
20 mg/kg/Tag	0,7371	0,9166	0,5468	0,7537	0,9201	n.d.	n.d.	NA ^a	0,5103	0,9284	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline												
20 mg/kg/Tag	0,2006	0,9260	0,2723	0,6510	0,0359	n.d.	n.d.	0,5496	<0,0001	0,7430	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	0,8917	0,6947	0,2831	0,8286	0,6513	n.d.	n.d.	0,6728	0,6239	0,4203	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	0,1781	0,3234	0,1527	0,6447	n.d.	n.d.	NA ^a	0,1647	0,7456	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konvulsive Krampfanfälle – Responder Anstieg > 0%												
20 mg/kg/Tag	0,5522	0,9753	0,9120	0,4756	0,8991	n.d.	n.d.	NA ^a	0,4424	0,1348	n.d.	NA ^a

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

Endpunkt Dosierung	Alters- gruppe	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline												
20 mg/kg/Tag	0,6829	0,1726	0,1607	0,0278	0,0432	n.d.	n.d.	0,5522	0,0183	0,0771	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 25 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Nicht-konvulsive Krampfanfälle – Responder Anstieg > 0 %												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Epileptische Krampfanfälle: Konsekutive Tage ohne jegliche Krampfanfälle												
20 mg/kg/Tag	0,5227	0,2664	0,2233	0,4796	0,2076	n.d.	n.d.	0,3302	0,6139	0,7285	n.d.	NA ^a
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung [VMI, MI, SI] - LOCF												
20 mg/kg/Tag	0,8391	0,9720	0,8808	0,5948	0,6275	n.d.	n.d.	0,2341	0,6911	0,9835	n.d.	NA ^a
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung [VMI, MI] - LOCF												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	0,8921	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – Jegliche TEAE												
20 mg/kg/Tag	0,8131	0,2033	0,3077	0,5925	0,7336	n.d.	n.d.	0,7767	0,9931	0,9005	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: mild												
20 mg/kg/Tag	0,7150	0,7391	0,9179	0,0184	0,6547	n.d.	n.d.	0,6426	0,3838	0,4790	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: moderat												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	0,2614	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	0,8665	NA ^a	n.d.	NA ^a

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

Endpunkt Dosierung	Alters- gruppe	Ge- schlecht	Region	VPA	STP	LEV	TOP	BL Konv. Anfälle	Aktuelle ASM	Vorh- erige ASM	ASM total	SCN1A
Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: schwer^b												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende TEAE^b												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von TEAE^b												
20 mg/kg/Tag	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	n.d.	NA ^a	NA ^a	NA ^a	n.d.	NA ^a
<p>a: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>b: Die Ereignisraten in den jeweiligen Behandlungsgruppen liegen bei <10 Patienten. Daher wird auf die Darstellung dieser Analysen in Anhang 4-G verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ASM = Anfallssuppressives Medikament; BL = Baseline; Konv = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; NA = Nicht auswertbar; STP = Stiripentol; TEAE = Treatment-emergent adverse event; TOP = Topiramat; VPA = Valproat</p>												

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Vorgehen zur Interpretation

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden Interaktionstests für alle per SAP prädefinierten Subgruppen für die patientenrelevanten Endpunkte mit signifikantem Ergebnis für die In-Label Population dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Es werden zur Interpretation der Ergebnisse folgende Aspekte berücksichtigt:

- Konsistenz der signifikanten Interaktionsterme übergreifend über die Endpunkte
- Gleichgerichtete Effekte innerhalb der Subgruppenkategorien
- Verfügbare Informationen (z. B. Interpretierbarkeit der Ergebnisse auf Basis der Patientenzahl)

In Tabelle 4-97 und Tabelle 4-99 sind die Anzahl der durchgeführten Interaktionstests pro Studie angegeben. Auf eine Meta-Analyse wurde verzichtet, da es sich bei der Subgruppenanalyse der Teilpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet bereits um eine Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation handelt. Eine weitere Subgruppenanalyse auf Basis der Meta-Analyse wird als nicht interpretierbar bewertet.

Tabelle 4-97: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie GWEP1424, In-Label Population)

GWEP1424	Endpunktkategorie			
	Veränderung zu Baseline (neg.bin.) ^c	Responder ^d	Verträglichkeit ^e	Gesamt
Anzahl Endpunkte	4	11	6	21
Anzahl Subgruppen	11	11	11	33
Maximale Anzahl möglicher Subgruppenanalysen ^a	88	242	132	462
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^b	63	124	43	230
Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	96 %	100 %	89 %	100 %
Anzahl falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	3,15	6,2	2,15	11,5
<p>a: bezogen auf die Analysen für die Dosis 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag</p> <p>b: Nicht auswertbare Subgruppenanalysen wurden nicht berücksichtigt. Der p-Wert eines Interaktionstests war nicht interpretierbar, wenn in einer Subgruppen insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in keiner der Subgruppen mind. 10 Ereignisse beobachtet wurden.</p> <p>c: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle</p> <p>d: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC</p> <p>e: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)</p>				

Tabelle 4-98: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie GWEP1424, ASM-Population)

GWEP1424	Endpunktkategorie			
	Veränderung zu Baseline (neg.bin.) ^c	Responder ^d	Verträglichkeit ^e	Gesamt
Anzahl Endpunkte	4	14	6	24
Anzahl Subgruppen	11	11	11	33
Maximale Anzahl möglicher Subgruppenanalysen ^a	88	308	132	528
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^b	68	175	47	290
Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	0,97	1,00	0,91	1,00
Anzahl falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	3,4	8,75	2,35	14,5
<p>a: bezogen auf die Analysen für die Dosis 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag</p> <p>b: Nicht auswertbare Subgruppenanalysen wurden nicht berücksichtigt. Der p-Wert eines Interaktionstests war nicht interpretierbar, wenn in einer Subgruppen insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in keiner der Subgruppen mind. 10 Ereignisse beobachtet wurden.</p> <p>c: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle</p> <p>d: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle, Anstieg der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC</p> <p>e: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)</p>				

Tabelle 4-99: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie GWEP1332B, In-Label Population)

GWEP1332B	Endpunktkategorie			
	Veränderung zu Baseline (neg.bin.) ^b	Responder ^c	Verträglichkeit ^d	Gesamt
Anzahl Endpunkte	4	11	6	21
Anzahl Subgruppen	9	9	9	27
Maximale Anzahl möglicher Subgruppenanalysen ^a	36	99	54	189
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	24	27	14	66
Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	71 %	75 %	51 %	96 %
Anzahl falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	1,2	1,35	0,65	3,25
<p>a: Nicht auswertbare Subgruppenanalysen wurden nicht berücksichtigt. Der p-Wert eines Interaktionstests war nicht interpretierbar, wenn in einer Subgruppen insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in keiner der Subgruppen mind. 10 Ereignisse beobachtet wurden.</p>				

- b: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle
- c: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC
- d: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)

Tabelle 4-100: Anzahl der berücksichtigten Interaktionstests (Studie GWEP1332B, ASM-Population)

GWEP1332B	Endpunktkategorie			
	Veränderung zu Baseline (neg.bin.) ^b	Responder ^c	Verträglichkeit ^d	Gesamt
Anzahl Endpunkte	4	14	6	24
Anzahl Subgruppen	9	9	9	27
Maximale Anzahl möglicher Subgruppenanalysen ^a	36	126	54	216
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	28	53	18	99
Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	0,76	0,93	0,60	0,99
Anzahl falsch positiver Testergebnisse mit $\alpha = 0,05$	1,4	2,65	0,9	4,95
<p>a: Nicht auswertbare Subgruppenanalysen wurden nicht berücksichtigt. Der p-Wert eines Interaktionstests war nicht interpretierbar, wenn in einer Subgruppen insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in keiner der Subgruppen mind. 10 Ereignisse beobachtet wurden.</p> <p>b: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle</p> <p>c: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle, Anstieg der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC</p> <p>d: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)</p>				

In-Label Population

Für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B ergeben sich insgesamt 230 bzw. 65 auf Basis der Fallzahlen interpretierbare Einzeltests (siehe Tabelle 4-97 und Tabelle 4-99). Das a priori geplante zweiseitige 5 %-Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist damit nicht mehr gegeben, sondern die Wahrscheinlichkeit entspricht einem Niveau von mehr als 97 %. Daher ist bei Betrachtung zur Konsistenz eines Subgruppeneffektes über die Endpunkte hinweg ausschließlich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einer möglichen Effektmodifikation auszugehen. Zudem ist die Voraussetzung für die Interpretierbarkeit eines Ergebnisses, dass die Anzahl der Patienten pro Subgruppe bzw. Ereignisse pro Subgruppe ausreichend groß ausfällt.

Es wurde anhand der Ergebnisse der interpretierbaren Interaktionstests geprüft, bei welchen Subgruppen sich eine überzufällige Häufung signifikanter Interaktionstests ergibt. Eine Auswertung nach Endpunktkategorie und Studie/Dosis ist in Tabelle 4-101, Tabelle 4-103 und Tabelle 4-105 dargestellt.

ASM-Population

Für die Studien GWEP1424 und GWEP1332B ergeben sich insgesamt 290 bzw. 99 auf Basis der Fallzahlen interpretierbare Einzeltests (siehe Tabelle 4-98 und Tabelle 4-100). Das a priori geplante zweiseitige 5 %-Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist damit nicht mehr gegeben, sondern die Wahrscheinlichkeit entspricht einem Niveau von mehr als 97 %. Daher ist bei Betrachtung zur Konsistenz eines Subgruppeneffektes über die Endpunkte hinweg ausschließlich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einer möglichen Effektmodifikation auszugehen. Zudem ist die Voraussetzung für die Interpretierbarkeit eines Ergebnisses, dass die Anzahl der Patienten pro Subgruppe bzw. Ereignisse pro Subgruppe ausreichend groß ausfällt.

Es wurde anhand der Ergebnisse der interpretierbaren Interaktionstests geprüft, bei welchen Subgruppen sich eine überzufällige Häufung signifikanter Interaktionstests ergibt. Eine Auswertung nach Endpunktkategorie und Studie/Dosis ist in Tabelle 4-102, Tabelle 4-104 und Tabelle 4-106 dargestellt.

Tabelle 4-101: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag-Dosis, In-Label Population)

GWEP1424, 10 mg/kg/Tag	Anzahl Tests				Anzahl positiver Interaktionstests				Anzahl falsch positiver Tests	Subgruppe mit über- zufälliger Häufung
	Vergleich zu BL ^a	Responder ^b	Verträglichkeit ^b	Gesamt	Vergleich zu BL ^b	Responder ^b	Verträglichkeit ^c	Gesamt		
Subgruppen										
Altersgruppe	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Geschlecht	4	11	2	17	0	0	0	0	0,9	nein
Region	4	10	2	16	1	2	0	3	0,8	ja
VPA	4	8	3	15	0	0	0	0	0,8	nein
STP	4	11	3	18	2	4	0	6	0,9	ja
LEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
TOP	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
BL Frequenz konv. Anfälle	4	5	2	11	0	0	0	0	0,6	nein
Aktuelle ASM	2	8	3	13	1	0	0	1	0,7	nein
Vorherige ASM	4	9	3	16	0	0	1	1	0,8	nein
ASM total	4	9	2	15	0	0	0	0	0,8	nein
Summe	30	71	20	121	4	6	1	11	6,1	nein
<p>a: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle</p> <p>b: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC</p> <p>c: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)</p> <p>ASM = Anfallssuppressivum; BL = Baseline; Konv = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; STP = Stiripentol; TOP = Topiramate; VPA = Valproat</p>										

Tabelle 4-102: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1424 (10 mg/kg/Tag-Dosis, ASM-Population)

GWEP1424, 10 mg/kg/Tag	Anzahl Tests				Anzahl positiver Interaktionstests				Anzahl falsch positiver Tests	Subgruppe mit über- zufälliger Häufung
	Vergleich zu BL ^a	Responder ^b	Verträglichkeit ^b	Gesamt	Vergleich zu BL ^b	Responder ^b	Verträglichkeit ^c	Gesamt		
Subgruppen										
Altersgruppe	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Geschlecht	4	12	2	18	0	0	1	1	0,9	nein
Region	4	14	2	20	1	2	0	3	1,0	ja
VPA	4	14	3	21	0	1	0	1	1,1	nein
STP	4	14	3	21	3	9	0	12	1,1	ja
LEV	4	10	3	17	0	1	0	1	0,9	nein
TOP	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
BL Frequenz konv. Anfälle	4	8	2	14	1	0	0	1	0,7	nein
Aktuelle ASM	4	10	3	17	1	0	0	1	0,9	nein
Vorherige ASM	4	11	3	18	0	0	1	1	0,9	nein
ASM total	4	11	3	18	0	0	0	0	0,9	nein
Summe	36	104	24	164	6	13	2	21	8,2	-
<p>a: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle</p> <p>b: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle, Anstieg der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC</p> <p>c: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)</p> <p>ASM = Anfallssuppressivum; BL = Baseline; Konv = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; STP = Stiripentol; TOP = Topiramate; VPA = Valproat</p>										

Tabelle 4-103: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1424 (20 mg/kg/Tag-Dosis, In-Label Population)

GWEP1424, 20 mg/kg/Tag	Anzahl Tests				Anzahl positiver Interaktionstests				Anzahl falsch positiver Tests	Subgruppe mit über- zufälliger Häufung
	Vergleich zu BL ^a	Responder ^b	Verträglichkeit ^b	Gesamt	Vergleich zu BL ^b	Responder ^b	Verträglichkeit ^c	Gesamt		
Subgruppen										
Altersgruppe	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Geschlecht	4	7	3	14	0	0	0	0	0,7	nein
Region	4	9	3	16	0	2	0	2	0,8	ja
VPA	4	5	3	12	0	0	0	0	0,6	nein
STP	4	6	3	13	0	0	2	2	0,7	ja
LEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
TOP	4	6	3	13	0	0	1	1	0,7	nein
BL Frequenz konv. Anfälle	4	5	2	11	0	0	0	0	0,6	nein
Aktuelle ASM	1	0	0	1	0	0	0	0	0,1	nein
Vorherige ASM	4	8	3	15	1	1	0	2	0,8	ja
ASM total	4	7	3	14	0	0	0	0	0,7	nein
Summe	33	53	23	109	1	3	3	7	5,5	-
<p>a: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle</p> <p>b: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC</p> <p>c: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)</p> <p>ASM = Anfallssuppressivum; BL = Baseline; Konv = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; STP = Stiripentol; TOP = Topiramate; VPA = Valproat</p>										

Tabelle 4-104: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1424 (20 mg/kg/Tag-Dosis, ASM-Population)

GWEP1424, 20 mg/kg/Tag	Anzahl Tests				Anzahl positiver Interaktionstests				Anzahl falsch positiver Tests	Subgruppe mit über- zufälliger Häufung
	Vergleich zu BL ^a	Responder ^b	Verträglichkeit ^b	Gesamt	Vergleich zu BL ^b	Responder ^b	Verträglichkeit ^c	Gesamt		
Subgruppen										
Altersgruppe	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Geschlecht	4	9	3	16	0	0	0	0	0,8	nein
Region	4	11	3	18	0	1	0	1	0,9	nein
VPA	4	8	3	15	0	0	0	0	0,8	nein
STP	4	8	3	15	0	0	2	2	0,8	ja
LEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
TOP	4	10	2	16	0	0	0	0	0,8	nein
BL Frequenz konv. Anfälle	4	5	2	11	0	0	0	0	0,6	nein
Aktuelle ASM	0	0	1	1	0	0	0	0	0,1	nein
Vorherige ASM	4	10	3	17	1	1	0	2	0,9	ja
ASM total	4	10	3	17	0	0	0	0	0,9	nein
Summe	32	71	23	126	1	2	2	5	6,3	-

a: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle
b: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle, Anstieg der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC
c: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)
ASM = Anfallssuppressivum; BL = Baseline; Konv = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; STP = Stiripentol;
TOP = Topiramate; VPA = Valproat

Tabelle 4-105: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1332B (20 mg/kg/Tag-Dosis, In-Label Population)

GWEP1332B, 20 mg/kg/Tag	Anzahl Tests				Anzahl positiver Interaktionstests				Anzahl falsch positiver Tests	Subgruppe mit über- zufälliger Häufung
	Vergleich zu BL ^a	Responder ^b	Verträglichkeit ^b	Gesamt	Vergleich zu BL ^b	Responder ^b	Verträglichkeit ^c	Gesamt		
Subgruppen										
Altersgruppe	4	3	1	8	0	0	0	0	0,4	nein
Geschlecht	4	6	2	12	0	0	0	0	0,6	nein
Region	0	0	1	1	0	0	0	0	0,1	nein
VPA	4	5	3	12	1	0	0	1	0,6	nein
STP	4	7	2	13	3	1	0	4	0,7	ja
LEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
TOP	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
BL Frequenz konv. Anfälle	4	3	1	8	0	0	0	0	0,4	nein
Aktuelle ASM	0	0	2	2	0	0	0	0	0,1	nein
Vorherige ASM	4	4	2	10	0	0	0	0	0,5	nein
ASM total	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
SCN1a	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Summe	24	28	14	66	4	1	0	5	3,3	-
<p>a: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle</p> <p>b: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC</p> <p>c: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)</p> <p>ASM = Anfallssuppressivum; BL = Baseline; Konv = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; STP = Stiripentol; TOP = Topiramate; VPA = Valproat</p>										

Tabelle 4-106: Übersicht der Anzahl an Interaktionstests (Subgruppen) für die Studie GWEP1332B (20 mg/kg/Tag-Dosis, ASM-Population)

GWEP1332B, 20 mg/kg/Tag	Anzahl Tests				Anzahl positiver Interaktionstests				Anzahl falsch positiver Tests	Subgruppe mit über- zufälliger Häufung
	Vergleich zu BL ^a	Responder ^b	Verträglichkeit ^b	Gesamt	Vergleich zu BL ^b	Responder ^b	Verträglichkeit ^c	Gesamt		
Subgruppen										
Altersgruppe	4	5	2	11	0	0	0	0	0,6	nein
Geschlecht	4	7	2	13	0	0	0	0	0,7	nein
Region	4	9	2	15	0	0	0	0	0,8	nein
VPA	4	7	3	14	1	0	1	2	0,7	ja
STP	4	8	2	14	3	0	0	3	0,7	ja
LEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
TOP	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
BL Frequenz konv. Anfälle	4	3	2	9	0	0	0	0	0,5	nein
Aktuelle ASM	0	8	3	11	3	0	0	3	0,6	ja
Vorherige ASM	4	6	2	12	0	0	0	0	0,6	nein
ASM total	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
SCN1a	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Summe	28	53	18	99	7	0	1	8	5,0	-
<p>a: Umfasst primäre Analysen zur Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) und Analysen zu den längsten konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle</p> <p>b: Umfasst Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle, Anstieg der Krampfanfälle und Verbesserung im CGIC</p> <p>c: Umfasst Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)</p> <p>ASM = Anfallssuppressivum; BL = Baseline; Konv = konvulsiv; LEV = Levetiracetam; STP = Stiripentol; TOP = Topiramate; VPA = Valproat</p>										

Zusammenfassung der In-Label Population

Als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation in der In-Label Population wurden die Subgruppen Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein) und Region (USA, Rest der Welt) für die Studie GWEP1424 mit der 10 mg/kg/Tag-Dosis identifiziert. Für die 20 mg/kg/Tag-Dosisgruppe aus der Studie GWEP1424 wurden die Subgruppen Region (USA, Rest der Welt), Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein) und Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente (ASM: <4 , ≥ 4) im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Die Betrachtung der Studie GWEP1332B mit der 20 mg/kg/Tag-Dosis zeigt eine mögliche Effektmodifikation nur für die Subgruppe Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein).

Nach Identifikation einer überzufälligen Häufung wurden die Ergebnisse auf Konsistenz, d.h. hinsichtlich eines einheitlichen Musters (u.a. gleichgerichtete Effekte) geprüft.

Region (USA, Rest der Welt)

Für die Subgruppe Region (USA, Rest der Welt) gab es lediglich 5 Endpunkte mit einem positiven Interaktionstest (siehe Tabelle 4-108, Tabelle 4-111, Tabelle 4-115 für die 10 mg/kg/Tag-Dosis und Tabelle 4-118 für beide Dosierungen). Der Effekt bei den Endpunkten zur Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle (Veränderung zu Baseline) für die 10mg/kg/Tag-Dosis (Studie GWEP1424) übertrug sich allerdings nicht konsistent auf die Responderanalysen zu den konvulsiven Krampfanfällen. Zudem war lediglich bei der Responderanalyse zur ≥ 75 % Reduktion der Gesamtkrampfanfälle, nicht aber bei dem Endpunkt Reduktion der Gesamtkrampfanfälle (Veränderung zu Baseline) ein Effekt festzustellen (siehe Tabelle 4-93). Für beide Dosierungen war der Interaktionstest bei der Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck (geringe, starke und sehr starke Verbesserung) signifikant, ließ sich aber nicht in der Responderanalyse zu starker und sehr starker Verbesserung nachweisen (siehe Tabelle 4-93). Zudem war für die 20 mg/kg/Tag Dosis ansonsten kein Interaktionstest zum Merkmal Region signifikant (siehe Tabelle 4-93). Insgesamt sind die positiven Interaktionstests daher nicht als systematische Effektmodifikation zu bewerten.

Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein)

Für die Subgruppe aktuelle Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein) sind insgesamt 10 Interaktionstests signifikant. Dabei zeigen sich bei den Endpunkten zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv; jeweils Veränderung zu Baseline) jeweils signifikante Interaktionstests für die 10 mg/kg/Tag-Dosis (siehe Tabelle 4-107, Tabelle 4-112). Auch bei den Responderanalysen zur Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle ist bei den Schwellen von ≥ 50 % und ≥ 75 % der Interaktionstest für diese Dosis signifikant (siehe Tabelle 4-113, Tabelle 4-114). Allerdings ist in der Responderanalyse zur Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 50 % basierend auf der In-Label Population, d. h. auf der Ebene der Gesamtpopulation, keine Signifikanz festzustellen (siehe Tabelle 4-30). Damit ist der signifikante Effekt auf der Ebene der Subgruppe nicht konsistent auch auf der Ebene der Gesamtpopulation erkennbar. Für den Endpunkt Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle, Responder ≥ 75 % ist aufgrund der wenigen Ereignisse kein RR berechenbar, was das Ergebnis nicht interpretierbar macht (siehe Tabelle 4-114). Weiterhin zeigt sich für die 10 mg/kg/Tag-Dosis ausschließlich bei der Responderanalyse zu der Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck (starke und sehr starke

Verbesserung) ein signifikanter Interaktionstest, der aber nicht in der Responderanalyse zu geringer, starker und sehr starker Verbesserung positiv ausfällt (siehe Tabelle 4-93).

Für die 20 mg/kg/Tag-Dosis waren in der Studie GWEP1424 nur bei einzelnen Endpunkten der Verträglichkeit (milde und moderate TEAE) positive Interaktionstests festzustellen (siehe Tabelle 4-120, Tabelle 4-121), die für die moderaten UE auf der Ebene der Gesamtpopulation aber nicht signifikant sind (siehe Tabelle 4-76). In der Studie GWEP1332B sind positive Interaktionstests mit der 20 mg/kg/Tag-Dosis ausschließlich bei den Endpunkten zur Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) vorhanden (siehe Tabelle 4-122, Tabelle 4-123, Tabelle 4-124), obgleich für die nicht-konvulsiven Krampfanfälle auf der Ebene der Gesamtpopulation (In-Label Population) keine signifikanten Unterschiede erkennbar sind (siehe Tabelle 4-36). Insgesamt ist damit keine systematische Effektmodifikation auf Basis der positiven Interaktionstests ableitbar.

Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente (ASM: <4, ≥4)

Für die Subgruppe Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente (ASM: <4, ≥4) sind insgesamt 3 Interaktionstests basierend auf den Analysen zu Studie GWEP1424 signifikant. Es zeigt sich für die 20 mg/kg/Tag-Dosis ein positiver Interaktionstest für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle, der sich allerdings nicht systematisch auf die Responderanalysen überträgt. Ein positiver Interaktionstest zeigt sich lediglich für den Endpunkt Reduktion der nicht-konvulsiven Krampfanfälle (siehe Tabelle 4-116), Responderanalyse ≥25 % Reduktion, wobei keines der Ergebnisse zu den Subgruppen einen signifikanten Unterschied aufweist (siehe Tabelle 4-117). Weiterhin ist der Interaktionstest zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: moderat lediglich bei der 10 mg/kg/Tag-Dosis signifikant (siehe Tabelle 4-121). Insgesamt lässt sich auf Basis der 3 positiven Interaktionstests kein systematischer Effekt ableiten.

Studie GWEP1424 – In-Label Population**Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit**

Tabelle 4-107: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c			
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
n	28	22	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,241 [75,9%]	0,432 [56,8%]	0,561 [43,9%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,430 [57,0%] (0,293; 0,630)	0,769 [23,1%] (0,514; 1,151)	-
p-Wert	<0,0001	0,7430	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
n	17	18	17
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,601 [39,9%]	0,415 [58,5%]	0,651 [34,9%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,923 [7,7%] (0,568; 1,499)	0,637 [36,3%] (0,392; 1,034)	-
p-Wert	0,1991	0,0677	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0159	0,5554	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um $\geq 75\%$ (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Region: Rest der Welt			
Patienten mit Ereignis – n/N	9/23	3/19	2/18
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	2,2222 [0,3775; 13,0818]	NA ^c	-
RR [95 %-KI]	1,9565 [0,4282; 8,9403]	NA ^c	-
RD [95 %-KI]	0,1063 [-0,1162; 0,3288]	NA ^c	-
p-Wert ^b	0,4376	NA ^c	-
Region: USA			
Patienten mit Ereignis – n/N	10/22	6/21	0/23
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	n.b.	NA ^c	-
RR [95 %-KI]	n.b.	NA ^c	-
RD [95 %-KI]	0,4545 [0,2465; 0,6626]	NA ^c	-
p-Wert ^b	0,0002	NA ^c	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0334	NA ^c	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	13/28	7/22	0/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	n.b.	NA ^c	-
RR [95 %-KI]	n.b.	NA ^c	-
RD [95 %-KI]	0,4643 [0,2796; 0,6490]	NA ^c	-
p-Wert ^b	<0,0001	NA ^c	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	2/17	2/18	2/17
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,0000 [0,1241; 8,0570]	NA ^c	-
RR [95 %-KI]	1,0000 [0,1586; 6,3033]	NA ^c	-
RD [95 %-KI]	0,0000 [-0,2166; 0,2166]	NA ^c	-
p-Wert ^b	1,0000	NA ^c	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0065	NA ^c	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle

Tabelle 4-110: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Anzahl aktueller anfallssuppressiver Medikamente – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo^c			
Anzahl aktueller ASM: <3			
n	12	8	10
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,236 [76,4%]	NA ^d	0,702 [29,8%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,336 [66,4%] (0,177; 0,637)	NA ^d	-
p-Wert	0,0010	NA ^d	-
Anzahl aktueller ASM: ≥3			
n	33	32	31
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,466 [53,4%]	NA ^d	0,595 [40,5%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,782 [21,8%] (0,532; 1,151)	NA ^d	-
p-Wert	0,2102	NA ^d	-
Interaktionstest			
p-Wert ^e	0,0269	NA ^d	-
a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase. c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten. d: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe e: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie Quelle: Anhang 4-G			

Tabelle 4-111: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binominal-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo^c			
Region: USA			
n	22	21	23
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,229 [77,1%]	0,376 [62,4%]	0,614 [38,6%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,373 [62,7%] (0,237, 0,588)	0,613 [38,7%] (0,389, 0,966)	-
p-Wert	<0,0001	0,0351	-
Region: Rest der Welt			
n	23	19	18
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,590 [41,0%]	0,509 [49,1%]	0,639 [36,1%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,923 [7,7%] (0,570, 1,496)	0,796 [20,4%] (0,475, 1,335)	-
p-Wert	0,7440	0,3845	-
Interaktionstest			
p-Wert ^e	0,0078	0,4537	-
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe</p> <p>e: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-112: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo^c			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
n	28	22	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,251 [74,9%]	0,437 [56,3%]	0,610 [39,0%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,411 [58,9%](0,274, 0,616)	0,716 [28,4%] (0,464, 1,106)	-
p-Wert	<0,0001	0,1313	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
n	17	18	17
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,763 [23,7%]	0,426 [57,4%]	0,652 [34,8%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	1,170 [-17,0%] (0,698, 1,962)	0,654 [34,6%] (0,392, 1,090)	-
p-Wert	0,5481	0,1025	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0020	0,7878	-
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um $\geq 50\%$ (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	22/28	14/22	10/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	5,1333 [1,5249; 17,2807]	2,4500 [0,7463; 8,0432]	-
RR [95 %-KI]	1,8857 [1,1308; 3,1446]	1,5273 [0,8645; 2,6982]	-
RD [95 %-KI]	0,3690 [0,1200; 0,6181]	0,2197 [-0,0619; 0,5013]	-
p-Wert ^b	0,0100	0,1547	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	3/17	11/18	5/17
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,5143 [0,1012; 2,6139]	3,7714 [0,9213; 15,4384]	-
RR [95 %-KI]	0,6000 [0,1696; 2,1230]	2,0778 [0,9119; 4,7341]	-
RD [95 %-KI]	-0,1176 [-0,4001; 0,1648]	0,3170 [0,0045; 0,6295]	-
p-Wert ^b	0,6880	0,0922	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,0222	0,6464	-
a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. b: p-Wert aus Fisher's Exact Test c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.			
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz Quelle: Anhang 4-G			

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	14/28	8/22	0/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	n.b.	NA ^c	-
RR [95 %-KI]	n.b.	NA ^c	-
RD [95 %-KI]	0,5000 [0,3148; 0,6852]	NA ^c	-
p-Wert ^b	<0,0001	NA ^c	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	2/17	2/18	4/17
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,4333 [0,0679; 2,7635]	NA ^c	-
RR [95 %-KI]	0,5000 [0,1052; 2,3760]	NA ^c	-
RD [95 %-KI]	-0,1176 [-0,3709; 0,1356]	NA ^c	-
p-Wert ^b	0,6562	NA ^c	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0004	NA ^c	-
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. b: p-Wert aus Fisher's Exact Test c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Region: Rest der Welt			
Patienten mit Ereignis – n/N	3/23	4/19	3/18
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,7500 [0,1323; 4,2504]	NA ^c	-
RR [95 %-KI]	0,7826 [0,1787; 3,4265]	NA ^c	-
RD [95 %-KI]	-0,0362 [-0,2567; 0,1842]	NA ^c	-
p-Wert ^b	1,0000	NA ^c	-
Region: USA			
Patienten mit Ereignis – n/N	13/22	6/21	1/23
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	31,7778 [3,6038; 280,2138]	NA ^c	-
RR [95 %-KI]	13,5909 [1,9372; 95,3506]	NA ^c	-
RD [95 %-KI]	0,5474 [0,3257; 0,7691]	NA ^c	-
p-Wert ^b	<0,0001	NA ^c	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0032	NA ^c	-
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. b: p-Wert aus Fisher's Exact Test c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle

Tabelle 4-116: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-convulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Anzahl aktueller anfallssuppressiver Medikamente – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit Nicht-convulsiver Krampfanfälle		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo^c			
Anzahl vorheriger ASM: <4			
n	17	14	17
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,185 [81,5%]	0,272 [72,8%]	0,619 [38,1%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,299 [70,1%] (0,128; 0,695)	0,439 [56,1%] (0,193; 1,000)	-
p-Wert	0,0054	0,0501	
Anzahl vorheriger ASM: ≥4			
n	28	26	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,296 [70,4%]	0,517 [48,3%]	0,412 [58,8%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,717 [28,3%] (0,394; 1,304)	1,254 [-25,4%] (0,656; 2,397)	-
p-Wert	0,2730	0,4903	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0964	0,0496	-
<p>a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der nicht-convulsiven Krampfanfälle um $\geq 25\%$ (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 32)
	10 mg/kg/Tag (N = 34)	20 mg/kg/Tag (N = 28)	
Anzahl vorheriger ASM: <4			
Patienten mit Ereignis – n/N	10/11	11/11	9/13
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	4,4444 [0,4158; 47,5028]	n.b.	-
RR [95 %-KI]	1,3131 [0,8734; 1,9742]	1,4444 [1,0053; 2,0753]	-
RD [95 %-KI]	0,2168 [-0,0862; 0,5198]	0,3077 [0,0568; 0,5586]	-
p-Wert ^b	0,3271	0,0983	-
Anzahl vorheriger ASM: ≥ 4			
Patienten mit Ereignis – n/N	18/23	11/17	14/19
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,2857 [0,3099; 5,3341]	0,6548 [0,1574; 2,7239]	-
RR [95 %-KI]	1,0621 [0,7527; 1,4988]	0,8782 [0,5644; 1,3664]	-
RD [95 %-KI]	0,0458 [-0,2143; 0,3058]	-0,0898 [-0,3911; 0,2116]	-
p-Wert ^b	1,0000	0,7206	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,3707	0,0413	-
a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen. b: p-Wert aus Fisher's Exact Test c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. ASM = Anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz Quelle: Anhang 4-G			

Endpunkt: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40) ^c	
Primäre Analyse: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF) – „sehr stark, stark und leicht verbessert“			
Region: Rest der Welt			
Patienten mit Ereignis – n/N	12/23	10/18	7/18
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,5833 [0,1668; 2,04]	0,5091 [0,135; 1,9201]	-
RR [95 %-KI]	1,3416 [0,6670; 2,6987]	1,4286 [0,7014; 2,9098]	-
RD [95 %-KI]	0,1329 [-0,1711; 0,4368]	0,1667 [-0,1549; 0,4882]	-
p-Wert ^a	0,5308	0,5051	-
Region: USA			
Patienten mit Ereignis – n/N	21/22	20/21	10/23
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,0366 [0,0042; 0,3205]	0,0385 [0,0044; 0,3372]	-
RR [95 %-KI]	2,1955 [1,3656; 3,5296]	2,1905 [1,3613; 3,5247]	-
RD [95 %-KI]	0,5198 [0,2993; 0,7403]	0,5176 [0,2955; 0,7397]	-
p-Wert ^a	0,0002	0,0003	-
Interaktionstest			
p-Wert ^b	0,0192	0,0336	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. c: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte. KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quelle: Anhang 4-G			

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40) ^c	
Primäre Analyse: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF) – „sehr stark und stark verbessert“			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	17/28	12/21	4/24
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,1294 [0,0348;0,4817]	0,1500 [0,0378; 0,5952]	-
RR [95 %-KI]	3,6429 [1,4189; 9,3528]	3,4286 [1,3020; 9,0285]	-
RD [95 %-KI]	0,4405 [0,2061; 0,6749]	0,4048 [0,1459; 0,6637]	-
p-Wert ^a	0,0018	0,0062	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	2/17	5/18	3/17
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,6071 [0,2329; 11,0919]	0,5571 [0,1105; 2,8103]	-
RR [95 %-KI]	0,6667 [0,1270; 3,4995]	1,5741 [0,4427; 5,5973]	-
RD [95 %-KI]	-0,0588 [-0,2961; 0,1784]	0,1013 [-0,1737; 0,3764]	-
p-Wert ^a	1,0000	0,6906	-
Interaktionstest			
p-Wert ^b	0,0255	0,2219	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. c: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte. KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quelle: Anhang 4-G			

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: mild

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: mild – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Milde TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
n/N	11/28	4/22	17/24
RR [95 %-KI] ^b	0,5546 [0,3274; 0,9396]	0,2567 [0,1020; 0,6459]	-
p-Wert ^{a,b}	0,0288	0,0004	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
n/N	10/16	12/19	12/17
RR [95 %-KI] ^b	0,8854 [0,5435; 1,4425]	0,8947 [0,5645; 1,4181]	-
p-Wert ^{a,b}	0,7207	0,7317	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,3112	0,0386	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: Wenn die Anzahl der TEAE in beiden Gruppen nicht 0 ist, stammen die p-Werte aus dem Fisher's Exact-Test. Wenn die Anzahl der TEAE in einer der beiden Subgruppen 0 ist, werden die relativen Risiken und die 95 %-KI nach Addition von 0,5 zur Anzahl in beiden Gruppen berechnet; die p-Werte stammen aus Fisher's Exact-Tests auf der Grundlage der Originaldaten. c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse event Quelle: Anhang 4-G			

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: moderat

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: moderat – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der In-Label Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Moderate TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
n/N	11/28	14/22	5/24
RR [95 %-KI] ^b	1,8857 [0,7623; 4,6645]	3,0545 [1,3168; 7,0856]	-
p-Wert ^{a,b}	0,2289	0,0063	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
n/N	5/16	5/19	5/17
RR [95 %-KI] ^b	1,0625 [0,3776; 2,9900]	0,8947 [0,3122; 2,5641]	-
p-Wert ^{a,b}	1,0000	1,0000	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,4095	0,0376	-
Aktuelle Topiramamat-Einnahme: Nein			
n/N	14/37	13/30	10/30
RR [95 %-KI] ^b	NA ^d	1,2857 [0,6817; 2,4249]	-
p-Wert ^{a,b}	NA ^d	0,5959	-
Aktuelle Topiramamat-Einnahme: Ja			
n/N	2/7	6/11	0/11
RR [95 %-KI] ^b	NA ^d	13,00 [0,8204; 205,9964]	-
p-Wert ^{a,b}	NA ^d	0,0437	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	NA ^d	0,0124	-
Anzahl vorheriger ASM: <4			
n/N	3/17	8/14	7/17
RR [95 %-KI] ^b	0,4286 [0,1325; 1,3858]	1,3878 [0,6707; 2,8712]	-
p-Wert ^{a,b}	0,2587	0,4795	-
Anzahl vorheriger ASM: ≥4			
n/N	13/27	11/27	3/24
RR [95 %-KI] ^b	3,8519 [1,2461; 11,9068]	3,2593 [1,0298; 10,3152]	-
p-Wert ^{a,b}	0,0076	0,0309	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,0033	0,3678	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test.			
b: Wenn die Anzahl der TEAE in beiden Gruppen nicht 0 ist, stammen die p-Werte aus dem Fisher's Exact-Test. Wenn die Anzahl der TEAE in einer der beiden Subgruppen 0 ist, werden die relativen Risiken und die 95 %-KI nach Addition von 0,5 zur Anzahl in beiden Gruppen berechnet; die p-Werte stammen aus Fisher's Exact-Tests auf der Grundlage der Originaldaten.			
c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.			

GWEP1424 Merkmal	Moderate TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 41)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
d: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe			
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse event			
Quelle: Anhang 4-G			

Studie GWEP1332B – In-Label Population**Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit**

Tabelle 4-122: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit Subgruppenanalyse nach Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo^c		
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein		
n	17	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,190 [81,0%]	0,634 [36,6%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,300 [70,0%] (0,169; 0,534)	-
p-Wert	<0,0001	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja		
n	23	14
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,765 [23,5%]	0,888 [11,2%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,862 [13,8%] (0,473; 1,574)	-
p-Wert	0,6255	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	0,0137	
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle

Tabelle 4-123: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

Merkmal	GWEP1332B	
	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein		
n	17	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,226 [77,4%]	0,731 [26,9%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,309 [69,1%] (0,182; 0,524)	-
p-Wert	<0,0001	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja		
n	23	14
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,682 [31,8%]	0,963 [3,7%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,708 [29,2%] (0,406; 1,234)	-
p-Wert	0,2198	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	0,0345	
a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle.		
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.		
c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.		
d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.		
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie		
Quelle: Anhang 4-G		

Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle

Tabelle 4-124: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-convulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

Merkmal	GWEP1332B	
	Häufigkeit Nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein		
n	17	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,256 [74,4%]	0,453 [54,7%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,566 [43,4%] (0,220; 1,455)	-
p-Wert	0,2335	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja		
n	23	14
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	1,176 [-17,6%]	0,417 [58,3%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	2,820 [-182,0%] (0,989; 8,038)	-
p-Wert	0,0524	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	0,0262	
<p>a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-125: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-convulsiver Krampfanfälle Subgruppenanalyse nach Valproat-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (In-Label Population, 20 mg/kg/Tag).

Merkmal	GWEP1332B		Häufigkeit Nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a	
			Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 38)
Negativ-Binomial-Modell				
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c				
Aktuelle Valproat Einnahme: Nein				
n			15	18
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]			0,300 [70,0%]	0,503 [49,7%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)			0,596 [40,4%] (0,218; 1,626)	-
p-Wert			0,3073	-
Aktuelle Valproat Einnahme: Ja				
n			25	20
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]			0,975 [2,5%]	0,374 [62,6%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)			2,607 [-160,7%] (1,016; 6,684)	-
p-Wert			0,0463	-
Interaktionstest				
p-Wert ^d			0,0359	
a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare fokale und andere fokale Krampfanfälle sowie Absencen.				
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.				
c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.				
d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.				
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie				
Quelle: Anhang 4-G				

Zusammenfassung der ASM-Population

Als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation in der ASM-Population wurden die Subgruppen Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein) und Region (USA, Rest der Welt) für die Studie GWEP1424 mit der 10 mg/kg/Tag-Dosis identifiziert. Für die 20 mg/kg/Tag-Dosisgruppe aus der Studie GWEP1424 wurden die Subgruppen Region (USA, Rest der Welt), Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein) und Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente (ASM: $<4, \geq 4$) (im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Die Betrachtung der Studie GWEP1332B mit der 20 mg/kg/Tag-Dosis zeigt eine mögliche Effektmodifikation nur für die Subgruppe Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein), Valproat-Einnahme (Ja, Nein) und Anzahl aktueller anfallssuppressiver Medikamente (ASM: $<3, \geq 3$).

Nach Identifikation einer überzufälligen Häufung wurden die Ergebnisse auf Konsistenz, d.h. hinsichtlich eines einheitlichen Musters (u.a. gleichgerichtete Effekte) geprüft.

Region (USA, Rest der Welt)

Für die Subgruppe Region (USA, Rest der Welt) gab es lediglich 3 Endpunkte mit einem positiven Interaktionstest (siehe Tabelle 4-131 10 mg/kg/Tag-Dosis, Tabelle 4-135, Tabelle 4-144 für beide Dosierungen). Der Effekt bei den Endpunkten zur Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle (Veränderung zu Baseline) für die 10mg/kg/Tag-Dosis (Studie GWEP1424) übertrug sich allerdings nicht konsistent auf die Responderanalysen zu den konvulsiven Krampfanfällen. Zudem war lediglich bei der Responderanalyse zur ≥ 75 % Reduktion der Gesamtkrampfanfälle, nicht aber bei dem Endpunkt Reduktion der Gesamtkrampfanfälle (Veränderung zu Baseline) ein Effekt für beide Dosierungen festzustellen (siehe Tabelle 4-93). Für beide Dosierungen war der Interaktionstest bei der Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck (geringe, starke und sehr starke Verbesserung) signifikant, ließ sich aber nicht in der Responderanalyse zu starker und sehr starker Verbesserung nachweisen. Insgesamt sind die positiven Interaktionstests daher nicht als systematische Effektmodifikation zu bewerten.

Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein)

Für die Subgruppe aktuelle Stiripentol-Einnahme (Ja, Nein) sind insgesamt 17 Interaktionstests signifikant. Dabei zeigen sich bei den Endpunkten zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv; jeweils Veränderung zu Baseline) jeweils signifikante Interaktionstests für die 10 mg/kg/Tag-Dosis (GWEP1424) (siehe Tabelle 4-126 und Tabelle 4-131). Auch bei den Responderanalysen zur Reduktion der Gesamt-Krampfanfälle und konvulsiven Krampfanfälle ist bei den Schwellen von ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % und Anstieg um > 0 % der Interaktionstest für diese Dosis signifikant (siehe Tabelle 4-127 – Tabelle 4-130). Allerdings ist in der in der Analyse zu Veränderung der nicht-konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit und den Responderanalyse zur Reduktion der nicht-konvulsiven Krampfanfälle basierend auf der ASM-Population, keine Signifikanz festzustellen.

Für die 20 mg/kg/Tag-Dosis (GWEP1424) ist weder in den Analysen der Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline (gesamt, konvulsiv und nicht-konvulsiv) noch in den Responderanalysen festzustellen. Weiterhin zeigt sich für die 10 mg/kg/Tag-Dosis ausschließlich bei der Responderanalyse zu der Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck

(starke und sehr starke Verbesserung) ein signifikanter Interaktionstest, der aber nicht in der Responderanalyse zu geringer, starker und sehr starker Verbesserung positiv ausfällt (siehe Tabelle 4-54).

Für die 20 mg/kg/Tag-Dosis waren in der Studie GWEP1424 nur bei einzelnen Endpunkten der Verträglichkeit (milde und moderate TEAE) positive Interaktionstest festzustellen (siehe Tabelle 4-149, Tabelle 4-150).

In der Studie GWEP1332B sind positive Interaktionstests mit der 20 mg/kg/Tag-Dosis ausschließlich bei den Endpunkten zur Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) vorhanden (siehe Tabelle 4-151, Tabelle 4-153, Tabelle 4-156). Insgesamt ist damit keine systematische Effektmodifikation auf Basis der positiven Interaktionstests für die 20 mg/kg/Tag Dosis ableitbar.

Valproat-Einnahme (Ja, Nein)

Für die Subgruppe aktuelle Valproat-Einnahme (Ja, Nein) sind insgesamt 2 Interaktionstests signifikant. Dabei zeigt sich bei den Endpunkten zur Veränderung der nicht-konvulsiven Krampfanfälle ein signifikanter Interaktionstests für die 20 mg/kg/Tag-Dosis (GWEP1332B) (siehe Tabelle 4-156). Für die 20 mg/kg/Tag-Dosis war in der Studie GWEP1332B nur bei dem Endpunkt der Verträglichkeit (milde TEAE) ein positiver Interaktionstest festzustellen (siehe Tabelle 4-158). Insgesamt lässt sich auf Basis der 2 positiven Interaktionstests kein systematischer Effekt ableiten.

Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente (ASM: <4, ≥4)

Für die Subgruppe Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente (ASM: <4, ≥4) sind insgesamt 3 Interaktionstests basierend auf den Analysen zu Studie GWEP1424 signifikant. Es zeigt sich für die 20 mg/kg/Tag-Dosis ein positiver Interaktionstest für den Endpunkt Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle (siehe Tabelle 4-138, der sich allerdings nicht systematisch auf die Responderanalysen überträgt. Ein positiver Interaktionstest zeigt sich lediglich für den Endpunkt Reduktion der nicht-konvulsiven Krampfanfälle, Responderanalyse ≥25 % Reduktion (siehe Tabelle 4-140). Weiterhin ist der Interaktionstest zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: moderat lediglich bei der 10 mg/kg/Tag-Dosis signifikant (siehe Tabelle 4-150). Insgesamt lässt sich auf Basis der 3 positiven Interaktionstests kein systematischer Effekt ableiten.

Anzahl aktueller anfallssuppressiver Medikamente (ASM: <3, ≥3)

Für die Subgruppe Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente (ASM: <3, ≥3) sind insgesamt 3 Interaktionstests basierend auf den Analysen zu Studie GWEP1424 signifikant. Es zeigt sich für die 20 mg/kg/Tag-Dosis (GWEP1332B) ein positiver Interaktionstest für den Endpunkt Veränderung der Gesamt-Krampfanfälle, konvulsiven und nicht-konvulsiven Krampfanfälle (siehe Tabelle 4-152, Tabelle 4-154, Tabelle 4-157), der sich allerdings nicht systematisch auf die Responderanalysen überträgt. Insgesamt lässt sich auf Basis der 3 positiven Interaktionstests kein systematischer Effekt ableiten.

Studie GWEP1424 – ASM-Population**Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit**

Tabelle 4-126: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c			
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
n	28	22	41
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,242 [75,8 %]	0,432 [56,8 %]	0,718 [28,2 %]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,337 [66,3 %] (0,241, 0,472)	0,602 [39,8 %] (0,420, 0,863)	-
p-Wert	<0,0001	0,0060	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
n	17	18	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,601 [39,9 %]	0,415 [58,5 %] / 0,680 [32,0 %]	0,680 [32,0 %]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 %-KI)	0,884 [11,6 %] (0,569, 1,373)	0,610 [39,0 %] (0,393, 0,947)	-
p-Wert	0,5812	0,0278	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0008	0,9652	-
a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absencen.			
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.			
c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.			
d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.			
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie			
Quelle: Anhang 4-G			

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um $\geq 25\%$ (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

Merkmal	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	26/28	16/22	19/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	15,0526 [3,1513; 71,9009]	3,0877 [1,0062; 9,4749]	-
RR [95 % KI]	2,0038 [1,4191; 2,8294]	1,5694 [1,0342; 2,3816]	-
RD [95 % KI]	0,4652 [0,2852; 0,6452]	0,2639 [0,0232; 0,5045]	-
p-Wert ^b	<0,0001	0,0633	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	9/17	17/18	14/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	0,8036 [0,2299; 2,8082]	12,1429 [1,3810; 106,7692]	-
RR [95 % KI]	0,9076 [0,5177; 1,5911]	1,6190 [1,1339; 2,3118]	-
RD [95 % KI]	-0,0539 [-0,3625; 0,2546]	0,3611 [0,1373; 0,5849]	-
p-Wert ^b	0,7598	0,0122	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0024	0,2563	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um $\geq 50\%$ (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	23/28	15/22	12/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	11,1167 [3,4224; 36,1088]	5,1786 [1,6874; 15,8933]	-
RR [95 % KI]	2,8065 [1,6917; 4,6561]	2,3295 [1,3375; 4,0575]	-
RD [95 % KI]	0,5287 [0,3299; 0,7275]	0,3891 [0,1498; 0,6285]	-
p-Wert ^b	<0,0001	0,0038	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	7/17	12/18	8/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	1,4000 [0,3870; 5,0644]	4,0000 [1,0941; 14,6244]	-
RR [95 % KI]	1,2353 [0,5540; 2,7542]	2,0000 [1,0406; 3,8438]	-
RD [95 % KI]	0,0784 [-0,2221; 0,3789]	0,3333 [0,0452; 0,6214]	-
p-Wert ^b	0,7449	0,0600	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0181	0,7677	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um $\geq 75\%$ (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	13/28	7/22	0/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	n.b.	n.b.	-
RR [95 % KI]	n.b.	n.b.	-
RD [95 % KI]	0,4643 [0,2796; 0,6490]	0,3182 [0,1236; 0,5128]	-
p-Wert ^b	<0,0001	0,0003	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	2/17	2/18	2/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	1,4667 [0,1856; 11,5874]	1,3750 [0,1747; 10,8211]	-
RR [95 % KI]	1,4118 [0,2200; 9,0586]	1,3333 [0,2071; 8,5843]	-
RD [95 % KI]	0,0343 [-0,1546; 0,2232]	0,0278 [-0,1547; 0,2103]	-
p-Wert ^b	1,0000	1,0000	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0043	0,0187	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risikodifferenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anstieg der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle um > 0 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	0/28	2/22	14/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	n.b.	3.2840 [0.8277; 13.0294]	-
RR [95 % KI]	1,5185 [1,2181; 1,8930]	0,3994 [0,1285; 1,2415]	-
RD [95 % KI]	-0,3415[-0,4866; -0,1963]	-0,2051 [-0,4091; -0,0011]	-
p-Wert ^b	0,0004	0,1354	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	3/17	0/18	6/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	1,5556 [0,3295; 7,3432]	n.b.	-
RR [95 % KI]	0,7059 [0,2045; 2,4364]	1,3333 [1,0583; 1,6798]	-
RD [95 % KI]	-0,0735 [-0,3242; 0,1772]	-0,2500 [-0,4232; -0,0768]	-
p-Wert ^b	0,7113	0,0292	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0188		-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risikodifferenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle

Tabelle 4-131: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo^c			
Region: USA			
n	22	21	34
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,230 [77,0%]	0,377 [62,3%]	0,695 [30,5%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,331 [66,9%] (0,218, 0,501)	0,543 [45,7%] (0,358, 0,823)	-
p-Wert	<0,0001	0,0043	-
Region: Rest der Welt			
n	23	19	31
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,589 [41,1%]	0,510 [49,0%]	0,774 [22,6%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,761 [23,9%] (0,509, 1,137)	0,658 [34,2%] (0,423, 1,024)	-
p-Wert	0,1814	0,0633	-
Interaktionstest			
p-Wert ^e	0,0050	0,5298	-
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe</p> <p>e: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-132: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell			
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo^c			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
n	28	22	41
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,251 [74,9%]	0,438 [56,2%]	0,738 [26,2%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,340 [66,0%] (0,238, 0,485)	0,593 [40,7%] (0,402, 0,875)	-
p-Wert	<0,0001	0,0088	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
n	17	18	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,763 [23,7%]	0,426 [57,4%]	0,723 [27,7%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	1,055 [-5,5%] (0,660, 1,685)	0,590 [41,0%] (0,371, 0,937)	-
p-Wert	0,8228	0,0256	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0002	0,9862	-
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 25 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	25/28	17/22	20/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	8,7500 [2,2796; 33,5856]	3,5700 [1,1078; 11,5043]	-
RR [95 % KI]	1,8304 [1,3042; 2,5687]	1,5841 [1,0758; 2,3326]	-
RD [95 % KI]	0,4051 [0,2139; 0,5962]	0,2849 [0,0524; 0,5175]	-
p-Wert ^b	0,0007	0,0347	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	6/17	17/18	12/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	0,5455 [0,1522; 1,9551]	17,0000 [1,9416; 148,8486]	-
RR [95 % KI]	0,7059 [0,3308; 1,5061]	1,8889 [1,2467; 2,8618]	-
RD [95 % KI]	-0,1471 [-0,4497; 0,1556]	0,4444 [0,2181; 0,6707]	-
p-Wert ^b	0,5239	0,0024	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,0024		-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um $\geq 50\%$ (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	22/28	14/22	12/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	8,8611 [2,8745; 27,3162]	4,2292 [1,4096; 12,6887]	-
RR [95 % KI]	2,6845 [1,6062; 4,4869]	2,1742 [1,2282; 3,8490]	-
RD [95 % KI]	0,4930 [0,2869; 0,6992]	0,3437 [0,0991; 0,5882]	-
p-Wert ^b	<0,0001	0,0148	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	3/17	11/18	5/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	0,8143 [0,1662; 3,9896]	5,9714 [1,5221; 23,4275]	-
RR [95 % KI]	0,8471 [0,2333; 3,0756]	2,9333 [1,2381; 6,9498]	-
RD [95 % KI]	-0,0319 [-0,2753; 0,2115]	0,4028 [0,1251; 0,6805]	-
p-Wert ^b	1,0000	0,0114	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,0126	0,6997	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risikodifferenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Region: Rest der Welt			
Patienten mit Ereignis – n/N	3/23	4/19	3/33
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	1,5000 [0,2747; 8,1894]	2,6667 [0,5276; 13,4774]	-
RR [95 % KI]	1,4348 [0,3172; 6,4894]	2,3158 [0,5789; 9,2647]	-
RD [95 % KI]	0,0395 [-0,1295; 0,2085]	0,1196 [-0,0883; 0,3275]	-
p-Wert ^b	0,6811	0,4003	-
Region: USA			
Patienten mit Ereignis – n/N	13/22	6/21	1/32
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	44,7778 [5,1377; 390,2635]	12,4000 [1,3672 112,4633]	-
RR [95 % KI]	18,9091 [2,6630; 134,2657]	9,1429 [1,1839; 70,6097]	-
RD [95 % KI]	0,5597 [0,3455; 0,7738]	0,2545 [0,0521; 0,4569]	-
p-Wert ^b	<0,0001	0,0120	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0003	0,0015	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	14/28	8/22	0/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	n.b.	n.b.	-
RR [95 % KI]	n.b.	n.b.	-
RD [95 % KI]	0,5000 [0,3148; 0,6852]	0,3636 [0,1626; 0,5646]	-
p-Wert ^b	<0,0001	<0,0001	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	2/17	2/18	4/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	0,6667 [0,1075; 4,1337]	0,6250 [0,1012; 3,8583]	-
RR [95 % KI]	0,7059 [0,1455; 3,4256]	0,6667 [0,1368; 3,2481]	-
RD [95 % KI]	-0,0490 [-0,2628; 0,1647]	-0,0556 [-0,2637; 0,1526]	-
p-Wert ^b	1,0000	0,6852	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0003	0,0015	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anstieg der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um > 0 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	2/28	4/22	12/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	5,3793 [1,0994; 26,3204]	1,8621 [0,5202; 6,6657]	-
RR [95 % KI]	0,2440 [0,0591; 1,0074]	0,6212 [0,2271; 1,6989]	-
RD [95 % KI]	-0,2213 [-0,3901; -0,0524]	-0,1109 [-0,3239; 0,1021]	-
p-Wert ^b	0,0330	0,3815	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	5/17	0/18	5/24
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	0,6316 [0,1504; 2,6521]	n.b.	-
RR [95 % KI]	1,4118 [0,4830; 4,1267]	1,2632 [1,0288; 1,5509]	-
RD [95 % KI]	0,0858 [-0,1850; 0,3565]	-0,2083 [-0,3708; -0,0459]	-
p-Wert ^b	0,7143	0,0600	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0420	0,1488	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle

Tabelle 4-138: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-convulsiver Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit Nicht-convulsiver Krampfanfälle		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex® vs. PIAT + Placebo^c			
Anzahl vorheriger ASM: <4			
n	17	14	26
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,184 [81,6%]	0,271 [72,9%]	0,735 [26,5%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,250 [75,0%] (0,115, 0,545)	0,369 [63,1%] (0,173, 0,785)	-
p-Wert	0,0006	0,0100	
Anzahl vorheriger ASM: ≥4			
n	28	26	39
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,295 [70,5%]	0,516 [48,4%]	0,501 [49,9%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,588 [41,2%] (0,342, 1,012)	1,031 [-3,1%] (0,567, 1,877)	-
p-Wert	0,0551	0,9190	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0771	0,0367	-
<p>a: Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der nicht-konvulsiven Krampfanfälle um $\geq 25\%$ (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Valproat-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 51)
	10 mg/kg/Tag (N = 34)	20 mg/kg/Tag (N = 28)	
Aktuelle Valproat-Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	7/11	4/8	7/10
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	0,7500 [0,1207; 4,6620]	0,4286 [0,0618; 2,9719]	-
RR [95 % KI]	0,9091 [0,4972; 1,6622]	0,7143 [0,3200; 1,5945]	-
RD [95 % KI]	-0,0636 [-0,4655; 0,3382]	-0,2000 [-0,6480; 0,2480]	-
p-Wert ^b	1,0000	0,6305	-
Aktuelle Valproat-Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	23/23	18/20	23/41
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	8,2174 [1,6992; 39,7398]	7,0435 [1,4425; 34,3927]	-
RR [95 % KI]	1,6276 [1,2073; 2,1942]	1,6043 [1,1794; 2,1823]	-
RD [95 % KI]	0,3521 [0,1614; 0,5427]	0,3390 [0,1381; 0,5399]	-
p-Wert ^b	0,0044	0,0092	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,0441	0,0224	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der nicht-convulsiven Krampfanfälle um ≥ 25 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach Anzahl aktueller ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Häufigkeit nicht-convulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 51)
	10 mg/kg/Tag (N = 34)	20 mg/kg/Tag (N = 28)	
Anzahl 4 vorheriger ASM: <4			
Patienten mit Ereignis – n/N	10/11	11/11	11/20
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	8,1818 [0,8741; 76,5813]	n.b.	-
RR [95 % KI]	1,6529 [1,0664; 2,5620]	1,8182 [1,2231; 2,7027]	-
RD [95 % KI]	0,3591 [0,0827; 0,6355]	0,4500 [0,2320; 0,6680]	-
p-Wert ^b	0,0550	0,0116	-
Anzahl vorheriger ASM: ≥ 4			
Patienten mit Ereignis – n/N	18/23	11/17	19/31
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	2,2737 [0,6670; 7,7507]	1,1579 [0,3386; 3,9596]	-
RR [95 % KI]	1,2769 [0,8970; 1,8176]	1,0557 [0,6739; 1,6539]	-
RD [95 % KI]	0,1697 [-0,0707; 0,4102]	0,0342 [-0,2505; 0,3188]	-
p-Wert ^b	0,2418	1,0000	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,3132	0,0289	-
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten convulsive und nicht-convulsive Krampfanfälle. Convulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-convulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>c: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Anstieg der Häufigkeit der nicht-konvulsiven Krampfanfälle um > 0 % (Responderanalysen), Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

Merkmal	Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 51)
	10 mg/kg/Tag (N = 34)	20 mg/kg/Tag (N = 28)	
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	1/22	4/20	12/30
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	14,0000 [1,6555; 118,3902]	2,6667 [0,7146; 9,9507]	-
RR [95 % KI]	0,1136 [0,0159; 0,8103]	0,5000 [0,1877; 1,3322]	-
RD [95 % KI]	-0,3545 [-0,5503; -0,1588]	-0,2000 [-0,4479; 0,0479]	-
p-Wert ^b	0,0037	0,2165	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	3/12	0/8	4/21
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo			
OR [95 % KI]	0,7059 [0,1288; 3,8681]	n.b.	-
RR [95 % KI]	1,3125 [0,3512; 4,9047]	1,2353 [1,0039; 1,5201]	-
RD [95 % KI]	0,0595 [-0,2375; 0,3566]	-0,1905 [-0,3584; -0,0225]	-
p-Wert ^b	0,6856	0,5520	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,0193	0,4082	-
a: Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absencen. b: p-Wert aus Fisher's Exact Test c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. ASM = Anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz Quelle: Anhang 4-G			

Tabelle 4-142: Endpunkt Morbidität Endpunkt Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
n	28	22	41
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	1,545 [-54,5%]	1,850 [-85,0%]	0,644 [35,6%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	2,398 [-139,8%] (1,546, 3,720)	2,871 [-187,1%] (1,736, 4,748)	
p-Wert	0,0001	<,0001	
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
n	17	18	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,890 [11,0%]	0,088 [-8,8%]	0,766 [23,4%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	1,161 [-16,1%] (0,675, 1,998)	1,420 [-42,0%] (0,843, 2,394)	
p-Wert	0,5865	0,1864	
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0418	0,0570	
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-143: Endpunkt Morbidität Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle, Subgruppenanalyse nach konvulsive Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle ^a		
	Epidyolex [®]		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40)	
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c			
Konvulsive Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline ≤7			
n	16	12	17
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	1,114 [-11,4%]	1,876 [-87,6%]	0,866 [13,4%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	1,287 [-28,7%] (0,729, 2,272)	2,167 [-116,7%] (1,170, 4,012)	-
p-Wert	0,3824	0,0143	-
Konvulsive Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline >7 bis ≤21			
n	16	18	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	1,142 [-14,2%]	1,048 [-4,8%]	0,706 [29,4%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	1,618 [-61,8%] (0,938, 2,791)	1,485 [-48,5%] (0,862, 2,557)	-
p-Wert	0,0834	0,1525	-
Konvulsive Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline >21			
n	13	10	24
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	2,099 [-109,9%]	2,048 [-104,8%]	0,503 [49,7%]
Verhältnis [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	4,172 [-317,2%] (1,996, 8,723)	4,070 [-307,0%] (1,671, 9,911)	-
p-Wert	0,0002	0,0022	-
Interaktionstest			
p-Wert ^d	0,0401	0,1591	-
a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absencen.			
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.			
c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.			
d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.			
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie			
Quelle: Anhang 4-G			

Endpunkt: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40) ^c	
Primäre Analyse: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF) – „sehr stark, stark und leicht verbessert“			
Region: Rest der Welt			
Patienten mit Ereignis – n/N	12/23	10/18	13/33
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,5958 [0,2032; 1,7468]	0,5200 [0,1626; 1,6633]	-
RR [95 %-KI]	1,3244 [0,7442; 2,3569]	1,4103 [0,7806; 2,5478]	-
RD [95 %-KI]	0,1278 [-0,1358; 0,3914]	0,1616 [-0,1221; 0,4453]	
p-Wert ^a	0,4175	0,3784	-
Region: USA			
Patienten mit Ereignis – n/N	21/22	20/21	14/32
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,0370 [0,0044; 0,3099]	0,0389 [0,0046; 0,3261]	-
RR [95 %-KI]	2,1818 [1,4577; 3,2657]	2,1769 [1,4529; 3,2616]	-
RD [95 %-KI]	0,5170 [0,3244; 0,7097]	0,5149 [0,3204; 0,7094]	
p-Wert ^a	<0,0001	0,0001	-
Interaktionstest			
p-Wert ^b	0,0084	0,0223	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. c: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte. KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quelle: Anhang 4-G			

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40) ^c	
Primäre Analyse: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF) – „sehr stark und stark verbessert“			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	17/28	12/21	5/41
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,0899 [0,0270; 0,2996]	0,1042 [0,0291; 0,3722]	-
RR [95 %-KI]	4,9786 [2,0781; 11,9276]	4,6857 [1,9032; 11,5365]	-
RD [95 %-KI]	0,4852 [0,2784; 0,6920]	0,4495 [0,2153; 0,6836]	-
p-Wert ^a	<0,0001	0,0005	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	2/17	5/18	4/24
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	1,5000 [0,2419; 9,3007]	0,4620 [0,5200; 0,1173]	-
RR [95 %-KI]	0,7059 [0,1455; 3,4256]	1,6667 [0,5203; 5,3385]	-
RD [95 %-KI]	-0,0490 [-0,2628; 0,1647]	2,3043 [0,1111; -0,1439]	-
p-Wert ^a	1,0000	0,3662	-
Interaktionstest			
p-Wert ^b	0,0070	0,0888	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. c: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte. KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quelle: Anhang 4-G			

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Veränderung im globalen Betreuer-Eindruck, Subgruppenanalyse nach aktueller Levetiracetam-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 45)	20 mg/kg/Tag (N = 40) ^c	
Primäre Analyse: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF) – „sehr stark und stark verbessert“			
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme: Nein			
Patienten mit Ereignis – n/N	13/34	14/31	9/51
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	0,3462 [0,1276; 0,9394]	0,2602 [0,0948; 0,7139]	-
RR [95 %-KI]	2,1667 [1,0433; 4,4995]	2,5591 [1,2601; 5,1975]	-
RD [95 %-KI]	0,2059 [0,0119; 0,3999]	0,2751 [0,0711; 0,4792]	-
p-Wert ^a	0,0443	0,0109	-
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme: Ja			
Patienten mit Ereignis – n/N	6/11	3/8	0/14
Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
OR [95 %-KI]	n.b.	n.b.	-
RR [95 %-KI]	n.b.	n.b.	-
RD [95 %-KI]	0,5455 [0,2512; 0,8397]	0,3750 [0,0395; 0,7105]	-
p-Wert ^a	0,0026	0,0364	-
Interaktionstest			
p-Wert ^b	0,0493	0,1819	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. c: Ein Patient schied an Tag 14 aus, bevor die erste CGIC an Tag 15 erfolgen sollte. KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RD = Risiko-Differenz; RR = Relatives Risiko Quelle: Anhang 4-G			

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche TEAE

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse, Jegliche TEAE, Subgruppenanalyse nach Geschlecht – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Milde TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE			
Geschlecht: männlich			
n/N	22/22	15/17	29/34
RR [95 % KI] ^b	1,1606 [0,9935; 1,3559]	1,0345 [0,8279; 1,2926]	-
p-Wert ^{a,b}	0,1448	1,0000	-
Geschlecht: weiblich			
n/N	18/22	23/24	29/31
RR [95 % KI] ^b	0,8725 [0,6964; 1,0931]	1,0244 [0,9045; 1,1603]	-
p-Wert ^{a,b}	0,2190	1,0000	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,0348	0,8946	-
<p>a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: Wenn die Anzahl der TEAE in beiden Gruppen nicht 0 ist, stammen die p-Werte aus dem Fisher's Exact-Test. Wenn die Anzahl der TEAE in einer der beiden Subgruppen 0 ist, werden die relativen Risiken und die 95 %-KI nach Addition von 0,5 zur Anzahl in beiden Gruppen berechnet; die p-Werte stammen aus Fisher's Exact-Tests auf der Grundlage der Originaldaten. c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse event Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: mild, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Milde TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem Tabelle 4-148			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
n/N	11/28	4/22	24/41
RR [95 % KI] ^b	0,6711 [0,3960; 1,1375]	0,3106 [0,1234; 0,7818]	-
p-Wert ^{a,b}	0,1449	0,0031	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
n/N	10/16	12/19	15/24
RR [95 % KI] ^b	1,0000 [0,6126; 1,6323]	1,0105 [0,6363; 1,6049]	-
p-Wert ^{a,b}	1,0000	1,0000	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,3481	0,0343	-
<p>a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: Wenn die Anzahl der TEAE in beiden Gruppen nicht 0 ist, stammen die p-Werte aus dem Fisher's Exact-Test. Wenn die Anzahl der TEAE in einer der beiden Subgruppen 0 ist, werden die relativen Risiken und die 95 %-KI nach Addition von 0,5 zur Anzahl in beiden Gruppen berechnet; die p-Werte stammen aus Fisher's Exact-Tests auf der Grundlage der Originaldaten. c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse event Quelle: Anhang 4-G</p>			

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: moderat

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: moderat, Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Moderate TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE			
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Nein			
n/N	11/28	14/22	10/41
RR [95 % KI] ^b	1,6107 [0,7928; 3,2724]	2,6091 [1,3970; 4,8729]	-
p-Wert ^{a,b}	0,2865	0,0031	-
Aktuelle Stiripentol-Einnahme: Ja			
n/N	5/16	5/19	7/24
RR [95 % KI] ^b	1,0714 [0,4112; 2,7914]	0,9023 [0,3396; 2,3972]	-
p-Wert ^{a,b}	1,0000	1,0000	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,4967	0,0379	-
a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: Wenn die Anzahl der TEAE in beiden Gruppen nicht 0 ist, stammen die p-Werte aus dem Fisher's Exact-Test. Wenn die Anzahl der TEAE in einer der beiden Subgruppen 0 ist, werden die relativen Risiken und die 95 %-KI nach Addition von 0,5 zur Anzahl in beiden Gruppen berechnet; die p-Werte stammen aus Fisher's Exact-Tests auf der Grundlage der Originaldaten. c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. d: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse event Quelle: Anhang 4-G			

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: moderat, Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1424 (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag).

GWEP1424 Merkmal	Moderate TEAE		
	Epidyolex®		PIAT + Placebo (gepoolt) (N = 65)
	10 mg/kg/Tag (N = 44)	20 mg/kg/Tag (N = 41)	
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE			
Anzahl vorheriger ASM: <4			
n/N	3/17	8/14	10/26
RR [95 % KI] ^b	0,4588 [0,1473; 1,4292]	1,4857 [0,7641; 2,8889]	-
p-Wert ^{a,b}	0,1874	0,3267	-
Anzahl vorheriger ASM: ≥4			
n/N	13/27	11/27	7/39
RR [95 % KI] ^b	2,6825 [1,2336; 5,8335]	2,2698 [1,0091; 5,1059]	-
p-Wert ^{a,b}	0,0137	0,0524	-
Interaktionstest			
p-Wert ^c	0,0059	0,6610	-
<p>a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: Wenn die Anzahl der TEAE in beiden Gruppen nicht 0 ist, stammen die p-Werte aus dem Fisher's Exact-Test. Wenn die Anzahl der TEAE in einer der beiden Subgruppen 0 ist, werden die relativen Risiken und die 95 %-KI nach Addition von 0,5 zur Anzahl in beiden Gruppen berechnet; die p-Werte stammen aus Fisher's Exact-Tests auf der Grundlage der Originaldaten. c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. d: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe</p> <p>ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse event</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Studie GWEP1332B**Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit**

Tabelle 4-151: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein		
n	17	38
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,194 [80,6%]	0,619 [38,1%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,313 [68,7%] (0,190, 0,517)	-
p-Wert	<0,0001	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja		
n	23	21
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,765 [23,5%]	0,956 [4,4%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,801 [19,9%] (0,484, 1,325)	-
p-Wert	0,3832	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	0,0102	
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-152: Endpunkt Morbidität: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit Subgruppenanalyse nach Anzahl aktuell eingenommener ASM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Anzahl aktuell eingenommener ASM: <3		
n	12	19
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,109 [89,1%]	0,768 [23,2%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,142 [85,8%] (0,074, 0,271)	-
p-Wert	<,0001	-
Anzahl aktuell eingenommener ASM: ≥3		
n	28	40
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,665 [33,5%]	0,711 [28,9%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,935 [6,5%] (0,625, 1,401)	-
p-Wert	0,7435	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	<0,0001	
<p>a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle

Tabelle 4-153: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle
 Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden
 Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

Merkmal	GWEP1332B	
	Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein		
n	17	38
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,228 [77,2%]	0,668 [33,2%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,341 [65,9%] (0,213, 0,545)	-
p-Wert	<0,0001	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja		
n	23	21
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,683 [31,7%]	0,980 [2,0%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,697 [30,3%] (0,434, 1,118)	-
p-Wert	0,1327	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	0,0359	
<p>a: Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-154: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle
Subgruppenanalyse nach Anzahl aktuell eingenommener ASM – RCT mit dem zu
bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B	Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Anzahl aktuell eingenommener ASM: <3		
n	12	19
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,117 [88,3%]	0,782 [21,8%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,150 [85,0%] (0,082, 0,275)	-
p-Wert	<0,0001	-
Anzahl aktuell eingenommener ASM: ≥3		
n	28	40
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,682 [31,8%]	0,759 [24,1%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,899 [10,1%] (0,615, 1,313)	-
p-Wert	0,5771	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	<0,0001	
a: Die Gesamtheit aller Krampfanfälle beinhalten konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle. Konvulsive Krampfanfälle beinhalten tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Krampfanfälle. Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absenzen.		
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.		
c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.		
d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.		
ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie		
Quelle: Anhang 4-G		

Endpunkt Epileptische Krampfanfälle: Veränderung der Häufigkeit nicht-krampfartiger Krampfanfälle

Tabelle 4-155: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-krampfartiger Krampfanfälle
Subgruppenanalyse nach aktueller Valproat-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden
Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B Merkmal	Häufigkeit Nicht-krampfartiger Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Negativ-Binomial-Modell Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Aktuelle Valproat Einnahme: Nein		
n	15	27
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,303 [69,7%]	0,504 [49,6%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,600 [40,0%] (0,250, 1,440)	-
p-Wert	0,2497	-
Aktuelle Valproat Einnahme: Ja		
n	25	32
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,978 [2,2%]	0,425 [57,5%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	2,303 [-130,3%] (1,021, 5,196)	-
p-Wert	0,0446	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	0,0278	
a: Nicht-krampfartige Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absencen.		
b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.		
c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.		
d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.		
KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie		
Quelle: Anhang 4-G		

Tabelle 4-156: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle
 Subgruppenanalyse nach aktueller Stiripentol-Einnahme – RCT mit dem zu bewertenden
 Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B Merkmal	Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Nein		
n	17	38
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,262 [73,8%] /	0,431 [56,9%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,609 [39,1%] (0,263, 1,410)	-
p-Wert	0,2439	-
Aktuelle Stiripentol Einnahme: Ja		
n	23	21
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	1,165 [-16,5%]	0,542 [45,8%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	2,151 [-115,1%] (0,884, 5,229)	-
p-Wert	0,0903	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	0,0432	
<p>a: Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-157: Endpunkt Morbidität: Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle
Subgruppenanalyse nach Anzahl aktuell eingenommener ASM – RCT mit dem zu
bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1332B (ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B Merkmal	Häufigkeit Nicht-konvulsiver Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo^c		
Anzahl aktuell eingenommener ASM: <3		
n	12	19
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,182 [81,8%]	0,573 [42,7%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	0,317 [68,3%] (0,089, 1,126)	-
p-Wert	0,0751	-
Anzahl aktuell eingenommener ASM: ≥3		
n	28	40
Verhältnis zu Baseline [Prozentuale Reduktion]	0,742 [25,8%]	0,409 [59,1%]
Verhältnis Behandlung [Prozentuale Reduktion] (95 % KI)	1,816 [-81,6%] (0,909, 3,629)	-
p-Wert	0,0902	-
Interaktionstest		
p-Wert ^d	0,0183	
<p>a: Nicht-konvulsive Krampfanfälle beinhalten myoklonische, zählbare partielle und andere partielle Krampfanfälle sowie Absencen.</p> <p>b: Die 14-wöchige Behandlungsphase beinhaltet die Titrations- und Erhaltungsphase.</p> <p>c: Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Anfälle als Responsevariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), Zeit (Baseline und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Interaktion zwischen Faktor, Zeit und Behandlung als feste Effekte und Patient als Zufallseffekt. Die logarithmisch transformierte Anzahl der Tage, an denen Anfälle gemeldet wurden, je Zeitraum ist als Offset enthalten.</p> <p>d: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität.</p> <p>ASM = anfallssuppressives Medikament; TEAE = treatment-emergent adverse event; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – TEAE nach Schweregrad: mild

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Subgruppenanalysen nach aktueller Valproat-Einnahme für Unerwünschte Ereignisse, TEAE nach Schweregrad: mild – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitsanalyse-Set der ASM-Population, 20 mg/kg/Tag).

GWEP1332B Merkmal	TEAE	
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag (N = 40)	PIAT + Placebo (N = 59)
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE:		
Aktuelle Valproat-Einnahme: Nein		
n/N	10/15	15/27
RR [95 % KI] ^b	1,2000 [0,7338; 1,9623]	-
p-Wert ^{a,b}	0,5306	-
Aktuelle Valproat-Einnahme: Ja		
n/N	7/25	21/32
RR [95 % KI] ^b	0,4267 [0,2169; 0,8395]	-
p-Wert ^{a,b}	0,0074	-
Interaktionstest		
p-Wert ^c	0,0184	
<p>a: Berechnung mittels Fisher's Exact Test. b: Wenn die Anzahl der TEAE in beiden Gruppen nicht 0 ist, stammen die p-Werte aus dem Fisher's Exact-Test. Wenn die Anzahl der TEAE in einer der beiden Subgruppen 0 ist, werden die relativen Risiken und die 95 %-KI nach Addition von 0,5 zur Anzahl in beiden Gruppen berechnet; die p-Werte stammen aus Fisher's Exact-Tests auf der Grundlage der Originaldaten. c: p-Wert aus Breslow-Day-Test auf Homogenität. d: Nicht auswertbar, da weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe; PIAT = Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RR = relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse event Quelle: Anhang 4-G</p>		

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Datenquelle
GWEP1424	Studienbericht [100-102]
	Studienregistereinträge [90-92]
	Publikationen und sonstige Quellen [41, 61, 78-81, 83, 85, 93-96]
GWEP1332B	Studienbericht [97-99]
	Studienregistereinträge [86-89]
	Publikationen und sonstige Quellen [41, 61, 78-82, 84, 93-96]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-163: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallellität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-165: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-166: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-168: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-169: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung der Ergebnissicherheit sind gemäß IQWiG-Methodenpapier mindestens zwei unabhängig voneinander durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher

Ergebnissicherheit und statistisch signifikantem Ergebnis als Anforderung für die Aussagesicherheit eines Belegs genannt. Liegt eine mäßige Ergebnissicherheit vor, ist ein Hinweis ableitbar.

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. Diese Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® in den zwei zugelassenen Dosierungen 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag im Vergleich zu PIAT + Placebo über eine Studiendauer von 14 Wochen.

Die beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B sind doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre), mittels interaktiver webbasierter Systeme (Interactive Web Response System, IWRS). Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen (u.a. Berechnung des Effektmaßes RR) wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß der Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [48]. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt.

Für dieses Nutzendossier wurden nur die Patienten ausgewertet, die entsprechend der Fachinformation Epidyolex® als Zusatztherapie zusammen mit Clobazam erhalten haben. Da das Kriterium zur Auswahl dieser Zielpopulation (aktuelle Clobazam-Anwendung), bei der Randomisierung nicht Bestandteil der Stratifizierung war, ist die Wahrung der Randomisierung nicht sicher. Als zVT wurde eine patientenindividuelle Zusatztherapie vom G-BA bestimmt, die neben anderen anfallssuppressiven Medikamenten auch Clobazam umfassen kann. Daher wurde sowohl ein Vergleich gegenüber den Patienten vorgenommen, die zu Baseline und während der gesamten Studie neben anderen anfallssuppressiven Medikamenten Clobazam + Placebo erhalten haben (In-Label Population), als auch gegenüber den Patienten der gesamten PIAT + Placebo-Population (ohne Einschränkung; ASM-Population). In diesem Fall kann die Randomisierung analog ebenfalls nicht gewährleistet werden. Allerdings sind die demographischen Charakteristika und die Krankheitscharakteristika (ausgenommen Baseline-Krampfanfallshäufigkeit) der Studienarme der In-Label und der ASM-Population jeweils vergleichbar, sodass ein Vergleich weiterhin adäquat ist. Die Unterschiede in der Baseline-Krampfanfallshäufigkeit (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1) werden durch die statistischen Analysen adäquat berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Das Verzerrungspotential der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B wird daher lediglich aus formalen Gründen auf Studienebene als hoch bewertet. Auf Endpunktebene ergibt die Bewertung ein niedriges Verzerrungspotential, da die Endpunkterheber verblindet waren, alle Patienten gemäß des ITT-Prinzips eingeschlossen wurden und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung auf Basis der per SAP a priori geplanten Analysen durchgeführt wurde, um

eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß der Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [48]. Post-hoc Analysen, welche nicht prädefiniert waren, wurden adäquat begründet.

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich aufgrund des Vorliegens von 2 RCT, d. h. Evidenz der höchsten Stufe 1b und der benannten möglichen Verzerrung auf Studienebene hinsichtlich der Aussagekraft ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen**.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

In Tabelle 4-170 sind die Ergebnisse zu der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag vs. Placebo basierend auf der In-Label Population und der ASM-Population aus der Studie GWEP1424 zusammengefasst. Tabelle 4-171 zeigt die Ergebnisse zu der Höchstdosis 20 mg/kg/Tag vs. Placebo basierend auf der In-Label Population und der ASM-Population aus der Studie GWEP1424 und GWEP1332B, sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse.

Tabelle 4-170: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1424

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Morbidität					
Gesamt-Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,57 [0,42; 0,78]	0,0006	0,48 [0,37; 0,64]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,75 [0,94; 3,27]	0,0762	2,11 [1,18; 3,77] / 0,47 [0,27; 0,85]	0,0062	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,76 [1,09; 2,83] / 0,57 [0,35; 0,92]	0,0188	2,06 [1,33; 3,18] / 0,49 [0,31; 0,75]	0,0002	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,42 [1,15; 1,76] / 0,70 [0,57; 0,87]	0,0013	1,44 [1,17; 1,78] / 0,69 [0,56; 0,85]	<0,0001	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,00 [0,93; 1,08]	0,9191	1,01 [0,95; 1,07]	0,7028	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,85 [0,71; 1,02]	0,0712	0,76 [0,63; 0,90]	0,0037	
Konvulsive Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Häufigkeit	0,63 [0,45; 0,88]	0,0064	0,53 [0,40; 0,72]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR / rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,32 [0,75; 2,34]	0,3325	1,59 [0,97; 2,63]	0,0511	

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Anteil Patienten mit Reduktion \geq 50 %	1,47 [0,99; 2,18] / 0,68 [0,46; 1,01]	0,0599	1,67 [1,18; 2,37] / 0,60 [0,42; 0,85]	0,0014	
Anteil Patienten mit Reduktion \geq 75 %	1,42 [1,11; 1,81] / 0,83 [0,67; 1,01]	0,0042	1,47 [1,17; 1,85] / 0,68 [0,54; 0,85]	<0,0001	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,02 [0,94; 1,11]	0,5747	1,03 [0,96; 1,11]	0,3372	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,91 [0,74; 1,12]	0,3775	0,87 [0,72; 1,05]	0,1766	
Nicht-convulsive Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	Gering
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,54 [0,33; 0,87]	0,0119	0,44 [0,28; 0,69]	0,0003	
	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion \geq 25 %	1,57 [0,64; 3,84]	0,3298	2,28 [1,04; 4,98] / 0,44 [0,20; 0,96]	0,0270	
Anteil Patienten mit Reduktion \geq 50 %	1,34 [0,72; 2,49]	0,3551	1,56 [0,90; 2,70]	0,0994	
Anteil Patienten mit Reduktion \geq 75 %	1,65 [1,11; 2,47] / 0,61 [0,40; 0,90]	0,0111	1,62 [1,10; 2,39] / 0,62 [0,42; 0,91]	0,0067	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,07 [0,85; 1,35]	0,5475	1,12 [0,92; 1,37]	0,2381	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,96 [0,77; 1,19]	0,6648	0,78 [0,61; 0,99]	0,0429	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt					
	<i>Effektschätzer^{e,h} [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^{e,h} [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	Beträchtlich
Veränderung zu Baseline	1,48 [1,00; 2,20]	0,0529	1,84 [1,30; 2,61]	0,0007	
Status epilepticus (SE)					
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	↔
Anteil Patienten mit konvulsivem SE	0,94 [0,83; 1,07]	0,3102	0,91 [0,81; 1,02]	0,1124	
Anteil Patienten mit nicht-convulsivem SE	1,02 [0,91; 1,13]	0,7811	1,04 [0,94; 1,14]	0,4031	

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex® 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung ^f (CGIC) – LOCF					
	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^g</i>	
Veränderung zu Baseline	4,05 [1,79; 9,17]	0,0008	4,56 [2,18; 9,55]	<0,0001	Beträchtlich
	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI, MI]	1,44 [1,08; 1,91] / 0,69 [0,52; 0,93]	0,018	1,49 [1,14; 1,95] / 0,67 [0,51; 0,88]	0,002	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW, MW, SW]	0,95 [0,86; 1,04]	0,344	0,93 [0,85; 1,02]	0,237	
Verträglichkeit					
TEAE – Gesamtraten					
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Jegliches TEAE	1,07 [0,97; 1,19]	0,36148	0,98 [0,87; 1,11]	1,00000	↔
TEAE nach Schweregrad	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR / rRR^h [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Mild	1,48 [1,03; 2,14] / 0,68 [0,47; 0,97]	0,04676	1,26 [0,87; 1,82]	0,24164	
Moderat	0,67 [0,34; 1,31]	0,24976	0,72 [0,41; 1,27]	0,29184	
Schwer	0,36 [0,04; 3,30]	0,61689	0,45 [0,08; 2,59]	0,39132	
Schwerwiegendes TEAE	0,75 [0,32; 1,79]	0,59347	0,68 [0,31; 1,49]	0,44989	
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	1,07 [0,02; 52,85]	1,0000	0,68 [0,01; 33,48]	1,0000	
Fatale TEAE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
AESI	n.b.	n.b.	0,23 [0,01; 5,41]	0,40367	
<p>a: In-Label Population enthält nur Patienten, die neben der PIAT gemäß der Zulassung von Epidyolex® gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben.</p> <p>b: 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>c: 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>d: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>e: p-Wert basierend auf Fisher's ExactTest.</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</p>					

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a	ASM-Population ^b	Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo	Epidyolex [®] 10 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo	
aus Cochrane-Armitrage-Trend Test			
h: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das reverse Effektmaß gebildet.			
i: Zusatznutzen abgeleitet von den Ergebnissen basierend auf der ASM-Population.			
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied			
AESI = adverse events of special interest; 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 4-171: 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	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Morbidität					
Gesamt-Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	0,68 [0,53; 0,87]	< 0,01	0,61 [0,49; 0,77]	< 0,01	Beträchtlich
	<i>RR /rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR /rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,62 [1,13; 2,32] / 0,62 [0,43; 0,88]	< 0,01	1,66 [1,18; 2,34] / 0,60 [0,43; 0,85]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,47 [1,11; 1,93] / 0,68 [0,52; 0,90]	< 0,01	1,54 [1,19; 2,00] / 0,65 [0,50; 0,84]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,20 [1,04; 1,39] / 0,83 [0,72; 0,96]	0,01	1,23 [1,07; 1,41] / 0,81 [0,71; 0,93]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,04 [0,99; 1,10]	0,11	1,05 [0,99; 1,11]	0,10	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,81 [0,70; 0,94] / 1,23 [1,06; 1,43]	< 0,01	0,75 [0,65; 0,87] / 1,33 [1,15; 1,53]	< 0,01	

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatz- nutzens ⁱ
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Konvulsive Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfalls- häufigkeit zu Baseline	0,63 [0,49; 0,82]	< 0,01	0,60 [0,48; 0,75]	< 0,01	Beträchtlich
	<i>RR/ rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR/ rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,87 [1,23; 2,85] / 0,53 [0,35; 0,81]	< 0,01	1,92 [1,29; 2,86] / 0,52 [0,35; 0,78]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,51 [1,15; 1,99] / 0,66 [0,50; 0,87]	< 0,01	1,56 [1,21; 2,02] / 0,64 [0,50; 0,83]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,17 [1,01; 1,36] / 0,85 [0,74; 0,99]	0,04	1,21 [1,05; 1,38] / 0,83 [0,78; 0,95]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,04 [0,99; 1,10]	0,11	1,05 [0,99; 1,11]	0,10	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,82 [0,69; 0,97] / 1,22 [1,03; 1,45]	0,02	0,79 [0,68; 0,92] / 1,26 [1,09; 1,46]	< 0,01	
Nicht-konvulsive Krampfanfälle					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung der Krampfanfalls- häufigkeit zu Baseline	0,99 [0,66; 1,48]	0,95	0,86 [0,60; 1,24]	0,43	↔
	<i>RR/ rRR</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR/ rRR</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	1,17 [0,67; 2,05]	0,57	1,36 [0,81; 2,26]	0,24	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	1,12 [0,75; 1,67]	0,59	1,23 [0,86; 1,78]	0,26	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	1,13 [0,87; 1,45]	0,36	1,09 [0,86; 1,39]	0,46	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	1,05 [0,88; 1,24]	0,60	1,07 [0,92; 1,26]	0,38	
Anteil Patienten mit Anstieg > 0 %	0,93 [0,79; 1,12] / 1,07 [0,89; 1,27]	0,48	0,84 [0,70; 1,01] / 1,19 [0,99; 1,42]	0,06	

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

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatz- nutzens ⁱ
	Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex® 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt					
	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Effektschätzer^c</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	
Veränderung zu Baseline	1,69 [1,26; 2,25]	< 0,01	1,84 [1,42; 2,37]	< 0,01	Beträchtlich
Status epilepticus (SE)					
	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	<i>RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^d</i>	
Anteil Patienten mit konvulsivem SE	1,03 [0,98; 1,08]	0,23	1,03 [0,98; 1,07]	0,27	↔
Anteil Patienten mit nicht- konvulsivem SE	1,00 [0,94; 1,05]	0,90	1,00 [0,95; 1,05]	0,94	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) ^f – LOCF					
	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^h</i>	<i>OR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^h</i>	
Veränderung zu Baseline	3,22 [1,78; 5,83]	< 0,01	3,24 [1,91; 5,51]	< 0,01	Beträchtlich
	<i>RR /rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR /rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI, MI]	1,39 [1,14; 1,69] / 0,72 [0,59; 0,88]	< 0,01	1,38 [1,15; 1,67] / 0,72 [0,60; 0,87]	< 0,01	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW, MW, SW]	0,99 [0,89; 1,10] / 1,01 [0,91; 1,12]	0,79	0,99 [0,90; 1,09] / 1,01 [0,92; 1,11]	0,84	
Verträglichkeit					
TEAE – Gesamtraten					
	<i>RR</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Jegliches TEAE	Nicht auswertbar ^j	-	Nicht auswertbar ^j	-	-
	<i>RR /rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	<i>RR /rRR^h</i> <i>[95 %-KI]</i>	<i>p-Wert^e</i>	
Mild	1,64 [1,21; 2,23] / 0,61 [0,45; 0,83]	< 0,01	1,48 [1,10; 2,00] / 0,68 [0,50; 0,91]	< 0,01	↔
Moderat	0,44 [0,26; 0,75]	< 0,01	0,46 [0,30; 0,72]	< 0,01	Beträchtlicher Schaden
Schwer	0,22 [0,05; 0,98]	0,05	0,27 [0,09; 0,85]	0,03	Beträchtlicher Schaden

Dimension Endpunkt	In-Label Population ^a		ASM-Population ^b		Ausmaß des Zusatznutzens ⁱ
	Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		Epidyolex [®] 20 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo		
Schwerwiegendes TEAE	0,50 [0,23; 1,10]	0,09	0,46 [0,24; 0,89]	0,02	Beträchtlicher Schaden
TEAE, das zum Therapieabbruch führte	0,15 [0,03; 0,81]	0,03	0,10 [0,02; 0,52]	< 0,01	Beträchtlicher Schaden
Fatale TEAE	n.d.	-	n.d.	-	-
AESI	n.d.	-	n.d.	-	-

a: In-Label Population enthält nur Patienten, die neben der PIAT gemäß der Zulassung von Epidyolex[®] gleichzeitig Clobazam erhalten haben bzw. enthält nur Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe, die gleichzeitig Clobazam erhalten haben.

b: 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.

c: 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.

d: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

e: p-Wert basierend auf Fisher-Test.

f: Veränderung im globalen Betreuer Eindruck zum Ende des Studienzeitraums (LOCF)

g: 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

h: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das reverse Effektmaß gebildet.

i: Zusatznutzen abgeleitet von den Ergebnissen basierend auf der ASM-Population.

j: Bedeuten Heterogenität; Einzelergebnisse der Studien siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

AESI = adverse events of special interest; 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.

Erhaltungsdosis 10 mg/kg/Tag

Epileptische Krampfanfälle

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. Auch die Betrachtung der nicht-konvulsiven Anfälle zeigte eine signifikante Reduktion in der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle um 56,0 % (Effektschätzer: 0,44; [95 %-KI: 0,28; 0,69]; $p = 0,0003$).

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 (siehe Tabelle 4-170). Auch für die nicht-konvulsiven Krampfanfälle sind für die Reduktion ≥ 75 % signifikant mehr Responder in der Epidyolex[®]-Gruppe im Vergleich mit PIAT + Placebo zu verzeichnen ($p = 0,0067$). Die Ergebnisse aus den Responderanalysen hinsichtlich eines Anstiegs an Krampfanfällen (gesamt, konvulsiv, nicht-konvulsiv) zeigen zudem einen Vorteil von Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo mit signifikant weniger Patienten mit einem Anstieg an Krampfanfällen (siehe Tabelle 4-170).

Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage, dass unter Behandlung mit Epidyolex[®] ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden kann ($p = 0,0007$). Dabei beträgt die prozentuale Reduktion im Verhältnis zur PIAT + Placebo-Gruppe $-84,1$ % (95 %-KI: [$-160,6$ %, $-30,0$ %], $p = 0,0007$), d.h. in der Epidyolex[®]-Gruppe ist im Vergleich zu PIAT + Placebo eine Verlängerung des Zeitraums ohne jeglichen Krampfanfall um 84,1 % ermittelt worden.

In der Gesamtschau der ASM-Population wird mit der Zusatztherapie Epidyolex[®] (10 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam 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. Die Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle und die Verlängerung der Zeit ohne jegliche Krampfanfälle bedeutet für Patienten und ihre Familien eine beträchtliche Entlastung hinsichtlich der Krankheitslast.

Globaler Betreuer Eindruck der Veränderung (CGIC [Caregiver Global Impression of Change])

Mit dieser anerkannten 7-stufigen Likert-Skala wird eine Einschätzung der Betreuungsperson zur Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten erfragt. Es wurde der Anteil der Probanden mit Verbesserung oder Verschlechterung zu Studienende analysiert.

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

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

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. Auf der Ebene nach SOK und PT ist für den PT „Somnolenz“ mit RR = 0,41 (95 %-KI: [0,20; 0,84], $p = 0,01792$) und Pneumonie mit RR = 0,12 (95 %-KI: [0,02; 1,00], $p = 0,03835$) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Epidyolex[®] festzustellen. Die gemeldeten TEAE (Treatment emergent adverse event) waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad.

Höchstdosis 20 mg/kg/ Tag

Epileptische Krampfanfälle

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der 20 mg/kg/Tag Dosis der Studien GWEP1424 und GWEP1332B zeigen für die ASM-Population in den Endpunkten zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv) zum Ende der Behandlung ebenfalls einen signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag). Die Effektschätzer zeigen mit einem Wert von 0,61 (95 %-KI: [0,49; 0,77] und $p < 0,01$) für die Gesamtkrampfanfälle als auch mit 0,60 (95 %-KI: [0,48; 0,75] und $p < 0,01$) für die konvulsiven Krampfanfälle eine bedeutsame Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, konvulsiv) zeigen ebenfalls einen signifikanten Vorteil für Epidyolex[®]. Dies bildet sich für die Gesamt-Krampfanfälle und die konvulsiven Krampfanfälle sowohl in der Reduktion um ≥ 25 %, ≥ 50 % und um ≥ 75 % ab, als auch bei dem Anstieg < 0 %. Es sind signifikant mehr Responder unter Epidyolex[®] als unter PIAT + Placebo zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-171).

Für die Reduktion der nicht-krampfartigen Krampfanfälle ist kein signifikanter Unterschied in den Analysen zur Reduktion zu Baseline als auch in den Responderanalysen zwischen Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo zu verzeichnen.

Wie für die 10 mg/kg/Tag-Dosis zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt *Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfall*, dass unter Behandlung mit Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden kann ($p < 0,01$).

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, krampfartig) im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht.

Globaler Betreuer Eindruck der Veränderung (CGIC [Caregiver Global Impression of Change])

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.

Damit zeigt sich auch im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand des CGIC unter Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) in Kombination mit Clobazam eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu PIAT + Placebo.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau eine akzeptable Verträglichkeit. Die gemeldeten TEAE waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad. Die am häufigsten mit der Höchstdosis auftretenden TEAE sind „Somnolenz“, „Ermüdung“, „Appetit vermindert“, „Diarrhö“ und „Aspartataminotransferase erhöht“. Diese dosisabhängig auftretenden unerwünschten Ereignisse sind in der Fachinformation als solche ausgewiesen [15]. In der Auswertung der Meta-Analysen der TEAE-Gesamtraten fällt auf, dass mit der höheren Dosis Epidyolex[®] im Vergleich zur PIAT + Placebo signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von schweren und schwerwiegenden TEAE, sowie des Abbruchs aufgrund von TEAE zu erkennen sind (siehe Tabelle 4-171). Die weiterführende Analyse der schweren und schwerwiegenden TEAE und der TEAE auf SOK und PT-Ebene, die zum Abbruch führten, zeigt allerdings, dass diese sich nicht auf bestimmte PT beziehen. 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das DS ist eines der am schwersten zu therapierenden Epilepsiesyndrome der frühen Kindheit, welches mit therapieresistenten Krampfanfällen einhergeht, die durch die aktuell zur Verfügung stehenden anfallssuppressiven Medikamenten nicht kontrolliert werden können [7, 17, 18]. 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 einzigartigen multimodalen Wirkmechanismus beruht. In der Gesamtschau 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.*

Insgesamt zeigt Epidyolex[®] damit einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-172: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-595_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2021

2. Europäisches Parlament und Rat (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:32000R0141>, [Aufgerufen am: 19.05.2023]. 2000

3. European Medicines Agency (EMA), Orphan decision EU/3/14/1339 Epidyolex for Dravet Syndrome. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339>, [Aufgerufen am: 19.05.2023]. 2014

4. European Medicines Agency (EMA), Orphan Maintenance Assessment Report EMA/428872/2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, [Aufgerufen am: 19.05.2023]. 2019

5. Bundesministerium der Justiz, Bundesamts für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 11. Mai 2023 (BGBl. 2023 Nr. 123) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 19.05.2023].

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-350, 2022-B-351, 2022-B-352. [Aufgerufen am: 14.08.2023]. 2023
7. Fattorusso, A., Matricardi, S., Mencaroni, E., Dell'Isola, G. B., Di Cara, G. et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Frontiers in Neurology* 2021; 12.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Abteilung Fachberatung Medizin, Recherche und Synopse zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2022-B-351 (Cannabidiol). Indikation: Adjuvante Therapie zur Behandlung im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom [Aufgerufen am: 14.08.2023]. 2023
9. European Medicines Agency (EMA) / CHMP, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2018
10. European Medicines Agency (EMA), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Revision 2. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf, [Aufgerufen am: 22.06.2023]. 2010
11. Jazz Pharmaceuticals, Zusatzanalysen Patientencharakteristika Studie GWEP1424 und GWEP1332B [Aufgerufen am: 24.10.2023]. 2023
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>, [Aufgerufen am: 15.12.2022]. 2022
13. Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmschurst, J. M., Specchio, N. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63(6): 1349-1397.
14. AbZ Pharma, Fachinformation Valproat AbZ Retardtabletten, Stand: Dezember 2021, Version 7. URL:

<https://www.abz.de/assets/products/de/label/Valproat%20AbZ%20Retardtabletten%20-%207.pdf?pzn=1048569>, [Aufgerufen am: 24.10.2023]. 2021

15. European Medicines Agency (EMA), Epidyolex: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. Stand 04.07.2023

16. docmetric GmbH, Analyse der Versorgungsdaten von Epidyolex in Deutschland von 03/2020 - 09/2023 [Aufgerufen am: 27.11.2023]. 2023

17. Dravet, C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 3-9.

18. Strzelczyk, A., Lagae, L., Kurlemann, G., Flege, S., Bast, T. et al. Klinische Charakteristika und Lebensqualität beim Dravet-Syndrom: Ergebnisse der deutschen Kohorte des „Dravet syndrome caregiver survey“ (DISCUSS). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2021.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-064 [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2017

20. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, [Aufgerufen am: 29.11.2023]. 2023

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1079 - Perampanel (Epilepsie, 4 bis < 12 Jahre, fokale Anfälle) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4307/2020-12-15-Nutzenbewertung-IQWiG-Perampanel-D-604.pdf>, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1080 - Perampanel (Epilepsie, 7 bis < 12 Jahre, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4325/2020-12-15-Nutzenbewertung-IQWiG-Perampanel-D-634.pdf>, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 1188 - Cenobamat (Epilepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cenobamat_D-694.pdf, [Aufgerufen am: 02.05.2023]. 2021
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-200 [Aufgerufen am: 29.11.2023]. 2023
25. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association: JMLA* 2006; 94(4): 451-5.
26. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Epidyolex; International non-proprietary name: cannabidiol. Procedure No. EMEA/H/C/004675/0000. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2019
27. Cooper, M. S., McIntosh, A., Crompton, D. E., McMahon, J. M., Schneider, A. et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016; 128: 43-47.
28. Skluzacek, J. V., Watts, K. P., Parsy, O., Wical, B., Camfield, P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 95-101.
29. Schubert-Bast, S., Kay, L., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav* 2022; 126: 108442.
30. Sakauchi, M., Oguni, H., Kato, I., Osawa, M., Hirose, S. et al. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 50-4.
31. Genton, P., Velizarova, R., Dravet, C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 44-9.
32. Shmueli, S., Sisodiya, S. M., Gunning, W. B., Sander, J. W., Thijs, R. D. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A): 69-74.

33. Li, W., Schneider, A. L., Scheffer, I. E. Defining Dravet syndrome: An essential prerequisite for precision medicine trials. *Epilepsia* 2021; 62(9): 2205-2217.
34. Camfield, P., Camfield, C., Nolan, K. Helping Families Cope with the Severe Stress of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016; 43 Suppl 3: S9-S12.
35. Novy, J., Belluzzo, M., Caboclo, L. O., Catarino, C. B., Yogarajah, M. et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain* 2013; 136(Pt 10): 3187-99.
36. Trinka, E., Bauer, G., Oberaigner, W., Ndayisaba, J. P., Seppi, K. et al. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 2013; 54(3): 495-501.
37. Thurman, D. J., Logroscino, G., Beghi, E., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C. et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58(1): 17-26.
38. Donner, E. J., Camfield, P., Brooks, L., Buchhalter, J., Camfield, C. et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2017; 70: 7-15.
39. Ruthirago, D., Julayanont, P., Karukote, A., Shehabeldin, M., Nugent, K. Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci* 2018; 128(11): 1052-1060.
40. Van Dam Vanessa , K. C. M. Dravet Syndrome: an update. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2013;164(05):153-157 2013.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4082/2020-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-595.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2021
42. Gataullina, S., Dulac, O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* 2017; 44: 58-64.

43. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E. et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-23.
44. Tsounis, S., Kimiskidis, V. K., Kazis, D., Gkiatas, K., Garganis, K. et al. An open-label, add-on study of pregabalin in patients with partial seizures: a multicenter trial in Greece. *Seizure* 2011; 20(9): 701-5.
45. Zadeh, W. W., Escartin, A., Byrnes, W., Tennigkeit, F., Borghs, S. et al. Efficacy and safety of lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: A multicentre open-label trial. *Seizure* 2015; 31: 72-9.
46. Van Nuland, A., Ivanenko, A., Meskis, M. A., Villas, N., Knupp, K. G. et al. Sleep in Dravet syndrome: A parent-driven survey. *Seizure* 2021; 85: 102-110.
47. Gulati, S. Sleep and drug resistant epilepsy in children. *Sleep Medicine and Disorders: International Journal* 2018; 2.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden Version 7.0. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, [Aufgerufen am: 25.09.2023]. 2023
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Volanesorsen. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2019
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Selumetinib. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021
51. Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2011; 18(9): 1122-1131.

52. Lichtman, A. H., Lux, E. A., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R. et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2018; 55(2): 179-188.e1.
53. Serpell, M., Ratcliffe, S., Hovorka, J., Schofield, M., Taylor, L. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain* 2014; 18(7): 999-1012.
54. Sparrow, S.S. (2011). Vineland Adaptive Behavior Scales. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY.
55. Berg, A. T., Caplan, R., Baca, C. B., Vickrey, B. G. Adaptive behavior and later school achievement in children with early-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(7): 661-7.
56. de Bildt, A., Kraijer, D., Sytema, S., Minderaa, R. The psychometric properties of the Vineland Adaptive Behavior Scales in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2005; 35(1): 53-62.
57. Middleton, H. A., Keene, R. G., Brown, G. W. Convergent and discriminant validities of the Scales of Independent Behavior and the revised Vineland Adaptive Behavior Scales. *Am J Ment Retard* 1990; 94(6): 669-73.
58. Perry, A., Factor, D. C. Psychometric validity and clinical usefulness of the Vineland Adaptive Behavior Scales and the AAMD Adaptive Behavior Scale for an autistic sample. *J Autism Dev Disord* 1989; 19(1): 41-55.
59. Jazz Pharmaceuticals. Zusatzanalysen Studie GWEP1424 [Aufgerufen am: 01.11.2023]. 2023
60. Jazz Pharmaceuticals. Zusatzanalysen Studie GWEP1332B [Aufgerufen am: 01.11.2023]. 2023
61. GW Pharmaceuticals plc, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Cannabidiol (Epidyolex®) Modul 4 A Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4081/2020-10-15_Modul4A_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2020

62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Cannabidiol. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4752/2021-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-683.pdf, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021
63. Sabaz, M., Cairns, D. R., Lawson, J. A., Nheu, N., Bleasel, A. F. et al. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(6): 765-74.
64. Sabaz, M., Lawson, J. A., Cairns, D. R., Duchowny, M. S., Resnick, T. J. et al. Validation of the quality of life in childhood epilepsy questionnaire in American epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2003; 4(6): 680-91.
65. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, [Aufgerufen am: 29.11.2023]. 2023
66. R Core Team, R: A language and environment for statistical computing. URL: <http://www.R-project.org>, [Aufgerufen am 27.09.2023]. 2015
67. Schwarzer, Guido, General Package for Meta-Analysis. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf>, [Aufgerufen am: 27.09.2023]. 2023
68. Lagae, L., Brambilla, I., Mingorance, A., Gibson, E., Battersby, A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(1): 63-72.
69. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN 159, Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>, [Aufgerufen am: 15.12.2022]. 2021
70. Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs* 2022; 36(3): 217-237.

71. Löscher, W., Klein, P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* 2021; 35(9): 935-963.

72. Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., Kwan, P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 279-286.

73. Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-2.

74. Lersch, R., Jannadi, R., Grosse, L., Wagner, M., Schneider, M. F. et al. Targeted Molecular Strategies for Genetic Neurodevelopmental Disorders: Emerging Lessons from Dravet Syndrome. *Neuroscientist* 2022: 10738584221088244.

75. Guerrini, R. Dravet syndrome: the main issues. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16 Suppl 1: S1-4.

76. Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C. et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68(6): 1327-32.

77. Zuberi, S. M., Brunklaus, A., Birch, R., Reavey, E., Duncan, J. et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology* 2011; 76(7): 594-600.

78. Bialer, M., Perucca, E. Does cannabidiol have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials. *Epilepsia* 2020; 61(6): 1082-1089.

79. Gunning, B., Mazurkiewicz-Bełdzińska, M., Chin, R. F. M., Bhathal, H., Nortvedt, C. et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta neurologica Scandinavica* 2021; 143(2): 154-163.

80. Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E., Zaccara, G., Striano, P. et al. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *CNS drugs* 2020; 34(3): 229-241.

81. Lattanzi, S., Trinka, E., Striano, P., Zaccara, G., Del Giovane, C. et al. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2020; 61(6): 1090-1098.

82. CENTRAL, GW Research Ltd. A study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000995-24-PL>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014
83. CENTRAL, GW Research Ltd. A study of the safety and efficacy of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002939-34-ES>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014
84. CENTRAL, Jazz Pharmaceuticals. Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091375>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014
85. CENTRAL, Jazz Pharmaceuticals. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224703>, [Aufgerufen am: 05.09.2021]. 2014
86. ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091375>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015
87. ICTRP, Pharmaceuticals, J. Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091375>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014
88. EU-CTR, GW Research Ltd. A double-blind, placebo-controlled two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000995-24, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014
89. ICTRP, GW Research Ltd. A study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000995-24, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014

90. ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224703>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014

91. ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224703>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015

92. EU-CTR, GW Research Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002939-34, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014

93. GW Pharmaceuticals plc, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Cannabidiol (Epidyolex®) Modul 4 A Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3372/2019-10-15_Modul4A_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2019

94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cannabidiol - AWG A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3373/2019-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-484.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2020

95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3470/2020-04-02_Amendment-G-BA_Cannabidiol_D-484.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2020

96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4386/2021-04-15_Amendment-G-BA_Cannabidiol_D-595.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2021

97. GW Pharma A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (SP 1332) 2014.

98. GW Pharma A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (SAP 1332). 2015.

99. GW Pharma A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (CSR 1332). 2016.

100. GW Pharma A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (SP 1424). 2018.

101. GW Pharma A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (CSR 1424). 2018/2019.

102. GW Pharma A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (SAP 1424). 2019.

103. GW Pharma (International) B.V., Dossieranalysen Studie GWEP1424, GWEP1332B [Aufgerufen am: 25.09.2023]. 2020

104. European Medicines Agency (EMA), Assessment report Epidyolex EMEA/H/C/004675/0000. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 07.06.2023]. 2019

105. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Clinical Evaluation of Antiepileptic Drugs (adults and children). URL: <https://www.fda.gov/media/71165/download>, [Aufgerufen am: 15.09.2023]. 1981

106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4386/2021-04-15_Amendment-G-BA_Cannabidiol_D-595.pdf, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021

107. Wyrwich, K. W., Wolinsky, F. D. Identifying meaningful intra-individual change standards for health-related quality of life measures. J Eval Clin Pract 2000; 6(1): 39-49.

108. Syri Pharma, Fachinformation Clobazam Syri Pharma® 2mg/ml Suspension zum Einnehmen. Stand Januar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023311>, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2021

109. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Frisium®. Fachinformation 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline		
Suchoberfläche	Proquest		
Datum der Suche	05.09.2023		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT Filter nach Wong [25]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	MESH.EXACT.EXPLODE("Epilepsies, Myoclonic")	5456	Indikation
2	ab,ti(Dravet*)	1493	
3	ab,ti(epilep* AND (encephalopath* OR enzephalopath*))	6571	
4	ab,ti(severe AND (myoclon* OR polymorph*) AND epilep* AND infan*)	541	
5	ab,ti(SMEI* OR PMEI)	370	
6	ab,ti(epilep* AND polymorph* AND seizure*)	651	
7	MESH.EXACT.EXPLODE("NAV1.1 Voltage-Gated Sodium Channel")	1043	
8	ab,ti(sodium AND voltage AND gated AND channel AND alpha)	610	
9	ab,ti(SCN1A)	1337	
10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	14067	
11	MESH.EXACT.EXPLODE("Cannabidiol")	3305	Intervention
12	ti,ab(cannabidiol* OR CBD)	11840	
13	ti,ab(cannabis AND sativa AND extract)	435	
14	ti,ab(epidyolex* OR epidiolex*)	163	
15	ti,ab(GWP42003-P)	0	
16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	12414	
17	S16 AND S10	279	Indikation + Intervention
18	ti,ab(random* OR double-blind*)	1482448	RCT Filter nach Wong
19	ti,ab,su(placebo)	263106	
20	S19 OR S18	1557113	
21	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	5150861	Ausschlussgründe
22	S17 AND S20	82	Zusammenfügen
23	S22 NOT S21	82	

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

Datenbankname	Embase		
Suchoberfläche	Proquest		
Datum der Suche	05.09.2023		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT Filter nach Wong [25]		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	EMB.EXACT.EXPLODE("myoclonus epilepsy")	16591	Indikation
2	EMB.EXACT.EXPLODE("severe myoclonic epilepsy in infancy")	2812	
3	ab,ti(Dravet*)	2471	
4	ab,ti(epilep* AND (encephalopath* OR enzephalopath*))	11877	
5	ab,ti(severe AND (myoclon* OR polymorph*) AND epilep* AND infan*)	891	
6	ab,ti(SMEI* OR PMEI)	498	
7	ab,ti(epilep* AND polymorph* AND seizure*)	1107	
8	EMB.EXACT.EXPLODE("sodium channel Nav1.1")	2186	
9	ab,ti(sodium AND voltage AND gated AND channel AND alpha)	410	
10	ab,ti(SCN1A)	2205	
11	S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	29984	
12	EMB.EXACT.EXPLODE("cannabidiol")	9110	Intervention
13	ti,ab(cannabidiol* OR CBD)	19332	
14	ti,ab(cannabis AND sativa AND extract)	563	
15	ti,ab(epidyolex* OR epidiolex*)	285	
16	ti,ab(GWP42003-P)	3	
17	S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	22444	
18	S17 AND S11	719	Indikation + Intervention
19	ti,ab(random* OR double-blind*)	2035118	RCT Filter nach Wong
20	ti,ab,su(placebo)	537336	
21	S19 OR S18	2272199	
22	EMB.EXACT.EXPLODE("animal") NOT EMB.EXACT.EXPLODE("human")	5843489	Ausschlussgründe
23	S17 AND S20	201	Zusammenfügen
24	S22 NOT S21	199	

Datenbankname	Cochrane		
Suchoberfläche	Cochrane		
Datum der Suche	05.09.2023		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	Keinen		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	100	Indikation
2	(Dravet*):ab,ti	165	
3	(epilep* AND (encephalopath* OR enzephalopath*)):ti,ab	182	
4	(severe AND (myoclon* OR polymorph*) AND epilep* AND infan*):ab,ti	25	
5	(SMEI* OR PMEI):ab,ti	17	
6	(epilep* AND polymorph* AND seizure*):ab,ti	10	
7	MeSH descriptor: [NAV1.1 Voltage-Gated Sodium Channel] explode all trees	2	
8	(sodium AND voltage AND gated AND channel AND alpha):ti,ab	2	
9	(SCN1A):ab,ti	16	
10	#9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	401	
11	MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees	339	Intervention
12	(cannabidiol* OR CBD):ti,ab	1712	
13	(cannabis AND sativa AND extract):ti,ab	31	
14	(epidyolex* OR epidiolex*):ti,ab	85	
15	(GWP42003 P):ti,ab	38	
16	#15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11	1758	
17	#16 AND #10	84	Indikation + Intervention
	Davon in Trials	84	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	05.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	[Indication] (myoclonic AND epilepsy) OR dravet* OR (epilep* AND (encephalopath* OR encephalopath*)) OR SMEI* OR PMEI OR (epilep* AND polymorph* AND seizure*) OR NAV1.1 OR (sodium AND voltage AND gated AND channel AND alpha) OR SCN1A [Intervention/Treatment] (cannabidiol* OR CBD) OR (cannabis AND sativa AND extract) OR (epidyolex* OR epidiolex*) OR (GWP42003-P)
Treffer	18

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	05.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((myoclonic AND epilepsy) OR dravet* OR (epilep* AND (encephalopath* OR enzephalopath*)) OR SMEI* OR PMEI OR (epilep* AND polymorph* AND seizure*) OR NAV1.1 OR (sodium AND voltage AND gated AND channel AND alpha) OR SCN1A) AND ((cannabidiol* OR CBD) OR (cannabis AND sativa AND extract) OR (epidyolex* OR epidiolex*) OR (GWP42003-P))
Treffer	14

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((myoclonic AND epilepsy) OR dravet* OR (epilep* AND (encephalopath* OR enzephalopath*)) OR SMEI* OR PMEI OR (epilep* AND polymorph* AND seizure*) OR NAV1.1 OR (sodium AND voltage AND gated AND channel AND alpha) OR SCN1A) AND ((cannabidiol* OR CBD) OR (cannabis AND sativa AND extract) OR (epidyolex* OR epidiolex*) OR (GWP42003-P))
Treffer	29 Einträge für 19 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-173: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Bewertung
1	Gao, C., Pielas, M., Jiao, F., Mei, D., Wang, X. et al. Epilepsy in Dravet Syndrome-Current and Future Therapeutic Opportunities. Journal of clinical medicine 2023; 12(7).	A6 - Publikationstyp
2	Del Pozo, A., Barker-Haliski, M. Cannabidiol reveals a disruptive strategy for 21st century epilepsy drug discovery. Experimental neurology 2023; 360: 114288.	A6 - Publikationstyp
3	Reddy, D. S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. Experimental neurology 2023; 359: 114237.	A6 - Publikationstyp
4	Talwar, A., Estes, E., Aparasu, R., Reddy, D. S. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. Experimental neurology 2023; 359: 114238.	A1 - Population
5	Silvinato, A., Floriano, I., Bernardo, W. M. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992) 2022; 68(10): 1345-1357.	A1 - Population
6	Wu, J., Zhang, L., Zhou, X., Wang, J., Zheng, X. et al. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. Frontiers in pharmacology 2022; 13: 980937.	A1 - Population
7	Moreira, G. A., Moraes Neto, R., Ribeiro, R. G., Crippa, A. C. D. S. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo 2022; 41: e2021197.	A6 - Publikationstyp
8	Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Zawadzka, M. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy. Neurologia i neurochirurgia polska 2022; 56(1): 14-20.	A6 - Publikationstyp
9	Treves, N., Mor, N., Allegaert, K., Bassalov, H., Berkovitch, M. et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports 2021; 11(1): 23462.	A1 - Population

Nr.	Zitat	Bewertung
10	Devi, N., Madaan, P., Asrar, M. M., Sahu, J. K., Bansal, D. Comparative short-term efficacy and safety of add-on anti-seizure medications in Dravet syndrome: An indirect treatment comparison. <i>Seizure</i> 2021; 91: 316-324.	A1 - Population
11	Cohen, J. M., Checketts, D., Dunayevich, E., Gunning, B., Hyslop, A. et al. Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. <i>Epilepsia</i> 2021; 62(9): 2218-2227.	A1 - Population
12	Villanueva, V., Carreño-Martínez, M., Gil Nagel-Rein, A., López-González, F. J. New therapeutic approach in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome with cannabidiol. <i>Revista de neurologia</i> 2021; 72(S01): S1-S10.	A6 - Publikationstyp
13	von Wrede, R., Helmstaedter, C., Surges, R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. <i>Clinical drug investigation</i> 2021; 41(3): 211-220.	A6 - Publikationstyp
14	Devinsky, O., Thiele, E. A., Wright, S., Checketts, D., Morrison, G. et al. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. <i>Acta neurologica Scandinavica</i> 2020; 142(6): 531-540.	A1 - Population
15	Strzelczyk, A., Schubert-Bast, S. Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review. <i>Expert review of neurotherapeutics</i> 2020; 20(10): 1065-1079.	A1 - Population
16	Raucci, U., Pietrafusa, N., Paolino, M. C., Di Nardo, G., Villa, M. P. et al. Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. <i>Frontiers in pharmacology</i> 2020; 11: 586110.	A6 - Publikationstyp
17	Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A. et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA neurology</i> 2020; 77(5): 613-621.	A1 - Population
18	Morano, A., Fanella, M., Albini, M., Cifelli, P., Palma, E. et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 2020; 16: 381-396.	A6 - Publikationstyp
19	Singer, L., Tokish, H., Park, F., Campisi, C., Milanaik, R. L. The cannabidiol conundrum: potential benefits and risks of cannabidiol products for children. <i>Current opinion in pediatrics</i> 2020; 32(1): 198-205.	A6 - Publikationstyp
20	Nabbout, R., Thiele, E. A. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. <i>Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape</i> 2020; 22(S1): 23-28.	A6 - Publikationstyp
21	Huntsman, R. J., Tang-Wai, R., Shackelford, A. E. Cannabis for Pediatric Epilepsy. <i>Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society</i> 2020; 37(1): 2-8.	A6 - Publikationstyp
22	Franco, V., Perucca, E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. <i>Drugs</i> 2019; 79(13): 1435-1454.	A6 - Publikationstyp
23	Chen, J. W., Borgelt, L. M., Blackmer, A. B. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. <i>The Annals of pharmacotherapy</i> 2019; 53(6): 603-611.	A6 - Publikationstyp
24	Billakota, S., Devinsky, O., Marsh, E. Cannabinoid therapy in epilepsy. <i>Current opinion in neurology</i> 2019; 32(2): 220-226.	A6 - Publikationstyp
25	Ali, S., Scheffer, I. E., Sadleir, L. G. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. <i>Developmental medicine and child neurology</i> 2019; 61(1): 13-18.	A6 - Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
26	Brigo, F., Striano, P., Balagura, G., Belcastro, V. Emerging drugs for the treatment of Dravet syndrome. Expert opinion on emerging drugs 2018; 23(4): 261-269.	A6 - Publikationstyp
27	Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E., Zaccara, G., Cagnetti, C. et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs 2018; 78(17): 1791-1804.	A1 - Population
28	Gaston, T. E., Szaflarski, J. P. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. Current neurology and neuroscience reports 2018; 18(11): 73.	A6 - Publikationstyp
29	Sanmartin, P. E., Detyniecki, K. Cannabidiol for Epilepsy: New Hope on the Horizon? Clinical therapeutics 2018; 40(9): 1438-1441.	A6 - Publikationstyp
30	Perucca, E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? Journal of epilepsy research 2017; 7(2): 61-76.	A6 - Publikationstyp
31	Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. The New England journal of medicine 2017; 376(21): 2011-2020.	A1 - Population
32	O'Connell, B. K., Gloss, D., Devinsky, O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. Epilepsy & behavior : E&B 2017; 70(Pt B): 341-348.	A6 - Publikationstyp
33	Anderson, C. L., Evans, V. F., Demarse, T. B., Febo, M., Johnson, C. R. et al. Cannabidiol for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Children: Current State of Research. Journal of Pediatric Neurology 2017; 15(4): 143-150.	A6 - Publikationstyp
34	Berkovic, S. F. Epileptic encephalopathies of infancy: welcome advances. The Lancet 2019; 394(10216): 2203-2204.	A6 - Publikationstyp
35	Coelho, M. P., Duarte, P., Calado, M., Almeida, A. J., Reis, C. P. et al. The current role of cannabis and cannabinoids in health: A comprehensive review of their therapeutic potential. Life Sciences 2023; 329.	A6 - Publikationstyp
36	Sekar, K., Pack, A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: A comprehensive review with a focus on adverse effects. F1000Research 2019; 8.	A6 - Publikationstyp
37	Hind, W., Stott, C., Wright, S., Gray, R. The effect of a pharmaceutical formulation of pure cannabidiol on human CNS-expressed voltage-gated sodium channels. British Journal of Pharmacology 2019; 176(16): 3055.	A1 - Population
38	Lins, L., Guedes, H. Effectiveness of epilepsy treatment with Cannabis Sativa derivatives in children with Dravet Syndrome - Systematic Review. Neurology 2022; 98(18 SUPPL).	A6 - Publikationstyp
39	Vlachoianis, J., Chrubasik-Hausmann, S. Zur klinischen Wirksamkeit von Präparaten aus dem Hanf. Zeitschrift für Phytotherapie 2020; 41(4): 182-187.	A6 - Publikationstyp
40	Hawkes, N. Cannabis based drug shows promise in children with resistant epilepsy. BMJ (Online) 2017; 357.	A6 - Publikationstyp
41	Silva, G. D., Del Guerra, F. B., de Oliveira Lelis, M., Pinto, L. F. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. Frontiers in Neurology 2020; 11.	A6 - Publikationstyp
42	Braga, P. Cannabinoids and CBD in clinical practice. Journal of the Neurological Sciences 2021; 429.	A6 - Publikationstyp

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

Nr.	Zitat	Bewertung
43	Cross, J. H., Cock, H. A perspective on cannabinoids for treating epilepsy: Do they really change the landscape? <i>Neuropharmacology</i> 2020; 170.	A6 - Publikationstyp
44	de Carvalho Reis, R., Almeida, K. J., da Silva Lopes, L., de Melo Mendes, C. M., Bor-Seng-Shu, E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsy and Behavior</i> 2020; 102.	A1 - Population
45	Gaston, T. E., Martin, R. C., Szaflarski, J. P. Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy. <i>Epilepsy and Behavior</i> 2021; 124.	A6 - Publikationstyp
46	Mudigoudar, B., Weatherspoon, S., Wheless, J. W. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies. <i>Seminars in Pediatric Neurology</i> 2016; 23(2): 167-179.	A6 - Publikationstyp
47	Kuester, G., Gazmuri, A. M., Ahumada, A., Bobadilla, P. Clinical response to oral cannabis extracts in severe refractory epilepsy: Preliminary experience in Chilean patients. <i>Epilepsia</i> 2016; 57: 147-148.	A5 - Design/Typ
48	Zimmern, V., Korff, C. Updates on the diagnostic evaluation, genotype-phenotype correlation, and treatments of genetic epilepsies. <i>Current Opinion in Pediatrics</i> 2022; 34(6): 538-543.	A6 - Publikationstyp
49	Prescrire Editorial Staff Cannabidiol (Epidyolex [®]) in certain severe forms of childhood epilepsy An option to consider, but liver function must be monitored. <i>Prescrire International</i> 2020; 29(218): 205-207.	A6 - Publikationstyp
50	Perry, M. S. New and Emerging Medications for Treatment of Pediatric Epilepsy. <i>Pediatric Neurology</i> 2020; 107: 24-27.	A6 - Publikationstyp
51	Palleria, C., Cozza, G., Khengar, R., Libri, V., De Sarro, G. Safety profile of the newest antiepileptic drugs: A curated literature review. <i>Current Pharmaceutical Design</i> 2017; 23(37): 5606-5624.	A6 - Publikationstyp
52	Hakami, T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. <i>Neuropsychopharmacology Reports</i> 2021; 41(3): 336-351.	A6 - Publikationstyp
53	Koubeissi, M. Anticonvulsant effects of cannabidiol in Dravet syndrome. <i>Epilepsy Currents</i> 2017; 17(5): 281-282.	A6 - Publikationstyp
54	Linley, W., Hawkins, N., Schwenkglens, M., Toward, T. Comparative effectiveness of fenfluramine vs cannabidiol for the treatment of seizures in Dravet syndrome (DS): A network meta-analysis (NMA). <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2022; 64(SUPPL 1): 30.	A1 - Population
55	Linley, W., Hawkins, N., Schwenkglens, M., Toward, T. Comparative effectiveness of fenfluramine vs cannabidiol for the treatment of seizures in Dravet syndrome (DS): A network meta-analysis (NMA). <i>Epilepsia</i> 2021; 62(SUPPL 3): 154.	A1 - Population
56	Ridler, C. Epilepsy: Cannabidiol reduces seizure frequency in Dravet syndrome. <i>Nature Reviews Neurology</i> 2017; 13(7): 383.	A6 - Publikationstyp
57	Moore, Y., Robinson, R. Cannabidiol reduced frequency of convulsive seizures in drug resistant Dravet syndrome. <i>Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition</i> 2018; 103(5): 278-279.	A6 - Publikationstyp
58	Mellis, C. Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. <i>Journal of Paediatrics and Child Health</i> 2018; 54(1): 101-102.	A6 - Publikationstyp
59	Elliott, J., DeJean, D., Clifford, T., Coyle, D., Potter, B. K. et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. <i>Epilepsia</i> 2019; 60(1): 6-19.	A6 - Publikationstyp

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

Nr.	Zitat	Bewertung
60	Elliott, J., DeJean, D., Clifford, T., Coyle, D., Potter, B. K. et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. <i>Seizure</i> 2020; 75: 18-22.	A6 - Publikationstyp
61	Villanueva, V., Garcia-Ron, A., Smeyers, P., Arias, E., Soto, V. et al. Pediatric and adult patients outcomes of an expanded access use program of cannabidiol in Spain. <i>Epilepsia</i> 2022; 63: 120-121.	A5 - Design/Typ
62	Riva, A., D’Onofrio, G., Amadori, E., Tripodi, D., Balagura, G. et al. Current and promising therapeutic options for Dravet syndrome. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2022; 23(15): 1727-1736.	A6 - Publikationstyp
63	Galan, F. N., Miller, I. Cannabinoids for the Treatment of Epilepsy: a Review. <i>Current Treatment Options in Neurology</i> 2020; 22(5).	A6 - Publikationstyp
64	Sagredo, O., Palazuelos, J., Gutierrez-Rodriguez, A., Satta, V., Galve-Roperh, I. et al. Cannabinoid signalling in the immature brain: Encephalopathies and neurodevelopmental disorders. <i>Biochemical Pharmacology</i> 2018; 157: 85-96.	A6 - Publikationstyp
65	Manivannan, S., Dowd, Z., Parker, A. P. J., Krishnakumar, D., Chitre, M. Evaluation of Use and Effectiveness of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy in East of England. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2023; 65: 47.	A5 - Design/Typ
66	Kopka, M. Cannabinoids in the treatment of epilepsy – An updated review. <i>Journal of Epileptology</i> 2019; 27: 35-42.	A6 - Publikationstyp
67	Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Privitera, M., Marsh, E., Villanueva, V., VanLandingham, K. et al. Time to onset of efficacy of Cannabidiol (CBD) during titration in patients with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome enrolled in three randomized controlled trials. <i>Neurology</i> 2019; 92(15 Suppl): Abstract no: S48.009.	A1 - Population
68	Marsh, E., Privitera, M., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Villanueva, V., Checketts, D. et al. Time to onset of efficacy of cannabidiol (CBD) during titration in patients with lennox-gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) enrolled in three randomized controlled trials. <i>Annals of neurology</i> 2019; 86: S69-S70.	A1 - Population
69	Perry, M., Miller, I., Scheffer, I., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R. et al. Cannabidiol (CBD) significantly reduces convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: results of a dose-ranging, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Annals of neurology</i> 2019; 86: S76.	A1 - Population
70	Nabbout, R., Bhathal, H., Zolnowska, M., Sidhu, M., Li, J. et al. Diarrhoea in patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) or Dravet Syndrome (DS) enrolled in four phase 3 Clinical Trials of Cannabidiol (CBD). <i>Epilepsia</i> 2021; 62(SUPPL 3): 273-274.	A1 - Population
71	Cross, J. H., Vyas, K., Sahebkar, F., Schreiber, A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M. Cannabidiol (CBD) in patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) and Dravet Syndrome (DS) on a Ketogenic Diet Therapy (KDT) in four phase 3 trials. <i>Epilepsia</i> 2021; 62(SUPPL 3): 269-270.	A1 - Population
72	Cross, J. H., Devinsky, O., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R. et al. Cannabidiol(CBD) reduces convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: results of a multi-center, randomized, controlled trial (GWPCARE1). <i>Neurology</i> 2017; 88(16).	A1 - Population

Nr.	Zitat	Bewertung
73	Wijnen, B., Armstrong, N., Ramaekers, B., Witlox, W., Westwood, M. et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox–Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: an Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. <i>PharmacoEconomics</i> 2020.	A6 - Publikationstyp
74	Zuberi, S., Madan Cohen, J., Checketts, D., Dunayevich, E., Gunning, B. et al. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect and resolution of adverse events in patients with Dravet syndrome: pooled analysis of two randomised controlled trials. <i>Developmental medicine and child neurology</i> 2020; 62: 15-16.	A1 - Population
75	Cross, J. H., Devinsky, O., Laux, L., Marsh, E., Miller, I. et al. Cannabidiol (CBD) reduces convulsive seizure frequency in dravet syndrome: results of a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE1). <i>Epilepsia</i> 2017; 58: S12.	A1 - Population
76	Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Privitera, M., Marsh, E., Villanueva, V., VanLandingham, K. et al. Time to onset of efficacy of cannabidiol (CBD) during titration in patients with Lennox-Gastaut syndrome or dravet syndrome enrolled in three randomised controlled trials. <i>Epilepsia</i> 2019; 60: 64.	A1 - Population
77	Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I. et al. Cannabidiol (CBD) reduces convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE1). <i>Neurotherapeutics</i> 2017; 14(3): 824.	A1 - Population
78	Miller, I., Scheffer, I., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A. et al. Cannabidiol (CBD; 10 and 20 MG/KG/day) significantly reduces convulsive seizure frequency in children and adolescents with Dravet syndrome: results of a dose-ranging, multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE2). <i>Epilepsia</i> 2019; 60: 23.	A1 - Population
79	Miller, I., Perry, M. S., Saneto, R. P., Scheffer, I., Gunning, B. et al. Cannabidiol (10 and 20 mg/kg/d) significantly reduces convulsive seizure frequency in children and adolescents with Dravet syndrome: results of a dose-ranging, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE2). <i>Neurology</i> 2019; 93(5): E532-E533.	A1 - Population
80	Privitera, M., Marsh, E., Mazurkiewiczbeldzinska, M., Villanueva, V., Vanlandingham, K. et al. Time to onset of efficacy of cannabidiol during titration in patients with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome enrolled in three randomised controlled trials. <i>Developmental medicine and child neurology</i> 2019; 61: 64.	A1 - Population
81	Brigo, F., Striano, P., Balagura, G., Belcastro, V. Emerging drugs for the treatment of Dravet syndrome. <i>Expert opinion on emerging drugs</i> 2018; 23(4): 261-269.	A8 - Duplikat
82	CENTRAL, INSYS Therapeutics Inc. Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Therapy for Treatment of Participants With Inadequately Controlled Dravet Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02318563 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014	A6 - Publikationstyp
83	Alper, B. S., Manheimer, E. W., Ehrlich, A. Point-of-care application: ‘Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome’. <i>European journal of integrative medicine</i> 2017; 14(pp 20-21): 20-21.	A6 - Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
84	Laux, L. 6.3 TREATMENT OF CHILDREN WITH EPILEPSY: FOCUS ON SEIZURES. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2019; 58(10): S140-S141.	A6 - Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-174: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Bewertung
ClinicalTrials.gov		
1	ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of GWP42003-P Oral Solution in Children With Epilepsy With Myoclonic-atonic Seizures. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05288283 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2022	A1- Population
2	ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. A Dose-ranging Pharmacokinetics and Safety Study of GWP42003-P in Children With Dravet Syndrome (GWPCARE1). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091206 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014	A7 - Studiendauer
3	ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224573 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015	A5 - Studiendesign
4	ClinicalTrials.gov, Gillette Children's Specialty Healthcare. The Effects of Cannabidiol (CBD) on Electrical and Autonomic Cardiac Function in Children With Severe Epilepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02815540 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2017	A5 - Studiendesign
5	ClinicalTrials.gov, Gillette Children's Specialty Healthcare, University of Minnesota. The Pharmacokinetics of Cannabidiol (CBD) and Its Effects in Children With Severe Epilepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02910297 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016	A5 - Studiendesign
6	ClinicalTrials.gov, INSYS Therapeutics Inc. Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Therapy for Treatment of Participants With Inadequately Controlled Dravet Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02318563 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2017	A6 - Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
7	ClinicalTrials.gov, University of Colorado, D., Denver Health Medical Center. Genetic Analysis Between Charlotte's Web Responders Versus Non-Responders in a Dravet Population. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02229032 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014	A2 - Intervention
8	ClinicalTrials.gov, Kratochvil, C. J., Jazz Pharmaceuticals, University of Nebraska. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Subjects With Drug Resistant Epilepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02660255 , [Aufgerufen am: 05.09.2023].	A5 - Studiendesign
9	ClinicalTrials.gov, Yonsei University. Research on Cognitive Effect of Cannabidiol on Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04611438 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2020	A5 - Studiendesign
10	ClinicalTrials.gov, Zogenix International Limited Inc., UCB Pharma. A Study to Assess the Safety and Tolerability of ZX008 in Children and Young Adults With Dravet Syndrome or Lennox Gastaut Syndrome Currently Taking Cannabidiol. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467113 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2018	A2 - Intervention
11	ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals, Evidilya S.r.l. Epidyolex® in Lennox Gastaut and Dravet Syndrome: an Observational Study in ITALY. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05485831 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2023	A5 - Studiendesign
12	ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. Assessment of Potential for Chronic Liver Injury in Participants Treated With Epidiolex (Cannabidiol) Oral Solution. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05044819 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021	A5 - Studiendesign
13	ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. Assessment of Adjunctive Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P) in Children With Tuberous Sclerosis Complex (TSC), Dravet Syndrome (DS), or Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) Who Experience Inadequately-controlled Seizures. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04485104 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021	A5 - Studiendesign
14	ClinicalTrials.gov, University of Saskatchewan. Cannabidiol in Children With Refractory Epileptic Encephalopathy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03024827 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2017	A2 - Intervention
15	ClinicalTrials.gov, INSYS Therapeutics Inc. Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Treatment for Treatment-resistant Seizure Disorder. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02318602 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016	A5 - Studiendesign
16	ClinicalTrials.gov, University of Utah. Cannabidiol (CBD) to 27 Patients (Aged 2 Years - 19 Years) With Drug Resistant Epilepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02286986 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014	A5 - Studiendesign

Nr.	Zitat	Bewertung
EU-CTR		
1	EU-CTR, GW Research Ltd. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled pharmacokinetic trial in two parallel groups to investigate possible drug- drug interactions between stiripentol or valproate and GWP42003-P. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002939-18 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016	A7 - Studiendauer
2	EU-CTR, GW Research Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multisite, Phase 3 study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol oral solution (GWP42003-P) in children and adolescents with epilepsy with myoclonic-atonic seizures. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003094-61 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2022	A1- Population
3	EU-CTR, GW Research Ltd. An open label extension study to investigate the safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) in children and adults with inadequately controlled Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001834-27 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015	A5 - Studiendesign
4	EU-CTR, GW Research Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox- Gastaut syndrome in children and adults. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002941-23 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015	A1 - Population
5	EU-CTR, GW Research Ltd. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate possible drug-drug interactions between clobazam and cannabidiol (GWP42003-P). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002942-33 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015	A7 - Studiendauer
6	EU-CTR, GW Research Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in children and adults. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002940-42 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015	A1 - Population
7	EU-CTR, GW Research Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in infants with Infantile Spasms following an initial open label pilot study. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004904-50 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2017	A1- Population

Nr.	Zitat	Bewertung
8	EU-CTR, Irccs, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Di Roma. A single-centre, open-label pilot study to assess the efficacy and safety of CBD oral solution as an adjunctive treatment for pediatric subjects with Developmental and Epileptic Encephalopathy. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001633-14 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2020	A5 - Studiendesign
9	EU-CTR, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli Irccs Universita' Cattolica Del Sacro Cuore. Adjunctive cannabidiol therapy in patients with CDKL5 deficiency disorder. Interventional drug study on efficacy and safety with focus on seizure effects. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001959-13 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021	A1 - Population
10	EU-CTR, Takeda Development Center Americas Inc. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Soticlestat as Adjunctive Therapy in Pediatric and Young Adult Subjects With Dravet Syndrome (DS). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002480-22 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021	A2 - Intervention
11	EU-CTR, Takeda Development Center Americas Inc. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Soticlestat as Adjunctive Therapy in Pediatric and Adult Subjects With Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002481-40 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021	A2 - Intervention
12	EU-CTR, Eisai Limited. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With an Open-Label Extension Phase of Perampanel as Adjunctive Treatment in Subjects at Least 2 years of Age With Inadequately Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002321-35 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2017	A2 - Intervention
ICTRP		
1	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. Effect of cannabidiol on sleep in developmental and epileptic encephalopathies. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12623000855628.aspx , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2023	A6 - Publikationstyp
2	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. Epidyolex® in Lennox Gastaut and Dravet Syndrome: an Observational Study in ITALY. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05485831 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2022	A5 - Studiendesign
3	ICTRP, GW Research Ltd. A safety and efficacy study of GWP42003-P oral solution as adjunctive treatment for Japanese children and adults with Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, or tuberous sclerosis complex. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220041 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2022	A5 - Studiendesign

Nr.	Zitat	Bewertung
4	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of GWP42003-P Oral Solution in Children With Epilepsy With Myoclonic-atonic Seizures. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05288283 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2022	A1 - Population
5	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. Assessment of Potential for Chronic Liver Injury in Participants Treated With Epidiolex (Cannabidiol) Oral Solution. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05044819 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021	A5 - Studiendesign
6	ICTRP, IRCCS, OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ DI ROMA. A pilot study to assess the efficacy and safety of CBD oral solution in addition to standard treatment for pediatric subjects with Developmental and Epileptic Encephalopathy. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001633-14 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021	A5 - Studiendesign
7	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. Assessment of Adjunctive Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P) in Children With Tuberous Sclerosis Complex (TSC), Dravet Syndrome (DS), or Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) Who Experience Inadequately-controlled Seizures. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04485104 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2020	A5 - Studiendesign
8	ICTRP, Yonsei University. Research on Cognitive Effect of Cannabidiol on Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04611438 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2019	A5 - Studiendesign
9	ICTRP, Zynerba Pharmaceuticals Pty Ltd. Clinical study of Cannabidiol in children and adolescents with Developmental and Epileptic Encephalopathy. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12618000516280.aspx , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2018	A2 - Intervention
10	ICTRP, Zogenix International Limited Inc. A Study to Assess the Safety and Tolerability of ZX008 in Children and Young Adults With Dravet Syndrome or Lennox Gastaut Syndrome Currently Taking Cannabidiol. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467113 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2018	A2 - Intervention
11	ICTRP, University of Saskatchewan. Cannabidiol in Children With Refractory Epileptic Encephalopathy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03024827 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016	A2 - Intervention
12	ICTRP, Gillette Children's Specialty Healthcare. The Pharmacokinetics of Cannabidiol (CBD) and Its Effects in Children With Severe Epilepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02910297 , [Aufgerufen am: 05.06.2023]. 2016	A5 - Studiendesign
13	ICTRP, Gillette Children's Specialty Healthcare. The Effects of Cannabidiol (CBD) on Electrical and Autonomic Cardiac Function in Children With Severe Epilepsy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02815540 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016	A5 - Studiendesign
14	ICTRP, INSYS Therapeutics Inc. Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Therapy for Treatment of Participants With Inadequately Controlled Dravet Syndrome. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02318563 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014	A6 - Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
15	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224573 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014	A5 - Studiendesign
16	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. A Dose-ranging Pharmacokinetics and Safety Study of GWP42003-P in Children With Dravet Syndrome (GWPCARE1). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091206 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014	A7 - Studiendauer

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-175 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-175 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1424

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Fragestellung und Hypothesen Ziele, und	<p>GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex® (Cannabidiol/GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo in Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom (DS).</p> <p>Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex® als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo, gemessen als Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle während der Behandlung gegenüber der Baseline-Phase.</p> <p>Weitere Studienziele waren die Bewertung der Veränderung der Häufigkeit konvulsiver, nicht-konvulsiver und gesamter Krampfanfälle im Vergleich zur Baseline-Phase, die Dauer der Krampfanfälle, die Nutzung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Status-epilepticus-Episoden, Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität, Wachstum und Entwicklung, und die Bewertung des Verhaltens und der kognitiven Fähigkeiten.</p> <p>Außerdem wurde die PK von CBD und seinen Hauptmetaboliten nach ein- und mehrmaliger Verabreichung von Epidyolex® untersucht. Das Vorhandensein von Δ9-THC und seiner Hauptmetaboliten wurden im Plasma und das Vorhandensein von THC, CBD und deren Hauptmetaboliten im Urin nach mehrmaliger Verabreichung von Epidyolex® wurden bewertet.</p> <p>Sofern verfügbar wurden die Auswirkungen von Epidyolex® auf die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten ASM bewertet.</p> <p>Die Sicherheit beider Epidyolex®-Dosen im Vergleich zum Placebo wurden geprüft.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie in Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre) mit DS, deren Krampfanfälle durch ihre aktuellen ASM nicht vollständig kontrolliert wurden, untersuchte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Dosierungen von Epidyolex® (10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1. Die Behandlungsdauer betrug 14 Wochen mit einer 7- bzw. 11-tägigen Titrationsphase und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase. Auf die 10-tägige Auslaufphase folgte eine 4-wöchige</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachbeobachtungszeit. Die Studienmedikation wurde zweimal täglich verabreicht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 23.10.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen eines sekundären Endpunkts zur Bewertung der Veränderung der Dauer von Subtypen von Krampfanfällen, bewertet durch der CGICSD - Klärung des Ausschlusskriteriums zu früherem und begleitendem Gebrauch von Cannabinoiden - Ergänzung der vollständigen Aufzeichnung der epilepsiespezifischen genetischen Tests und früherer ASM als Teil der Anamnese der Krankengeschichte des Patienten zur Sicherheitsbewertung und zur Unterstützung bzw. Bestätigung der Diagnose von DS - Klärung, dass die Nutzung der Prüfmedikation über das Papiertagebuch aufgezeichnet werden sollte, um die IVRS-Anrufzeit zu reduzieren - Klärung, dass die Baseline-Phase mindestens 28 Tage betragen muss, um ausreichende Ausgangsdaten zu erfassen - Klärung, dass die Nachbeobachtungszeit für die Sicherheit mindestens 28 Tage nach Ende der Studienbehandlung erfolgen sollte, um ausreichende Sicherheitsdaten zu erfassen - Klärung der Anfallssubtypen und der Definition "zählbarer fokaler Krampfanfälle", um die Identifikation der Krampfanfallstypen zu unterstützen - Klärung, dass das Instrument zur Bestimmung der Kognition nur in Zentren eingesetzt werden sollten, die Expertise in diesem Bereich hatten - Klärung, dass Schwangerschaftstests vor der Randomisierung bevorzugt mittels Urins ermittelt werden sollten statt mittels Serum, um ein unmittelbares Ergebnis für die Bewertung der Einschluss-/Ausschluss Kriterien zu liefern. - Ergänzung des PCWS für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren <p>Amendment 2 vom 20.11.2014 (auf Verlangen der MHRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung, dass randomisierte Patienten, die die Kriterien für DILI erfüllten, aus der Studie ausgeschlossen werden mussten <p>Amendment 3 vom 20.03.2015 (Aufnahme von zusätzlichen Anforderungen auf Verlangen der FDA und GW):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der Stratifizierung der Patienten nach Alter - Ergänzung der Erhebung von Daten zum Wachstum und der Entwicklung der Patienten anhand der Körpergröße, des Gewichts, der IGF-1-Serumlevel und Tanner-Stadien - Ergänzende Messung des Effekts der Menstruation - Änderungen der statistischen Methoden zur Analyse der primären und sekundären Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von Blutentnahmen für PK-Analysen von CBD und seiner Hauptmetabolite - Ergänzung der Messung von Serum Triglyzeriden - Klärung, dass Visite 8 („End of Treatment visit“) auch „Withdrawal visit“ genannt wird. - Hinzufügen von EKG und klinischen Labormessungen zur "End of Taper"-Visite (Visite zum Ende des Ausschleichphase) für Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen und die Prüfmedikation absetzen, sowie für Patienten, die sich gegen eine Teilnahme an der OLE-Studie entschieden. - Anhebung der Patientenzahl pro Gruppe von 40 auf 50 (Gesamtanstieg von 120 auf 150 Patienten) und Änderung der Annahme für die mittlere Reduktion konvulsiver Krampfanfälle in der Placebo-Gruppe von 10 % auf 18 %. - Klärung des Einschlusskriteriums zu den Anforderungen an die Empfängnisverhütung im Hinblick auf die Empfehlungen zur Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests in klinischen Studien. - Ergänzung des Ausschlusskriteriums für Patienten, die Felbamat seit weniger als 1 Jahr einnehmen. Felbamat wurde auch als verbotene Therapie aufgeführt sofern sie weniger als 1 Jahr lang eingenommen wurde - Klärung der Verwendung von ESC zur Verifizierung der Krampfanfallsubtypen und der DS-Diagnose - Ergänzung, dass Patienten nach Absetzen der Studienmedikation nach einem UE schon vor Abklingen des UE die Studienmedikation wieder einnehmen können, wenn das UE tolerierbar ist. - Ergänzung der sekundären Endpunkte zur Angleichung der Studie mit der OLE-Studie und Überarbeitung der primären und sekundären Endpunkte, um zu klären, dass die Gesamtzahl der konvulsiven und nicht-konvulsiven Krampfanfälle gemessen werden. - Klärung, wann das Instrument zur Bestimmung der Kognition angewandt werden sollte - Änderungen von Details der statistischen Methoden zur Analyse der primären und sekundären Endpunkte - Anpassung des Einschlusskriteriums zu den Anforderungen an die Empfängnisverhütung im Hinblick auf die Empfehlungen zur Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests in klinischen Studien. - Klärung, dass auch, wenn Patienten die Zieldosis schon vor Ende des 2-Wochen-Titrations-Zeitraums erreicht haben, der 2-Wochen-Titrations-Zeitraum als Titrationsphase beibehalten wird, um zu gewährleisten, dass alle Patienten eine stabile Dosierung erreichten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 4 vom 29.05.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Änderungen wurden nicht umgesetzt, da die Forderungen der FDA für dieses Amendment nochmal geändert wurden. Die neuen Forderungen wurden in Amendment 5 beschrieben und umgesetzt. <p>Amendment 5 vom 29.06.2015 (gemäß Anforderungen der FDA und GW):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der statistischen Analyse, so dass für den primären und die sekundären Endpunkte die gesamte Behandlungsdauer (Titration plus Erhaltungsphase) berücksichtigt wurde - Einschließen weiterer Einzelheiten zu den statistischen Methoden - Anpassung des Mindestalters für die Tanner-Klassifizierung, um jugendliche Patienten (10-17 Jahre oder früher wenn dies klinisch durch das Einsetzen der Menarche oder anderer Anzeichen einer frühzeitigen Pubertät) einzuschließen - Klärung, dass im Follow-up für Patienten mit Verdacht auf DILI Laborparameter (ALT, AST, TBL und ALP) bis zur Normalisierung überwacht werden sollten - Reklassifizierung die Effekte der Menstruation als Sicherheitseffekt - Ergänzung von Responder- und Sensitivitätsanalysen für die mittlere Anzahl Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche - Klärung, dass für den Einschluss in die Studie nur die ersten 28 Tage der Baseline-Phase bzgl. konvulsiver Krampfanfälle gelten sollen - Entfall des sozioökonomischen Skalentests, da er nicht über Länder hinweg standardisiert werden konnte - Klärung der durchzuführenden Leberfunktionstests in der Nachbeobachtung, die nicht die Kriterien für DILI erfüllen - Klärung der Einschlusskriterien für eingeschränkte Leberfunktion analog den Kriterien für DILI - Ergänzung einer Entsprechenserklärung, in der eine Mindestanzahl von Tagen dargelegt wird, an denen ein Patient das IVRS-Tagebuch während der Baseline-Phase ausfüllen muss, um für die Studie geeignet zu sein - Klärung, dass Blutproben für die PK nur von Patienten mit einem Gewicht von mindestens 20 kg genommen werden sollten. - Anpassung des Mindestalters für die Tanner-Klassifizierung, um jugendliche Patienten (10-17 Jahre oder früher, wenn dies klinisch durch das Einsetzen der Menarche oder anderer Anzeichen einer frühzeitigen Pubertät) einzuschließen - Reklassifizierung der Effekte der Menstruation als Sicherheitseffekt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Responder- und Sensitivitätsanalysen für die Angabe der mittleren Anzahl Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche - Entfall des sozioökonomischen Skalentests (Cognitive Assessment Battery), da er nicht über Länder hinweg standardisiert werden konnte - Ergänzung eines Compliance Statements, in der eine Mindestanzahl von Tagen dargelegt wird, an denen ein Patient das IVRS-Tagebuch während der Baseline-Phase ausfüllen muss, um für die Studie geeignet zu sein - Klärung der Altersgrenze für die C-SSRS-Eignung, um Entwicklungsverzögerungen und das Alter zu berücksichtigen <p>Amendment 6 vom 23.02.2017 (gemäß Anforderungen von GW):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anhebung des geplanten Stichprobenumfangs von 50 auf 62 Patienten (gesamte Erhöhung von 150 auf 186 Patienten) - Änderung der statistischen Analyse für die Anfallsdaten von parametrischen zu nicht-parametrischen Methoden - Ergänzende Messungen der Plasma- und Urinkonzentrationen von THC und seinen Hauptmetaboliten sowie der Urinkonzentrationen von CBD und dessen wichtigsten Metaboliten. - Änderung der PK-Parameter für eine genaue Bestimmung der definierten Parameter - Klärung, dass alle klinischen Symptome mit Anlass zur Sorge, die aus möglichen Wechselwirkungen zwischen Medikamenten resultieren, mit dem GW-medizinischen Monitor besprochen werden sollten und falls erforderlich Anpassungen der ASM erlaubt werden. - Änderung der Medikamentengabe für Patienten mit Schluckbeschwerden <p>Amendment 7 vom 06.09.2018 (gemäß Anforderungen von GW):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der primären Analysen und einiger Sensitivitätsanalyse vom Wilcoxon-Rangsummentest zu einer Analyse mit einem negativ-Binominalen Regressionsmodell - Löschen des Begriffs "percentage change" vom primären Endpunkt und für prozentuale Änderungen der sekundären Endpunkte - Klärung des Verhältnisses der Patienten in den vier Gruppen Epidyolex® 10 mg/kg/Tag, Epidyolex® 20 mg/kg/Tag, Placebo 10 mg/kg/Tag, Placebo 20 mg/kg/Tag in 2:2:1:1. Die beiden Placebo-Gruppen sollten für die Analyse gepoolt werden. Der Stichprobenumfang änderte sich nicht.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p data-bbox="663 271 874 300">Einschlusskriterien</p> <ol data-bbox="663 315 1382 1379" style="list-style-type: none"> 1. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche(r) Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie abzugeben. 2. Patienten und deren Betreuungsperson waren dazu bereit und in der Lage (nach Ansicht des Prüfarztes), alle Studienanforderungen zu erfüllen. 3. Patient war männlich oder weiblich und zwischen 2 und 18 Jahre alt (einschließlich). 4. Patient hatte eine dokumentierte Vorgeschichte von DS, die durch die aktuellen ASM nicht vollständig kontrolliert wurde 5. Patient erlitt mindestens 4 konvulsive Krampfanfälle (d.h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Krampfanfälle) während der ersten 28 Tage der Baselinephase. 6. Patient nahm ein oder mehrere ASM in einer Dosis ein, die über mindestens 4 Wochen konstant war. 7. Alle Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Patient und Betreuungsperson waren dazu bereit, während der Studie eine unveränderte Behandlung beizubehalten. Die ketogene Diät und die VNS wurden nicht als ASM betrachtet. 8. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche(r) Vertreter waren dazu bereit die Erlaubnis zu erteilen, dass der behandelnde Arzt und der Facharzt über die Teilnahme an der Studie in Kenntnis gesetzt werden. 9. Patienten hatten ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen der Baseline-Phase geführt; Patienten, die die Anforderung nicht erfüllten, galten als ungeeignet an der Studie teilzunehmen. <p data-bbox="663 1435 879 1464">Ausschlusskriterien</p> <ol data-bbox="663 1480 1342 1973" style="list-style-type: none"> 1. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch signifikante instabile medizinische Zustände. 2. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch signifikante Erkrankung in den 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung. 3. Patient hatte, nach Ansicht des Prüfarztes, klinisch signifikante abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung. 4. Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, welche bei Screening oder Randomisierung aufgezeichnet wurde. 5. Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des Prüfarztes, die die Fähigkeit das EKG beurteilen zu können, beeinträchtigt hätte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Patient war in der Vergangenheit innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig von Alkohol oder einer Substanz abhängig oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholische Getränke.</p> <p>7. Patient hatte aktuell oder in der Vergangenheit innerhalb der 3 Monate vor dem Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Drogenkonsum, medizinischer Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex[®])).</p> <p>8. Patient war nicht dazu bereit, während der Studie auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Drogenkonsum, medizinischem Cannabis oder Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex[®]) zu verzichten.</p> <p>9. Patient hatte Vorgeschichte von Symptomen, (z. B. Schwindel, Benommenheit, Verschwommensehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht), die mit einem Blutdruckabfall wegen Änderung der Körperhaltung zusammenhingen.</p> <p>10. Patient hatte in dem Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Studienvisite Alkohol zu sich genommen und/oder war nicht dazu bereit, während der Studie auf das Trinken von Alkohol zu verzichten.</p> <p>11. Patient hatte eine bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Cannabinoiden oder einen der Trägerstoffe des klinischen Prüfmedikation, z. B. Sesamöl.</p> <p>12. Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten waren im gebärfähigen Alter; außer wenn sie dazu bereit waren sicherzustellen, dass sie oder der Partner hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden während der Dauer der Studie und 3 Monate darüber hinaus anwenden. Hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden waren definiert als solche, welche, allein oder in Kombination, in einer geringen Versagenshäufigkeit (d.h. weniger als 1 % pro Jahr) resultieren, wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen/hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasktomierte Partner oder sexuelle Enthaltbarkeit.</p> <p>13. Patientin war schwanger (positiver Schwangerschaftstest), stillte oder plante während der Studie und 3 Monate danach schwanger zu werden.</p> <p>14. Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem Prüfmedikament teilgenommen.</p> <p>15. Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen.</p> <p>16. Jegliche bedeutsame Krankheit oder Störung, die nach Ansicht des Prüfarztes, entweder den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdet hätte, das Ergebnis der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie beeinflusst hätte oder die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen, beeinflusst haben könnte.</p> <p>17. Patient hatte zum Screening (Visite 1) oder zur Randomisierung (Visite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion ([ALT oder AST > 5 × ULN] oder [ALT oder AST > 3 × ULN] und [TBL > 2 × ULN oder INR > 1,5] oder [ALT oder AST > 3 × ULN verbunden mit Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im oberen rechten Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %)]) Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Patienten, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>18. Einer physischen Untersuchung zufolge hatte der Patient Anomalien, die, nach Ansicht des Prüfarztes, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden.</p> <p>19. Patient war nicht bereit, während der Studie auf das Blutspenden zu verzichten.</p> <p>20. Es war geplant, dass der Patient während der Studie außerhalb seines Wohnsitzlandes reist.</p> <p>21. Patient war zuvor bereits in die Studie randomisiert worden.</p> <p>22. Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 laut C-SSRS zum Screening.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Insgesamt wurden an 43 Standorten 285 Patienten gescreent und an 38 Standorten in 6 Ländern (2 in Australien, 1 in Israel, 2 in den Niederlanden, 5 in Polen, 7 in Spanien und 26 in den USA) wurden Patienten in die Studie randomisiert. In Israel nahm 1 Standort, in Polen nahmen 2 Standorte und in den USA nahmen 4 Standorte keine Patienten auf. Von den 199 randomisierten Patienten waren 13 aus Australien, 3 aus Israel, 25 aus den Niederlanden, 25 aus Polen, 39 aus Spanien und 94 aus den USA.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach einer 28-tägigen Baseline-Phase wurden die geeigneten Patienten randomisiert und erhielten 10 oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex® oder das entsprechende Volumen Placebo.</p> <p>Die Dositration erfolgte schrittweise über 7 Tage (auf 10 mg/kg/Tag) bzw. über 11 Tage (auf 20 mg/kg/Tag) Anschließend wurde die Dosis für 12 Wochen aufrechterhalten (Erhaltungszeitraum). Daraus ergibt sich ein Behandlungszeitraum von 14 Wochen.</p> <p>Die randomisierten Patienten wurden gewogen und das täglich einzunehmende Volumen der klinischen Prüfmedikation für den Titrations-Zeitraum und für den weiteren Verlauf der Studie wurden berechnet und dem Patienten/der Betreuungsperson ausgehändigt.</p> <p>Trat zu irgendeinem Zeitpunkt der Titrationsphase ein unzumutbares UE auf, sollte die Dosierung zunächst ausgesetzt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder nach Ermessen des Prüfarztes geändert werden, bis das UE abgeklungen ist oder gut vertragen wird.</p> <p>Alle Dosierungen der klinischen Prüfmedikation wurden zweimal täglich (morgens und abends) oral durch den Patienten selbst oder die Betreuungsperson unabhängig von Mahlzeiten verabreicht. Die klinische Prüfmedikation konnte, je nach Anweisung des Prüfarztes, mit anderen gleichzeitig eingesetzten Medikamenten eingenommen werden.</p> <p>Während der Erhaltungsphase sollten die Patienten weiterhin ein stabiles Dosierungsschema mit der Zieldosierung erhalten. Wenn diese Dosis nicht mehr gut vertragen wurde, konnte der Prüfarzt erwägen die Dosis für den Rest der Erhaltungsphase vorübergehend oder dauerhaft zu reduzieren. Wenn möglich, sollte der Patient jedoch ermutigt werden, zur Zieldosis zurückzukehren.</p> <p>Nach dem Ende der Behandlung setzten alle Patienten, die nicht direkt an der OLE-Studie teilnahmen, die klinischen Prüfmedikation schrittweise (jeden Tag um 10 %) in einem 10-tägigen Ausschleichzeitraum ab und wurden weitere 4 Wochen nachbeobachtet. Der Ausschleichzeitraum konnte unterbrochen werden, wenn der Patient innerhalb von 7 Tagen die Teilnahme an der offenen OLE-Studie wünschte.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex[®] als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf die Veränderung der Gesamthäufigkeit von konvulsiven Krampfanfällen während des Behandlungszeitraums gegenüber der Baseline im Vergleich zu Placebo</p> <p>Krampfanfälle wurden als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch definiert, und nicht-convulsive Anfälle als myoklonische, fokale oder abwesende Krampfanfälle.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten, bei denen gegenüber der Baseline ein Anstieg von <ul style="list-style-type: none"> > 25 % oder ≥ 0 bis ≤ 25 % eine Reduktion von <ul style="list-style-type: none"> > 0 bis < 25 %, ≥ 25 bis < 50 %, ≥ 50 bis < 75 % oder ≥ 75 % <p>der konvulsiven Krampfanfälle zu verzeichnen war</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Responder Patienten mit Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle gegenüber der Baseline mit $\geq 25\%$ oder $\geq 75\%$; (insgesamt und 4-wöchentlich) - Anzahl der Patienten ohne konvulsive Krampfanfälle - Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle - Veränderung der Gesamthäufigkeit der Krampfanfälle - Veränderung der Krampfanfallssubtypen. - Veränderung der Anzahl der Status-epilepticus-Episoden gegenüber der Baseline - Veränderungen gegenüber der Baseline bei der Dauer der Krampfanfallssubtypen, bewertet durch den CGICSD - Veränderung der Nutzung von Notfallmedikation gegenüber der Baseline - Veränderung der Anzahl der epilepsiebedingten Hospitalisierungen gegenüber der Baseline - Veränderung der Schlafstörungen gegenüber Baseline gemessen mittels numerischer Bewertungsskala von 0 bis 10 (0-10 NRS Score) - Veränderung der Tagschläfrigkeit gegenüber Baseline gemessen mittels ESS - Veränderung der Lebensqualität in kindlicher Epilepsie mittels QOLCE - Veränderungen gegenüber der Baseline in der Vineland-Skala zum adaptiven Verhalten 2. Edition (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, Vineland-II) - Veränderung der kognitiven Fähigkeiten gegenüber der Baseline gemessen mittels dem Bewertungsinstrument der Kognition - Veränderungen von Wachstum und Entwicklung gegenüber der Baseline, bestimmt anhand der Größe, des Gewichts, der IGF-1-Level und der Tanner-Klassifizierung (für Patienten von 10 bis einschließlich 17 Jahren oder bei Einsetzen der Menarche oder anderer Zeichen frühzeitiger Pubertät) - Bewertung des Gesamteindrucks des Betreuers zur Veränderung (CGIC). <p>PK</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmakonzentrationen von CBD und seiner Hauptmetabolite nach Einzel- und Mehrfachdosen von Epidyolex[®]. Die PK-Parameter der Konzentration pro Zeitintervall [C_t] und der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve von Zeitpunkt Null bis zur letzten messbaren Konzentration [AUC_{0-t}] werden berechnet. - Plasmakonzentration von eventuell gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika vor und nach Behandlung mit Epidyolex[®] - Einmalige Bestimmung der Plasmakonzentration von THC und seiner Hauptmetabolite nach mehrmaliger Dosierung von Epidyolex[®] (Visite 8, 2 – 3 h nach Verabreichung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Urinkonzentration von THC, CBD und deren Hauptmetabolite nach mehrmaliger Epidyolex[®]-Dosierung - Sicherheit (UE, Vitalparameter, physische Untersuchungsparameter, 12-Kanal-EKG, klinische Laborparameter, C-SSRS, CWS oder PCWS, Missbrauchshaftung, Wirkung auf Menstruationszyklus (bei Patientinnen). <p>Erhebung:</p> <p>Behandlungszeitraum (Titrations- + Erhaltungszeitraum): 14 Wochen</p> <p>Nachbeobachtung der Sicherheit bis 4 Wochen nach Behandlungsende</p> <p>Visite 1 (Screening): Demographie, medizinische Vorgeschichte (einschließlich Krampfanfallshäufigkeit der letzten 6 Monate, Anamnese der epilepsiespezifischen genetischen Tests und alle früheren ASM), Vitalparameter, posturaler Blutdruck, physische Untersuchung (einschließlich Größe und Gewicht), EKG, C-SSRS, Untersuchungsbedingte UE, ggf. Blutprobe zur Bestimmung des <i>SCN1A</i>-Mutationsstatus, Blut- und Urinproben für Laboranalysen, Urinprobe für THC, Schwangerschaftstest, Befragung zu gleichzeitig eingenommenen Medikamenten oder Veränderung der Medikation</p> <p>Visite 2, 3, 4, 6 und 8 (Behandlungszeitraum): Vitalparameter, Physische Untersuchung, EKG, , Schlafstörungen 0 – 10 NRS, CGIC, C-SSRS, Vineland-II, Blutproben für Konzentrationsbestimmung der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika, Proben für Laboranalysen (Blut, Urin)</p> <p>Visite 2 (Randomisierung) zusätzlich: posturaler Blutdruck, CWS/PCWS, IVRS-Training der Betreuer</p> <p>Visite 2, 4, 6 und 8 zusätzlich: Blutentnahme für ASM</p> <p>Visite 2 und 8 zusätzlich (Beginn und Ende des Behandlungszeitraums): Instrument zur Bewertung der Kognition in geeigneten Zentren, QOLCE, normaler Menstruationszyklus, Tanner-Klassifizierung (10 – 17 Jahre, ggf. eher) und IGF-1-Level, Urinproben für Messung von THC, Schwangerschaftstest, Blutproben für PK von CBD</p> <p>Visite 8 (Ende der Behandlung) zusätzlich: CGICSD, Betreuerindruck der Verträglichkeit des klinischen Prüfpräparats, Blut- und Urinproben für Pharmakokinetik von THC, Urinprobe für Bestimmung von CBD</p> <p>Visite 5 und 7 (innerhalb Behandlungszeitraum):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzliche Befragung per Telefon zur Sicherheit (UE, epilepsiebedingte Hospitalisierung, gleichzeitig eingenommene Medikamente)</p> <p>Visite 9 (Ende des Ausschleichens): Vitalparameter, Physische Untersuchung, C-SSRS, CWS/PCWS, EKG, Proben für Laboranalysen (Blut, Urin)</p> <p>Visite 10 (Sicherheits-Follow-up): Befragung zu UE, epilepsiebedingte Hospitalisierung, gleichzeitig eingenommene Medikamente</p> <p>Bei allen Visiten (Baseline-Phase, Behandlungs- und Ausschleichphase): UE, gleichzeitig eingenommene Medikamente, epilepsiebedingte Hospitalisierung)</p> <p>Die Betreuungsperson sollte zur Randomisierung die durchschnittliche Dauer der Krampfanfälle des Patienten sowie eine kurze Beschreibung des Allgemeinzustandes des Patienten zu Start der Behandlung als Gedächtnisstütze für die folgenden Visiten (CGIC und CGICSD) festhalten.</p> <p>Anzahl und Typ der konvulsiven (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch) und nicht-konvulsiven Krampfanfälle (myoklonisch, fokal oder Absence) wurden vom Patienten/der Betreuungsperson an jedem Tag ab dem Screening bis zum Abschluss der Behandlung mit dem IVRS dokumentiert.</p> <p>Der Patient oder die Betreuungsperson sollte die Informationen zur Einnahme der klinischen Prüfmedikation, UE, begleitenden ASM und Nutzung von Notfallmedikation ab dem Screening jeden Tag bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Abbruch in einem Papier-Tagebuch (IVRS) dokumentieren.</p> <p>Die Zahl der stationären Krankenhauseinweisungen die, nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren (SUE), alle UE (einschließlich SUE), die vom Prüfarzt festgestellt oder vom Patienten/von der Betreuungsperson berichtet wurden, und Veränderungen in der begleitenden Medikation wurden zu den Visiten im Prüfbogen (CRF) dokumentiert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 7 vom 06.09.2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der primären Analysen und einiger Sensitivitätsanalyse vom Wilcoxon-Rangsummentest zu einer Analyse mit einem negativ-Binominalen Regressionsmodell - Ein passender Modellierungsansatz für die Krampfanfallsanzahl ist dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest überlegen. Er erlaubt die Schätzung der Effektschätzer, ist leichter zu interpretieren, ermöglicht das Inkorporieren von Stratifizierungsvariablen, kann verwendet werden, um potenziell die Wirkung modifizierender Variablen zu untersuchen und könnte mehr Power bieten. - Die Analyse früherer Studien in den Indikationen DS und Lennox-Gastaut-Syndrom weisen darauf hin, dass Krampfanfallzählungen in einem generalisierten linearen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Modell mit negativ-binomialer Verteilung eine optimale Anpassung des Modells an die Daten erlaubt. Zudem kann mit dem Modell die exakte Krampfanfallszahl in der Behandlungsperiode zusammen mit der Anzahl an Tagen mit Daten und als Offset im Modell geschätzt werden, ohne die Krampfanfallszahl vor der Analyse in eine Häufigkeit transformieren zu müssen.
7	Fallzahl	In der Studie war geplant, 186 Patienten zu randomisieren
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für einen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für den Vergleich zweier Verteilungen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % waren 62 Patienten pro Gruppe notwendig, um eine Power von 80 % zu erreichen. Die Berechnung basiert auf einer Gamma-Verteilung für die Epidyolex [®] -Gruppen mit Skalenparameter von 65,614 und Formparameter von 1,0886 und einer Gammaverteilung für die Placebo-Gruppe mit Skalenparameter von 40,887 und Formparameter von 2,3059.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Bei vorzeitigem Abbruch sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die Beobachtungen bis zum Abbruch möglichst vollständig zu erfassen. Nach Möglichkeit sollte die schrittweise Dosisreduktion (um 10 % pro Tag) durchgeführt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit dem IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden mittels IWRS zu 10 oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex [®] (GPW42003-P) oder dem entsprechenden Volumen Placebo im Verhältnis 2:2:1:1 stratifiziert nach Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) zugeteilt. Für die Wirksamkeitsanalyse wurden die Placebo-Gruppen gepoolt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktiver sprachbasierter Systeme, IWRS Mit dem IWRS wurde jedem Patienten bei der ersten Visite eine eindeutige Nummer zugeordnet. Das IWRS identifizierte bei jeder Visite die an den Patienten abzugebende Packungsnummer anhand der in der Randomisierungsliste zugeordneten Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientenummer erfolgte nach einer Randomisierungsliste, die von einem unabhängigen Statistiker erstellt worden war. Die Zuteilung der Patienten erfolgte über das IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Probanden/Patienten als auch die Personen, die die Behandlung/Intervention durchführten, und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Die Identität des dem jeweiligen Patienten zugeordneten klinischen Prüfpräparats war im IWRS hinterlegt. Die Verblindung wurde nur aufgehoben, wenn das Wissen über die Behandlung notwendig war, um Entscheidungen zur medizinischen Betreuung des Patienten zu treffen. Entblindung aus jeglichem Grund wurde als Protokollabweichung gewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das klinische Prüfpräparat Epidyolex [®] wurde als orale Lösung in den Konzentrationen 0 mg/ml (Placebo) oder 100 mg/ml in braunen 100-ml-Glasflaschen zur Verfügung gestellt. Die Zusammensetzung der Lösungen war abgesehen vom Wirkstoff CBD identisch (Sesamöl mit 79 mg/ml wasserfreiem Ethanol, 0,5 mg/ml Sucralose und 0,2 mg/ml Erdbeeraroma).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Da es drei Behandlungen gibt, wurden mehrere Signifikanztests durchgeführt. Die Hauptvergleiche von größtem Interesse erfolgten zwischen jeder der beiden Dosierungen und Placebo, insbesondere zwischen 20 mg/kg/Tag und Placebo. Mit einer Step-down-Prozedur wurde auf Typ-I-Fehler kontrolliert. Der Vergleich von 20 mg/kg/Tag Epidyolex [®] und Placebo wurde zuerst getestet und nur wenn der Unterschied statistisch signifikant war (Signifikanzniveau 5 %), wurde der Vergleich von 10 mg/kg/Tag mit Placebo durchgeführt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Adjustierungen erfolgten nicht. Die Auswertungen waren a priori in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert. Die primären Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitseindpunkt („Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“) zu Tag 28 sowie den drei sekundären Schlüsselpunkten, Veränderung der Gesamt-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krampfanfallshäufigkeit (konvulsive und nicht-konvulsive Krampfanfälle), Anzahl der Patienten, die als „Responder“ auf die Behandlung ansprechen (Reduktion von $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, und 100%) wurden auch Analysen auf Basis des PP-Analysesets durchgeführt. Zudem wurden für den CGIC auch Analysen anhand des PP-Analysesets vorgenommen.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt („Veränderung der konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit an Tag 28 im Vergleich zur Baseline“) und die sekundären Endpunkte zu Krampfanfallshäufigkeit wurde mittels negativ-binomialer Regression für die ITT und PP-Population (Sensitivitätsanalyse) analysiert. Die Häufigkeit von Krampfanfällen und die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Krampfanfallshäufigkeit wurden anhand von zusammenfassenden Statistiken dargestellt. Die Häufigkeit bezog sich auf einen 28-Tage-Durchschnitt.</p> <p>Ein Modell mit gemischten Effekten und wiederholten Messungen wurde durchgeführt, welches die beobachtete Anzahl der konvulsiven Krampfanfälle in der Baseline-Phase und im Behandlungszeitraum in allgemeine lineare Modelle unter Verwendung der negativen Binomialverteilung implementierte. Das Modell enthielt die stratifizierte Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre), Dauer, Behandlungsarm und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit als feste Effekte und den Patienten als Zufallseffekt. Die log-transformierte Anzahl der Tage mit dokumentierten Krampfanfällen wurde als Offset hinzugefügt.</p> <p>Das geschätzte Verhältnis der LSM für Behandlungszeitraum verglichen zur Baseline-Phase mit 95%-Konfidenzintervall wurden für jeden Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte zur gesamten Krampfanfallshäufigkeit wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (Schätzung der medianen Differenz zwischen Epidyolex[®] und Placebo mittels Hodges-Lehmann-Ansatz), ANCOVA mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als festem Faktor, primäre Analysen mit gesamter Erhaltungsphase, mit 4-wöchigen Intervallen der Erhaltungsphase (Wochen 1 – 4, 5 – 8, and 9 – 12), mit LOCF und NOCB durchgeführt. Der Anteil der Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle $\geq 50\%$) wurde mit dem CMH-Test für die ITT analysiert und für die PP-Population wiederholt.</p> <p>Der Morbiditätsendpunkt „Epileptische Krampfanfälle“ wurde wie folgt analysiert: Die prozentuale Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit mittels des Wilcoxon-Rangsummentests und Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor, die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle mittels eines Log-Rank-Tests, der Anteil der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle) mit dem CMH-Test bewertet, stratifiziert nach Altersgruppen.</p> <p>Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Schlafstörungen (NRS von 0 bis 10 und gemäß ESS) sowie QOLCE und Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor ausgewertet. Vineland-II wurde außerdem mittels ordinaler logistischer Regression mit den Faktoren Behandlung und Altersgruppe und Baseline Anpassungsniveau als Kovariate analysiert. Der CGIC wurde mittels des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsparameter und für Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% gegenüber der Baseline unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • CLB zu Baseline (ja, nein) • VPA zu Baseline (ja, nein) • STP zu Baseline (ja, nein) • CLB und STP zu Baseline (ja/ja, ja/nein, nein/ja, nein/nein) • Levetiracetam zu Baseline (ja, nein) • Topiramamat zu Baseline (ja, nein) • Mittlere Baseline Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage (\leq beobachtetes Terzil 1, $>$ beobachtetes Terzil 1 bis \leq beobachtetes Terzil 2, $>$ beobachtetes Terzil 2) • Anzahl begleitender ASM (<3, ≥ 3) • Anzahl früherer ASM (<4, ≥ 4) • Anzahl früherer und begleitender ASM (<8, ≥ 8) <p>Alle statistischen Signifikanzen wurden auf dem Niveau 0,05 ohne formale Anpassung auf Multiplizität getestet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachstehendes Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	<p>Placebo</p> <p>a) n = 65</p> <p>b) n = 65 (vollständige Behandlung)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) n = 65 Epidyolex® 10 mg/kg/Tag a) n = 67 b) n = 64 (vollständige Behandlung) c) n = 66 Epidyolex® 20 mg/kg/Tag a) n = 67 b) n = 61 (vollständige Behandlung) c) n = 67
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart unterhalb der Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 13.04.2015 Enddatum: 09.04.2018 Datum des Studienreports: - Amendment 1: 15.03.2019 - (Original: 12.12.2018)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA = Analyse der Kovarianz; ALT = Alanin-Aminotransferase; ASM = Anfallssuppressives Medikament; AST = Aspartat-Aminotransferase; CAB = Cognitive Assessment Battery (kognitives Bewertungsinstrument); CBD = Cannabidiol; CGIC = Caregiver Global Impression of Change; CGICSD = Caregiver Global Impression of Change (Gesamteindruck des Betreuers zur Veränderung); CLB = Clobazam; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CRF = Case report form (Prüfbogen); CSR = Clinical study report (klinischer Studienbericht); C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Columbia Selbstmordschweregrad Einstufungsskala); CWS = Cannabis Withdrawal Scale (Cannabisentzugsskala); DS = Dravet-Syndrom; DILI = Drug-induced liver injury (medikamenteninduzierte Leberschäden); EDSS = Expanded Disability Status Scale (erweiterte Behinderungsskala); EKG = Elektrokardiogramm; ESC = Epilepsy study consortium; ESS = Epworth Daytime Sleepiness Scale; FDA = U.S. Food and Drug Administration, abgekürzt FDA (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel); IGF-1 = Insulin-like-Growth-Factor-1; INR = International Normalised Ratio; ITT = Intention-to-treat; IVRS = Interactive voice response system; IWRS = Interactive web response system; LOCF = Last observation carried forward; LSM = Least squares means; NOCB = Next observation carried backward; NRS = Numerical Rating Scale (numerische Bewertungsskala); OLE = Open-label Extension; PCWS = Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (pediatrische Cannabisentzugsskala); PP = Per protocol; PK = Pharmakokinetik; QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy; STP = Stiripentol; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TBL = Gesamtbilirubin; THC = Tetrahydrocannabinol; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = upper limit of normal (Obergrenze der Normalwerte); VNS = Vagusnervstimulation; VPA = Valproat.

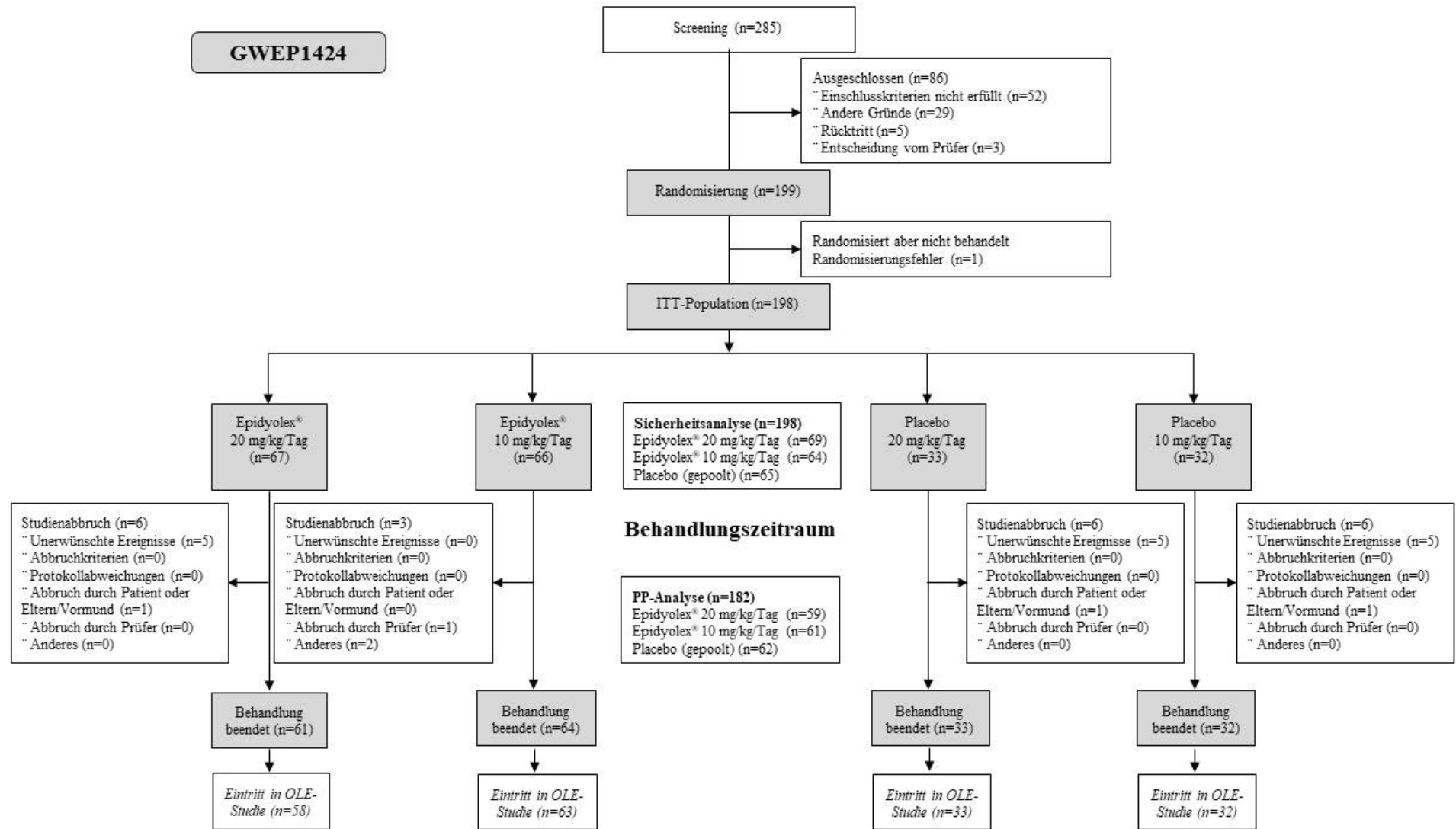


Abbildung 4-47: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1424

Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie GWEP1332B

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Fragestellung und Hypothesen Ziele, und	<p>Die Studie GWEP1332 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3 in Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom. Die Studie wurde in zwei Teilen (A und B) durchgeführt.</p> <p>Primäres Studienziel in Teil A war die Untersuchung der Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex[®]/GWP42003-P im Vergleich zu Placebo hinsichtlich UE (Häufigkeit, Typ und Schweregrad) sowie hinsichtlich des Effektes auf Vitalzeichen, Parameter der körperlichen Untersuchung inkl. Gewicht, 12-Kanal-EKG, Laborparameter und Veränderungen in der Häufigkeit von Krampfanfällen. Weitere Studienziele waren die Untersuchung der PK von CBD und seiner Hauptmetabolite nach mehrmaliger Verabreichung von Epidyolex[®], die Untersuchung des Effektes von Epidyolex[®] auf die Plasmakonzentration von CLB und seiner Hauptmetabolite (N-desmethylclobazam (N-CLB) und der Plasmakonzentrationen von gleichzeitig eingenommenen ASM.</p> <p>Primäres Studienziel in Teil B war die Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex[®] als ergänzende antiepileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo, bestimmt als prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Verlauf der Behandlung verglichen mit der Baseline-Periode. Weitere Studienziele waren die Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle, die Dauer der Krampfanfälle, die Nutzung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Status-epilepticus-Episoden, Schlafstörungen/Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität, Menstruationszyklen, Wachstum und Entwicklung, die Bewertung des Verhaltens, Auswirkungen auf die Plasmakonzentration von gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika sowie die Sicherheit im Vergleich zu Placebo.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3 in Kindern und Jugendlichen mit DS. Durchführung in zwei Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teil A: Bei Kindern von 4 - 10 Jahre Untersuchung des Dosisbereichs von Epidyolex[®] (5, 10 und 20 mg/kg/Tag) bezüglich Verträglichkeit und PK im Vergleich zu Placebo. Zuteilungsverhältnis: jeweils 4:1. Behandlungsdauer: 3 Wochen. Teil B: Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 - 18 Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex[®] (20 mg/kg/Tag) vs. Placebo. Zuteilungsverhältnis 1:1. Behandlungsdauer: 14 Wochen bestehend aus Titrationsphase von 11 Tagen und 88 Tagen Erhaltungsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beide Studien hatten eine 28-tägige Baseline-Phase. Teil B baute auf Teil A auf und wurde mit separat rekrutierten Teilnehmern durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 20.06.2014:</p> <p>Umsetzung der Empfehlungen der FDA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlungsdauer in Teil A und B verlängert auf 3 bzw. 14 Wochen, mit längerem Titrations-Zeitraum. - 10-tägige Ausschleichphase (10 %/Tag) vorgesehen - Visite zur Sicherheit 4 Wochen nach Behandlungsende - Ergänzung für Rücktrittskriterium und die Bewertung von Laborbefunden, die auf ein mögliches DILI hinweisen. - Nichtparametrische Tests zu den statistischen Analysen hinzugefügt - Ausschlusskriterien zu orthostatischer Hypotonie und Suizidverhalten aufgenommen - Verdeutlichung von Definitionen - Zahl der Studienzentren auf 30 erhöht <p>Teil A</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der Änderung der Krampfanfallshäufigkeit für die Sensitivitätsanalyse, PK-Analysen von begleitenden ASM bei jeder Probenahme, ambulante Visite an Tag A15, Prüfung der Sicherheit vor Aufnahme in OLE-Studie <p>Teil B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Zeitraums für die Analyse des primären Endpunkts von den letzten 28 Tagen des Behandlungszeitraums auf den Erhaltungszeitraum (Tag B15 bis zum Ende des auswertbaren Zeitraums). - Klärung, dass der Gesamtmittelwert der Krampfanfallsdaten, die während der Erhaltungsphase (Tag B15 bis Tag B99 oder Tag des Rücktritts) gesammelt wurden, berechnet und pro rata dargestellt werden (als Anzahl der Krampfanfälle innerhalb von 28 Tagen). - Mehrere zusätzliche sekundäre Endpunkte: Anzahl Patienten ohne konvulsive Krampfanfälle, Änderung der Krampfanfallstypen, Nutzung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Lebensqualität - Zahl der Patienten (von 60 auf 80) - Ergänzung mehrerer zusätzlicher sekundärer Endpunkte: Anzahl Patienten ohne konvulsive Krampfanfälle, Änderung der Krampfanfallstypen, Nutzung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Lebensqualität - Erhöhung der Zahl der Patienten (von 60 auf 80) - Hinzufügung eines Fragebogens zur Änderung von Schlafstörungen für die Bewertung dieser über eine Woche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 2 vom 16.09.2014: Nicht implementiert, weil durch spätere Protokollergänzungen miterfasst (Protokollversion 5), länderspezifische Protokollversion (nur Frankreich)</p> <p>Amendment 3 vom 04.11.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verdeutlichungen zur Dokumentation der Krankheitsgeschichte, der Information zu Krampfanfällen, der Verwendung des Prüfpräparats mittels IVRS, weiteren ASM sowie Notfallmedikation - Verdeutlichungen zu UE, die zum Therapieabbruch führen. - Klärung, wann Krampfanfälle als UE zu betrachten sind und dass diese von der DSMC überprüft werden würden - Erfassung von Krampfanfällen mittels Tagebuch für Teil A und mittels IVRS für Teil B - Klärung, dass Patienten, die die Behandlung vorzeitig beenden, mit der 10-tägigen Ausschleichphase beginnen, es sei denn, dies ist aufgrund eines UE nicht möglich. - Ausschluss von Patienten mit vermutetem DILI <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von Krampfanfällen mittels Tagebuches für Teil A und mittels IVRS für Teil B - Verdeutlichung von Definitionen <p>Amendment 4 (28.11.2014): Wie Protokollergänzung 3, spezifisch für Frankreich</p> <p>Amendment 5 und 6 vom 30.03. bzw. 31.03.2015: Diese wurden nicht implementiert</p> <p>Amendment 7 vom 29.05.2015 (Empfehlungen der FDA zusätzlich zu den Änderungen, die in Amendment 5 beschrieben wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusätzliche Bewertung von Wachstum und Entwicklung durch Messung von Größe, Körpergewicht, IGF-1-Serumspiegel und Tanner-Klassifizierung (10 – 17 Jahre oder früher, wenn klinisch durch das Einsetzen der Menarche oder andere Anzeichen einer frühzeitigen Pubertät angezeigt). - Zusätzliche Messung zu den Auswirkungen der Menstruation. - Änderung Primäre Analyse zu ANCOVA unter Verwendung von LOCF für fehlende Werte - Definition von „Baseline“ für statistische Analysen <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition des Bezugszeitraums für die primären und sekundären Endpunkte von Teil B: vollständiger Behandlungszeitraum = Titrations- und Erhaltungszeitraum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Krampfanfallshäufigkeit, die für die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes verwendet wird, in Durchschnitt pro 28 Tage - Anpassungen bezüglich der Sensitivitätsanalysen - Zusätzliches Einschlusskriterium: Patienten, die für mindestens 25 Tage innerhalb der Baseline-Phase ihr IVRS-Tagebuch führten - Bestimmung Plasmakonzentration begleitender ASM und bei festgestellter Beeinflussung der Konzentration durch die Prüfpräparat Dosisanpassung der begleitenden ASM möglich - Erhöhung der Anzahl der Patienten von 80 auf 100 - Stratifizierung der Randomisierung anhand von Altersgruppen (2 – 5, 6 – 12, 13 – 18 Jahre) - Änderung des Ausschlusskriteriums für DILI in Übereinstimmung mit dem Hy's Law und Anweisungen für die Nachsorge bei erhöhten Leberenzymwerten, die nicht DILI-Kriterien erfüllen <p>Amendment 8 vom 01.07.2015</p> <p>Implementierung der oben genannten Punkte für Frankreich</p> <p>Änderungen bezüglich der Analysen (Teil B):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tatsächliche mittlere Plasmakonzentrationen von CBD und seiner Hauptmetabolite zu den im Protokoll festgelegten Zeitpunkten zu untersuchen (vor der Einnahme ($C_{obs(predose)}$), dann nominell zu 3 ($C_{obs(3h)}$) und 6 ($C_{obs(6h)}$) Stunden danach), Betrachtung Darüber des Metabolit-zu-Eltern-Verhältnisses für CBD und seine Hauptmetabolite und für CLB und seinen Hauptmetabolite (N-CLB), weil ursprünglich angedachte Berechnung von C_{max}, t_{max} und Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zur letzten beobachtbaren Konzentration zum Zeitpunkt t (AUC_{0-t}); wegen des begrenzten Stichprobendesigns keine genaue Bestimmung von C_{max} und t_{max} möglich war. <p>Änderungen bezüglich der Analysen (Teil B):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit: Daten nicht normalverteilt, daher nicht-parametrische Analysen - Anzahl Anfälle mit Dauer > 30 min zu klein für die im SAP geplanten Analysen - Auswertung des CGIC mittels des nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummentests, weil die Voraussetzungen für ordinale Regressionsanalysen oder ANCOVA nicht erfüllt waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien – Teil A</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine Einwilligungserklärung für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Teilnahme an der Studie abzugeben.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Patienten und deren Betreuungsperson waren dazu bereit und in der Lage (nach Ansicht des Prüfarztes), alle Studienanforderungen zu erfüllen. 3. Patient war männlich oder weiblich und zwischen 4 und 10 Jahre alt (einschließlich). 4. Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des DS, welches durch derzeit verfügbare ASM nicht gänzlich kontrolliert werden konnte. 5. Patient erlitt weniger als 4 konvulsive Krampfanfälle (d.h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Krampfanfälle) während der 28-tägigen Baseline-Phase. 6. Patient nahm ≥ 1 ASM in einer Dosis ein, die über mindestens 4 Wochen unverändert geblieben war. 7. Alle Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Patient und Betreuungsperson waren dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. Ketogene Diät und VNS wurden nicht als ASM betrachtet. 8. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit zu gestatten, dass der behandelnde Arzt und der Facharzt über die Teilnahme an der Studie in Kenntnis gesetzt werden. <p><u>Einschlusskriterien - Teil B</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie abzugeben. 2. Patienten und deren Betreuungsperson waren dazu bereit und in der Lage (nach Ansicht des Prüfarztes), alle Studienanforderungen zu erfüllen. 3. Patient war männlich oder weiblich und zwischen 2 und 18 Jahren alt (einschließlich). 4. Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des DS, welches durch derzeit verfügbare ASM nicht gänzlich kontrolliert werden konnte. 5. Patient erlitt ≥ 4 konvulsive Krampfanfälle (d.h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) während der 28-tägigen Baseline-Phase. 6. Patient nahm ≥ 1 ASM in einer Dosis ein, die über mindestens 4 Wochen unverändert geblieben war. 7. Alle Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und VNS) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Patient und Betreuungsperson waren dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. Ketogene Diät und VNS wurden nicht als ASM betrachtet. 8. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzlicher Vertreter waren dazu bereit zu gestatten, dass der behandelnde Arzt und der Facharzt über die Teilnahme an der Studie in Kenntnis gesetzt werden. 9. Patient hatte das IVRS an mindestens 25 Tagen der Baseline-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase geführt; Patienten, die nicht kooperationsbereit waren, wurden für die Fortsetzung als nicht geeignet eingestuft.</p> <p><u>Ausschlusskriterien für Teil A und B</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch signifikante instabile Erkrankungen. 2. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch signifikante Krankheiten in den 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung. 3. Patient hatte, nach Ansicht des Prüfarztes, klinisch signifikante abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung. 4. Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, welches bei Screening oder Randomisierung aufgezeichnet wurden. 5. Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des Prüfarztes, verhindert hätte, dass das EKG ausgewertet werden kann. 6. Patient war in der Vergangenheit innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig von Alkohol oder einer Substanz abhängig oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholische Getränke. 7. Patient hatte aktuell oder in der Vergangenheit innerhalb der 3 Monate vor dem Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Drogenkonsum, Medizinal-Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®)). 8. Patient war nicht dazu bereit, während der Studie auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Drogenkonsum, Medizinal-Cannabis oder Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) zu verzichten. 9. Patient hatte in der Vergangenheit mehrmals Symptome (z. B. Schwindel, Benommenheit, verschwommenes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht), die mit einem Blutdruckabfall wegen Änderung der Körperhaltung im Bezug standen. 10. Patient hatte in dem Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Studienvisite Alkohol zu sich genommen und/oder war nicht dazu bereit, während der Studie auf das Trinken von Alkohol zu verzichten. 11. Patient hatte 3 Tage vor dem Screening Grapefruit oder Grapefruitsaft konsumiert und/oder war nicht dazu bereit, während der Studie darauf zu verzichten. 12. Patient hatte eine bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Cannabinoiden oder einen der Trägerstoffe der klinischen Prüfpräparats, z. B. Sesamöl. 13. Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten waren im gebärfähigen Alter; außer wenn sie dazu bereit waren sicherzustellen, dass sie oder der Partner hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden während der Dauer der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie und 3 Monate darüber hinaus zu verwenden. Hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden waren definiert als solche, welche, allein oder in Kombination, in einer geringen Versagenshäufigkeit (d.h. weniger als 1 % pro Jahr) resultieren, wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen/hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasktomierte Partner oder sexuelle Enthaltbarkeit.</p> <p>14. Patientin war schwanger (positiver Schwangerschaftstest), stillte oder plante während der Studie und 3 Monate danach schwanger zu werden.</p> <p>15. Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen.</p> <p>16. Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen.</p> <p>17. Jegliche bedeutsame Krankheit oder Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes, entweder den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdet, das Ergebnis der Studie beeinflusst oder die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen, beeinflusst haben könnte.</p> <p>18. Patient hatte zum Screening (Visite A1 oder B1) oder zur Randomisierung (Visite A2 oder B2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion ($ALT > 5 \times ULN$ und $TBL > 2 \times ULN$) oder ALT oder $AST > 3 \times ULN$ und ($TBL > 2 \times ULN$ oder $INR > 1,5$). Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Patienten, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>19. Einer physischen Untersuchung zufolge hatte der Patient Anomalien, die, nach Ansicht des Prüfarztes, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden.</p> <p>20. Patient war nicht bereit, während der Studie auf das Blutspenden zu verzichten.</p> <p>21. Es war geplant, dass der Patient während der Studie außerhalb seines Wohnsitzlandes reist.</p> <p>22. Patient war zuvor bereits in die Studie randomisiert worden. Insbesondere Patienten, die in Teil A der Studie randomisiert worden waren, konnten nicht an Teil B teilnehmen.</p> <p>23. Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 auf der C-SSRS zum Screening.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Für Teil A wurden 8 Zentren in den USA, und 4 Zentren in Großbritannien aktiviert. An allen Zentren wurden insgesamt 41 Patienten gescreent. Die Randomisierung von 34 Patienten erfolgte an allen Zentren in den USA und an 3 Zentren in Großbritannien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für Teil B wurden an 23 Zentren insgesamt 177 Patienten gescreent (2 in Polen, 4 in Frankreich, 3 in Großbritannien und 14 in den USA). Insgesamt wurden 120 Patienten an 22 Zentren (2 in Polen, 4 in Frankreich, 3 in Großbritannien und 13 in den USA) randomisiert. In Polen wurden 14, in Frankreich 18, in Großbritannien 16 und in den USA 72 Patienten randomisiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In Teil A der Studie wurden geeignete Patienten randomisiert und erhielten 5, 10 oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex[®] oder das entsprechende Volumen Placebo. In Teil B der Studie wurden geeignete Patienten ebenfalls randomisiert und erhielten (basierend auf der Empfehlung des unabhängigen DSMC) 20 mg/kg/Tag Cannabidiol (GWP42003-P) oder das entsprechende Volumen Placebo.</p> <p>Die randomisierten Patienten wurden gewogen und das täglich einzunehmende Volumen des klinischen Prüfpräparats für den Titrations-Zeitraum und für den weiteren Verlauf der Studie wurden berechnet und dem Patienten/der Betreuungsperson ausgehändigt.</p> <p>In Teil A erfolgte die Dosistitration schrittweise über 3, 7 oder 11 Tage. Anschließend wurde die Dosis für 19, 15 bzw. 11 Tage aufrechterhalten (Erhaltungsphase).</p> <p>In Teil B erfolgte die Dosistitration über 11 Tage, gefolgt von der Erhaltungsphase (insgesamt 14 Wochen Behandlung).</p> <p>Alle Dosierungen des klinischen Prüfpräparats wurden zweimal täglich (morgens und abends) oral durch den Patienten selbst oder die Betreuungsperson unabhängig von Mahlzeiten verabreicht. Das klinische Prüfpräparat konnte, je nach Anweisung des Prüfarztes, mit anderen gleichzeitig eingesetzten Medikamenten eingenommen werden.</p> <p>Nach dem Ende der Behandlung setzten alle Patienten, die nicht direkt an der OLE-Studie teilnahmen, das klinische Prüfpräparat schrittweise (jeden Tag 10 %) in einer 10-tägigen Ausschleichphase ab. Die Ausschleichphase konnte unterbrochen werden, wenn der Patient innerhalb von 7 Tagen die Teilnahme an der offenen Extensionsstudie wünschte.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>Primäre Zielkriterien</p> <p><u>Teil A</u></p> <p>Die Untersuchung der Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex[®] im Vergleich zu Placebo hinsichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit, Typ und Schweregrad von UE - Effekt auf Vitalzeichen, Parameter der körperlichen Untersuchung einschließlich Gewicht - Effekt auf 12-Kanal-EKG-Befunde - Effekt auf Laborparameter - Veränderungen in der Krampfanfallshäufigkeit <p><u>Teil B</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex[®] als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle gegenüber Baseline)</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <p><u>Teil A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der PK von CBD und seiner Hauptmetabolite (6-OH-CBD; 7-OH-CBD; 7-COOH-CBD) nach einer oder mehrerer Dosen von Epidyolex[®] (Spitzenkonzentration (C_{max} und t_{max}, Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis unendlich ($AUC_{0-\infty}$) oder bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC_{0-tz}), Halbwertszeit). - Untersuchung des Effektes von Epidyolex[®] auf die Plasmakonzentrationen von CLB und seines primären Metaboliten N-CLB, falls CLB gleichzeitig eingenommen wurde. - Wenn möglich, die Untersuchung der Plasmakonzentrationen eventuell weiterer gleichzeitig eingenommener ASM. <p><u>Teil B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Krampfanfälle (Anzahl Patienten mit Verschlechterung von >25 %, unverändert mit –25 % bis +25 %, mit Verbesserung von 25–50 %, mit Verbesserung von 50–75 % oder mit Verbesserung der konvulsiven Krampfanfälle von >75 % - Anzahl Patienten, die als Responder mit ≥ 25 %, ≥ 50 % oder ≥ 75 % Reduktion der konvulsiven Krampfanfälle galten oder krampfanfallsfrei waren - Veränderung der prozentualen nicht-konvulsiven Krampfanfallshäufigkeit - Veränderung der Art und Dauer (CGICSD) der Krampfanfälle, Nutzung von Notfallmedikation, Anzahl epilepsiebedingter Hospitalisierungen, Schlafstörungen (NRS), Tagesschläfrigkeit (EDSS), Lebensqualität (QOLCE), Menstruationszyklen (bei weiblichen Patientinnen), Wachstum und Entwicklung, und Bewertung des Verhaltens von Patienten (Vineland-II-), Veränderung des globalen Eindrucks der Betreuungsperson (CGIC), die Epidyolex[®] als Begleittherapie erhalten im Vergleich zu Placebo - Untersuchung der Auswirkungen von Epidyolex[®] auf die Plasmakonzentration von eventuell gleichzeitig eingenommener ASM - Untersuchungen zur Verträglichkeit von Epidyolex[®] im Vergleich zu Placebo <p>Erhebung:</p> <p><u>Teil A</u></p> <p>Behandlungszeitraum (Titration + Erhaltungszeitraum): 3 Wochen Nachbeobachtung der Sicherheit bis Tag 60 nach Studienbeginn (Visite A7 telefonisch)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analyse aller Proben für die PK wurde in einem zentralen klinischen Labor durchgeführt. Vorläufige Schätzungen der PK-Parameter wurden dem DSMC am Ende des Teil A zur Verfügung gestellt, um die Dosierung und das Dosierungsregime für Teil B der Studie zu bestimmen.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von CBD und seiner Hauptmetaboliten (6-OH-CBD, 7-OH-CBD, 7-COOH-CBD) wurde zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums vor der Gabe des klinischen Prüfpräparats sowie 2 – 3 und 4 – 6 Stunden danach bestimmt. Die Plasmakonzentrationen von CLB und N-CLB wurde (wenn begleitend eingenommen) zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums (Visite A2 und A5) vor der Gabe des klinischen Prüfpräparats bestimmt. Der Patient/die Betreuungsperson war angehalten, CLB jeweils 2 Stunden vor der geplanten Blutabnahme einzunehmen. Die gleiche Analyse wurde für alle weiteren eventuell gleichzeitig eingenommenen ASM durchgeführt, wenn das verfügbare Blutvolumen es erlaubte.</p> <p>Dosierungszeit und Regime für eventuell gleichzeitig eingenommenen ASM wurden vom Patienten im Tagebuch dokumentiert. Im Falle eines UE, das nach Ansicht des Prüfers im Zusammenhang mit einem der gleichzeitig eingenommenen ASM stand, konnten weitere Blutproben abgenommen werden.</p> <p>C-SSRS wurde zur Screeningvisite und Visiten A2-A6 erhoben. Blutentnahmen und Urinproben erfolgten zur Screeningvisite sowie zu den Visiten A2, A3 (Urinprobe wenn möglich) und A5. THC-Screen mittels Urin sowie Schwangerschaftstest (wenn angebracht) bei weiblichen Patientinnen erfolgten zur Screeningvisite sowie zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums.</p> <p>Informationen zu Krampfanfällen (Anzahl und Typ der konvulsiven [tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch] und nicht-konvulsiven Krampfanfälle [myoklonisch, fokal oder Absence]) wurden täglich vom Screening bis zum Ende der Behandlung oder bis zum Abbruch im Papier-Tagebuch gesammelt</p> <p><u>Teil B</u> Behandlungszeitraum (Titration + Erhaltungszeitraum): 14 Wochen Nachbeobachtung der Sicherheit bis Tag 137 nach Studienbeginn</p> <p>Anzahl und Typ der konvulsiven (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch) und nicht-konvulsiven Krampfanfälle (myoklonisch, fokal oder abwesend) wurden vom Patienten/der Betreuungsperson an jedem Tag ab dem Screening bis zum Abschluss der Behandlung mit dem IVRS dokumentiert.</p> <p>Die Zahl der stationären Krankenhauseinweisungen die, nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren, wurden im CRF und im Rahmen der SUE dokumentiert.</p> <p>Visiten B2-B4, B6 und B8: Der Schlafstörungsfragenbogen mit NRS von 0 bis 10 und ESS sowie die Vineland-II-Skalen (Vineland-Skalen zum adaptiven</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhalten, 2. Edition) wurden ausgefüllt.</p> <p>Visiten B3, B4, B6 und B8:</p> <p>Der Globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) wurde ebenfalls im Behandlungszeitraum bestimmt. Die Betreuungsperson sollte die durchschnittliche Dauer der Anfälle des Patienten sowie eine kurze Beschreibung des Allgemeinzustandes des Patienten zu Start der Behandlung als Gedächtnisstütze für die folgenden Visiten festhalten. Der CGICSD wurde am Ende des Behandlungszeitraums bestimmt (Visite B8).</p> <p>Der QOLCE wurde für Patienten ab 4 Jahren durch den Patienten oder die Betreuungsperson zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums (Visite B2 und B8) ausgefüllt.</p> <p>C-SSRS wurde zur Screeningvisite und Visiten B2-B4, B6 und B8 erhoben. Blutentnahmen und Urinproben erfolgten zur Screeningvisite sowie zu den Visiten B2-B4, B6, B8 und B9. THC-Screen mittels Urin sowie Schwangerschaftstest (wenn angebracht) bei weiblichen Patientinnen erfolgten zur Screeningvisite sowie zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums.</p> <p>Plasmakonzentrationen von gleichzeitig eingenommenen ASM wurden zu Visiten B2, B4, B6 und B8 bestimmt. Tanner-Klassifizierung mit IGF-1-Testung sowie Menstruationsbefragung erfolgten zu Beginn und am Ende der Behandlungsdauer.</p> <p><u>Teil A und B</u></p> <p>Die Randomisierung erfolgte jeweils zu Beginn des Behandlungszeitraums.</p> <p>Der Patient oder die Betreuungsperson sollte die Informationen zu UEs, begleitenden ASM und Nutzung von Notfallmedikation ab dem Screening jeden Tag bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Abbruch in einem Papier-Tagebuch für Teil A oder mittels IVRS für Teil B dokumentieren. Informationen zur Einnahme des klinischen Prüfpräparats wurden außerdem ab der Randomisierung täglich bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Abbruch in einem Dosierungsplan festgehalten.</p> <p>Alle UE (einschließlich SUE), die vom Prüfarzt festgestellt oder vom Patienten/von der Betreuungsperson berichtet wurden, wurden zu allen Visiten im CRF des Patienten festgehalten. Wenn nicht innerhalb von 7 Tagen nach Ende der Behandlung der Eintritt in die offene Extensionsstudie erfolgte, erforderte die Studie, dass die Patienten bis zu 28 (+3) Tage nach der letzten Dosis des klinischen Prüfpräparats aktiv bezüglich UEs überwacht werden.</p> <p>Details zu allen aktuellen und kürzlichen Medikamenten (innerhalb von 14 Tagen vor der Screeningvisite) einschließlich aktueller und vorheriger ASM wurden zur Screeningvisite dokumentiert und zu jeder weiteren Visite beurteilt. Während der Studie sollte die Dosis der eingenommenen ASM beibehalten werden. Jegliche Veränderungen in der begleitenden Medikation während der Studie wurde zu den Visiten im CRF dokumentiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	Da Teil A der Studie explorativ war, erfolgte dafür keine Fallzahlbestimmung. 30 Patienten (10 Patienten pro Dosierung) sollten randomisiert werden. In Teil B der Studie war geplant, 100 Patienten zu randomisieren.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für Teil B der Studie wurde angenommen, dass es bei Patienten der Placebo-Gruppe zu einer mittleren Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um 18 % (gegenüber der Baseline) kommt, was bedeutet, dass die Fallzahl von 50 Patienten pro Gruppe ausreichen würde, um einen Unterschied von 32 % zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren (d.h. bei Patienten, die Epidyolex [®] erhalten, würde die Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle mindestens 50 % betragen). Die Bestimmung basiert auf einer Standardabweichung von 56 % bei einem zweiseitigen 5%-igen Signifikanzlevel und 80%-iger Power.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Bei vorzeitigem Abbruch sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die Beobachtungen bis zum Abbruch möglichst vollständig zu erfassen. Nach Möglichkeit sollte die schrittweise Dosisreduktion (um 10 % pro Tag) durchgeführt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In Teil A wurde der Patient mit dem IVRS/IWRS zufällig einer der drei Dosierungen (5, 10 oder 20 mg/kg/Tag) von Epidyolex [®] oder dem entsprechenden Volumen Placebo zugeteilt (8 Patienten je Epidyolex [®] -Dosierung und jeweils 2 Patienten mit entsprechendem Volumen des Placebos). In Teil B erfolgte die zufällige Zuteilung mittels IVRS/IWRS zu 20 mg/kg/Tag Epidyolex [®] oder dem entsprechenden Volumen Placebo im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre). Patienten aus Teil A haben nicht an Teil B teilgenommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS. Dabei wurde jedem Patienten bei der ersten Visite eine eindeutige Nummer zugeordnet. In beiden Teilen, A und B, wurden die Patienten anhand der Randomisierungsliste den Studienarmen zugeordnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das IVRS/IWRS identifizierte bei jeder Visite die an den Patienten abzugebende Packungsnummer anhand der in der Randomisierungsliste zugeordneten Behandlung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientennummer erfolgte nach einer Randomisierungsliste, die von einem unabhängigen Statistiker erstellt worden war. Die Zuteilung der Patienten erfolgte über IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Probanden/Patienten als auch die Personen, die die Behandlung/Intervention durchführten, und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Die Identität des dem jeweiligen Patienten zugeordneten klinischen Prüfpräparats war im IVRS/IWRS hinterlegt. Die Verblindung wurde nur aufgehoben, wenn das Wissen über die Behandlung notwendig war, um Entscheidungen zur medizinischen Betreuung des Patienten zu treffen. Entblindung aus jeglichem Grund wurde als Protokollabweichung gewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das klinische Prüfpräparat Epidyolex [®] wurde als orale Lösung in den Konzentrationen 0 mg/ml (Placebo), 25 mg/ml (nur Teil A) oder 100 mg/ml CBD in braunen 100-ml-Glasflaschen beschriftet mit „GWP42003-P Oral Solution or Placebo“ zur Verfügung gestellt. Die Zusammensetzung der Lösungen war abgesehen vom Wirkstoff CBD identisch (Sesamöl mit 79 mg/ml Ethanol, 0,5 mg/ml Sucralose und 0,2 mg/ml Erdbeeraroma).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für Teil A wurden keine Wirksamkeitsendpunkte definiert. Entsprechend wurden alle Daten einschließlich der Daten zur Krampfanfallshäufigkeit als Teil der Sicherheitsanalysen betrachtet. Die Sicherheitsanalysen umfassten alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhielten. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie erhielten, analysiert. Lediglich Patienten, bei denen bestätigt wurde, dass sie kein Prüfpräparat einnahmen, wurden von der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen. Für Teil B wurden die Analysen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt („Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle, prozentuale Veränderung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber Baseline“) sowie dem sekundären Endpunkt „Zahl der Patienten mit Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline wurden auch Analysen anhand des PP-Analysesets vorgenommen.</p> <p>Für die Einreichung bei der Europäischen Union (EU) war dies der wichtigste sekundäre Endpunkt. Nur für den EU-Antrag wurden die sekundären Endpunkte hierarchisch getestet, beginnend mit dem wichtigsten sekundären Endpunkt, gefolgt von allen anderen sekundären Endpunkten. Bei Einreichungen außerhalb der EU wurden die sekundären Endpunkte nicht hierarchisch getestet.</p> <p>Der Morbiditätsendpunkt „Krampfanfälle“ wurde wie folgt analysiert: Die prozentuale Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit mittels des Wilcoxon-Rangsummentests, die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle mittels eines Log-Rang-Tests, der Anteil der Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle) mit dem CMH-Test bewertet, stratifiziert nach Altersgruppen.</p> <p>Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Schlafstörungen (auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 und gemäß ESS sowie Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) und Vineland-II wurden mittels ANCOVA mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor ausgewertet. Vineland-II wurde außerdem mittels ordinaler logistischer Regression mit den Faktoren Behandlung und Altersgruppe analysiert. Der CGIC wurde mittels des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.</p> <p>Für die Teile A und B wurden die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte sowie die PK-Daten im CSR mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt (Datenbasis: Sicherheits-Analyseset, d. h. alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhielten).</p> <p>Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5%. Adjustierungen erfolgten nicht. Die Auswertungen waren a priori in einem SAP definiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für Teil B wurden Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt und für Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% gegenüber der Baseline unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • CLB-Nutzung (ja, nein) • VPA-Nutzung (ja, nein) • STP-Nutzung (ja, nein) • Mittlere Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage in der Baseline-Periode (\leq beobachtetes Terzil 1, $>$ beobachtetes Terzil 1 bis \leq beobachtetes Terzil 2, $>$

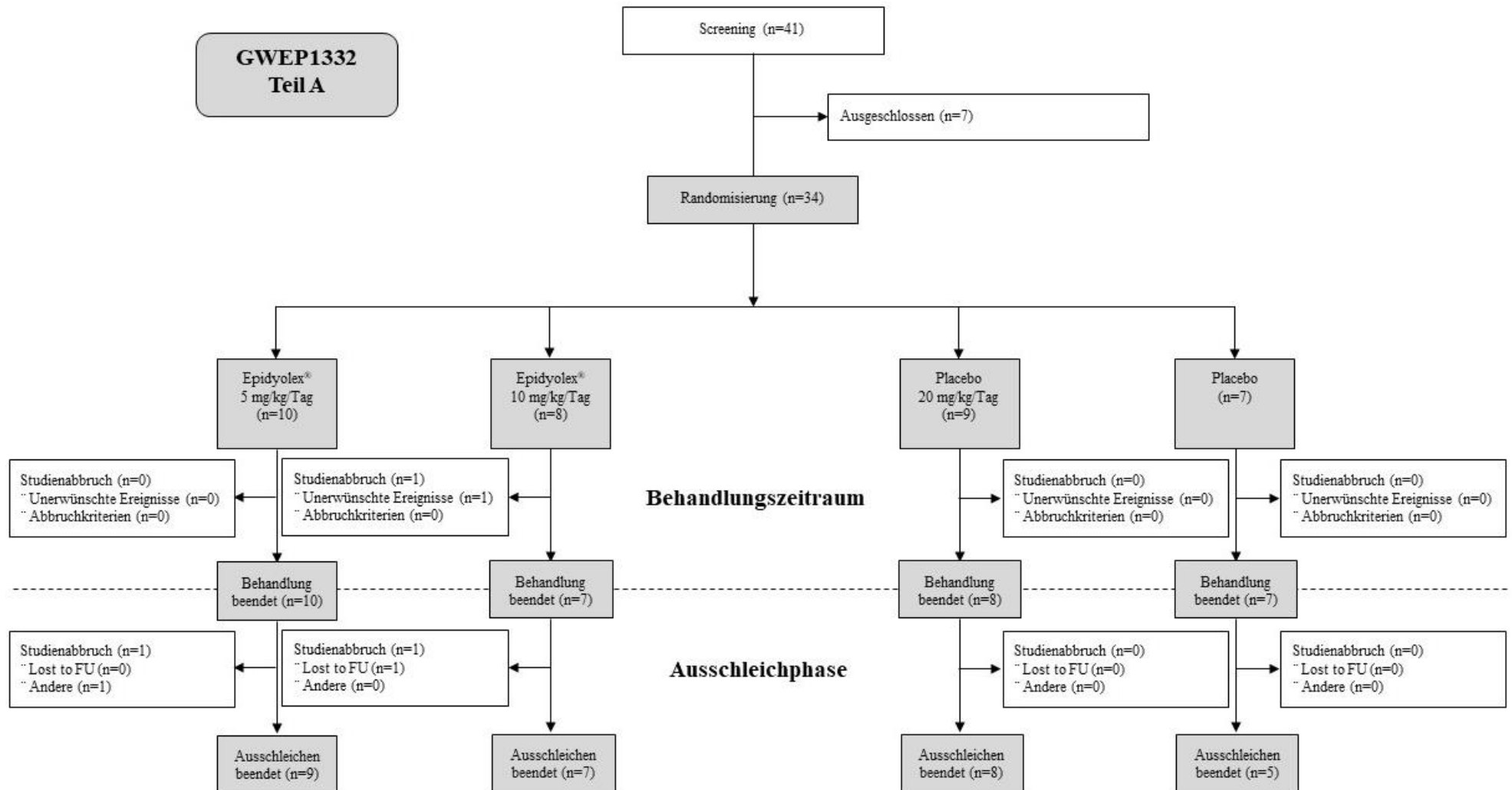
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beobachtetes Terzil 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der aktuellen ASM ($< 3, \geq 3$) Anzahl der vorherigen ASM ($< 4, \geq 4$) SCN1A-Mutation-positiv <p>Alle statistischen Signifikanzen wurden auf dem Niveau 0,05 ohne formale Anpassung auf Multiplizität getestet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Teil A</u></p> <p>Placebo</p> <p>a) n = 7</p> <p>b) n = 7</p> <p>c) n = 7</p> <p>Epidyolex[®] 5 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 10</p> <p>b) n = 10</p> <p>c) n = 10</p> <p>Epidyolex[®] 10 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 8</p> <p>b) n = 8 (mindestens eine Dosis), n = 7 (vollständige Behandlung)</p> <p>c) n = 8</p> <p>Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 9</p> <p>b) n = 9 (mindestens eine Dosis), n = 8 (vollständige Behandlung)</p> <p>c) n = 9</p> <p><u>Teil B</u></p> <p>Placebo</p> <p>a) n = 59</p> <p>b) n = 59 (mindestens eine Dosis), n = 56 (vollständige Behandlung)</p> <p>c) n = 59</p> <p>Epidyolex[®] 20 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 61</p> <p>b) n = 61 (mindestens eine Dosis), n = 52 (vollständige Behandlung)</p> <p>c) n = 61</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	In Teil A haben insgesamt 2 Patienten während des Behandlungszeitraums die Studie abgebrochen (1 Patient in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	10 mg/kg/Tag- Epidyolex [®] -Gruppe wegen UE, 1 Patient in der 20 mg/kg/Tag-Epidyolex [®] -Gruppe wegen Abbruchkriterien). In Teil B haben 12 Patienten (10,0 %) während des Behandlungszeitraums die Studie abgebrochen (9 Patienten [14,8 %] in der Epidyolex [®] -Gruppe und 3 Patienten [5,1 %] in der Placebo-Gruppe). Von diesen Patienten brachen 9 (7,5 %) wegen eines UE (8 Epidyolex [®] -Patienten [13,1 %] und 1 Patient in der Placebo-Gruppe [1,7 %]) ab, 1 Patient in der Placebo-Gruppe (1,7 %) war lost to Follow-Up, 1 Patient in der Placebo-Gruppe (1,7 %) wurde von seinen Eltern aus der Studie genommen und 1 Epidyolex [®] -Patient (1,6 %) wurde vom Prüfarzt wegen Nichteinhaltung der Dosierung des klinischen Prüfpräparats ausgeschlossen. Im Ausschleichenzeitraum von Teil B brach ein Epidyolex [®] -Patient wegen eines UE ab und 9 Patienten beendeten das Ausschleichen frühzeitig, um in die offene Extensionsstudie einzutreten (5 Epidyolex [®] -Patienten und 4 Patienten in der Placebo-Gruppe).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Teil A</u> Datum der ersten Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung durch einen Patienten oder dessen Elternteil(e)/gesetzlichen Vertreter: 22.10.2014 Datum der letzten Studienbeobachtung: 09.03.2015 <u>Teil B</u> Datum der ersten Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung durch einen Patienten oder dessen Elternteil(e)/gesetzlichen Vertreter: 30.03.2015 Datum der letzten Studienbeobachtung: 26.11.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA = Analyse der Kovarianz; ALT = Alanin-Aminotransferase; ASM = Anfallssuppressives Medikament; AST = Aspartat-Aminotransferase; CBD = Cannabidiol; CBD-Hauptmetabolite = 6-OH-CBD; 7-OH-CBD; 7-COOH-CBD; CGIC = Caregiver Global Impression of Change; CGICSD = Caregiver Global Impression of Change (Gesamteindruck des Betreuers zur Veränderung); CLB = Clobazam; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; CRF = Case report form (Prüfbogen); CSR = Clinical study report (klinischer Studienbericht); C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Columbia Selbstmordschweregrad Einstufungsskala); DILI = Drug-induced liver injury (medikamenteninduzierte Leberschäden); DS = Dravet-Syndrom; DSMC = Data and Safety Monitoring Committee (Datensicherheitsüberwachungskomitee); EKG = Elektrokardiogramm; ESS = Epworth Daytime Sleepiness Scale; FDA = U.S. Food and Drug Administration, abgekürzt FDA (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel); FU = Follow-up; IGF-1 = Insulin-like-Growth-Factor-1; INR = International Normalised Ratio; ITT = Intention-to-treat; IVRS = Interactive voice response system; IWRS = Interactive web response system; LOCF = Last observation carried forward; N-CLB = N-desmethyloclobazam; NOCB = Next observation carried backward; NRS = Numerical Rating Scale (numerische Bewertungsskala); OLE = Open-label Extension; PCWS = Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (pediatrische Cannabisentzugsskala); PP = Per protocol; PK = Pharmakokinetik; QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy; SAP = Statistischer Analyseplan; STP = Stiripentol; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TBL = Gesamtbilirubin; THC = Tetrahydrocannabinol; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = upper limit of normal (Obergrenze der Normalwerte); VNS = Vagusnervstimulation; VPA = Valproat.

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



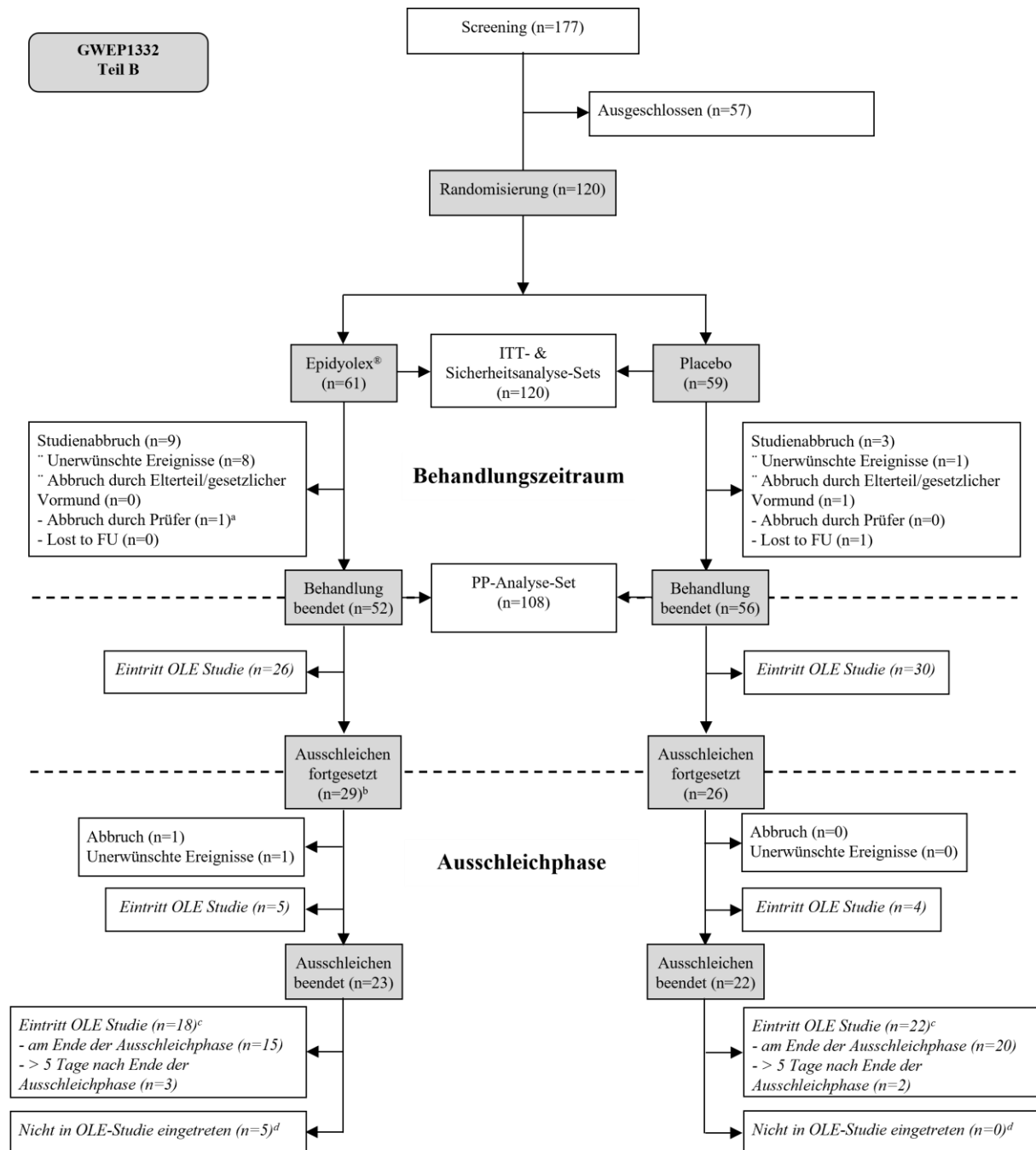


Abbildung 4-48: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1332, Teil A und Teil B.

a: Patient auch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, aber primär aus Gründen der Nicht-Compliance ausgeschlossen; b: inkl. 3 Patienten, die während des Behandlungszeitraumes die Studie abgebrochen haben; c: inkl. Patienten, die später als 5 Tage nach der letzten Visite die offene OLE-Studie begonnen haben; d: inkl. 2 Patienten, die nicht für die OLE-Studie zugelassen wurden, weil sie die Studie während des Behandlungszeitraumes abgebrochen hatten. ITT = Intention-to-treat; OLE = offene Extensionsstudie (open label extension); PP = Per Protocol.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-177 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1424

Studie: GWEP1424 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR	A
SAP	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie [A].

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre), mittels interaktiver webbasierter Systeme (Interactive Web Response System, IWRS) [A].

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden [A].

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden [A, B].

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen (u.a. Berechnung des Effektmaßes RR) wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [A, B].

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

ja nein

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

Die Auswertung der zulassungskonformen Teilpopulation (In-Label Population) in Einklang mit den Anforderungen der Nutzenbewertung erfolgte post-hoc. Da das Kriterium zur Auswahl dieser Zielpopulation (aktuelle Clobazam-Anwendung), bei der Randomisierung nicht Bestandteil der Stratifizierung war, ist die Wahrung der Randomisierung nicht gewährleistet. Ergänzend wird zudem ein Vergleich von Patienten der Teilpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet (d.h. Epidyolex® + Clobazam-Anwendung) vs. der PIAT + Placebo-Gruppe der Gesamtpopulation (gesamthaft ASM-Population) dargestellt. In diesem Fall kann die Randomisierung analog ebenfalls nicht gewährleistet werden. [A]

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene aus formalen Gründen als hoch eingestuft da – aufgrund der Vorgaben der FI – nicht die gesamte ITT-Population für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Die Wahrung der Randomisierung ist aufgrund der fehlenden Stratifizierung der post-hoc spezifizierten Teilpopulationen gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet nicht sichergestellt. Allerdings sind die demographischen Charakteristika und die Krankheitscharakteristika (ausgenommen Baseline-Krampfanfallshäufigkeit) der Studienarme der In-Label und der ASM-Population jeweils vergleichbar, sodass ein Vergleich weiterhin adäquat ist. Die Unterschiede in der Baseline-Krampfanfallshäufigkeit (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1) werden durch die statistischen Analysen adäquat berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Erhebung und Analyse des Endpunktes erfolgte im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE mit Todesfolge) auf Basis des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten zulassungskonformen Population (In-Label Population) bzw. der ASM-Population, da alle randomisierten Patienten dieser Teilpopulationen wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Epileptische Krampfanfälle**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [48].

Endpunkt: Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Patienten wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [48].

Endpunkt: Morbidität: Schlafstörungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Patienten wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [48].

Endpunkt: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der UE erfolgte anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten, somit ist das ITT-Prinzip erfüllt [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung basierend auf dem Safety-Analyseset zu erfolgen hat. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [48].

Tabelle 4-178 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1332B

Studie: **GWEP1332B**_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR	A
SAP	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie GWEP1332B ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie [A].

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre), mittels interaktiver webbasierter Systeme (Interactive Web Response System, IWRS) [A].

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden [A].

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden [A, B].

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen (u.a. Berechnung des Effektmaßes RR) wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [A, B].

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

ja nein

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

Die Auswertung der zulassungskonformen Teilpopulation (In-Label Population) in Einklang mit den Anforderungen der Nutzenbewertung erfolgte post-hoc. Da das Kriterium zur Auswahl dieser Zielpopulation (aktuelle Clobazam-Anwendung), bei der Randomisierung nicht Bestandteil der Stratifizierung war, ist die Wahrung der Randomisierung nicht gewährleistet. Ergänzend wird zudem ein Vergleich von Patienten der Teilpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet (d.h. Epidyolex® + Clobazam-Anwendung) vs. der PIAT + Placebo Gruppe der Gesamtpopulation (gesamthaft ASM-Population) dargestellt. In diesem Fall kann die Randomisierung analog ebenfalls nicht gewährleistet werden. [A]

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene aus formalen Gründen als hoch eingestuft da – aufgrund der Vorgaben der FI – nicht die gesamte ITT-Population für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Die Wahrung der Randomisierung ist aufgrund der fehlenden Stratifizierung der post-hoc spezifizierten Teilpopulationen gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet nicht sichergestellt. Allerdings sind die demographischen Charakteristika und die Krankheitscharakteristika (ausgenommen Baseline-Krampfanfallshäufigkeit) der Studienarme der In-Label und der ASM-Population jeweils vergleichbar, sodass ein Vergleich weiterhin adäquat ist. Die Unterschiede in der Baseline-Krampfanfallshäufigkeit (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1) werden durch die statistischen Analysen adäquat berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Erhebung und Analyse des Endpunktes erfolgte im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE mit Todesfolge) auf Basis des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten zulassungskonformen Population (In-Label Population) bzw. der ASM-Population, da alle randomisierten Patienten dieser Teilpopulationen wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt einen objektiv messbaren Endpunkt dar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Epileptische Krampfanfälle**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Sonstige möglicherweise verzerrende Aspekte ergeben sich für die Studie GWEP1332B. In dem SAP zur Studie GWEP1332B war die Analyse mittels binomialer Regression nicht prädefiniert, sondern die Differenz der Mediane nach Hodges' Lehmann als primäre Analyse definiert. Die Auswertung mittels binomialer Regression wird allerdings als adäquate primäre Analyse erachtet, da diese Methode den optimalen Ansatz zur Auswertung der Daten bietet. Die Analyse früherer Studien in den Indikationen DS und Lennox-Gastaut-Syndrom weisen darauf hin, dass Krampfanfallszählungen in einem generalisierten linearen Modell mit negativ-binomialer Verteilung eine optimale Anpassung des Modells an die Daten erlaubt. Zudem kann mit dem Modell die exakte Krampfanfallszahl in der Behandlungsperiode zusammen mit der Anzahl an Tagen mit Daten und als Offset im Modell geschätzt werden, ohne die Krampfanfallszahl vor der Analyse in eine Häufigkeit transformieren zu müssen [101, 102]. Die Differenz der Mediane nach Hodges' Lehmann wird im Dossier als Sensitivitätsanalyse präsentiert. Daher ergibt sich kein erhöhtes Verzerrungspotential auf Basis der post-hoc Auswertung. [B]

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [48].

Endpunkt: Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Patienten wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [48].

Endpunkt: Morbidität: Schlafstörungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Patienten wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48].[B]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung nach ITT-Prinzip erfolgte. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [48].

Endpunkt: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie; Der Endpunkterheber war verblindet [A].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der UE erfolgte anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten, somit ist das ITT-Prinzip erfüllt [A].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es lag ein *a priori* definierter SAP vor; Post-hoc Analysen wurden durchgeführt um eine Bewertung gemäß der vom IQWiG vorgegebenen Methodik zu ermöglichen [48]. [B]

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird gesamthaft als niedrig eingestuft, da die Endpunkterheber verblindet waren und die Auswertung basierend auf dem Safety-Analyseset zu erfolgen hat. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [48].

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden in einem separaten Dokument eingereicht.